

МУКОВИСЦИДОЗ

Регистр пациентов с муковисцидозом
в Российской Федерации. 2020 год.



Проект Ассоциации медицинских генетиков
и Российского респираторного общества



Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации

2020 год

Проект Ассоциации медицинских генетиков
и Российского респираторного общества

УДК 616.24
ББК Р419.9М
Р 326

Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год.

Р 326 /Под редакцией Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой, А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, С.Н. Авдеева, С.И. Куцева.
– М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2022, 68 с.
ISBN 978-5-98803-456-8

Проект Регистр пациентов с муковисцидозом Российской Федерации одобрен Комитетом по Этике ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России 10 февраля 2021 года (председатель Этического комитета – проф. Л.Ф. Курило).

На первой странице обложки Большой театр, летоисчисление которого начинается с 1776 года. Большой театр по праву называют гордостью русской культуры. На протяжении всей своей жизни он был центром притяжения лучших сил русского оперного и балетного искусства. На сцене этого театра впервые увидели свет многие выдающиеся творения русских композиторов, его труппу украшают и поныне имена самых прославленных отечественных певцов, танцоров, дирижеров, режиссеров, хореографов. Слава Большого театра давно уже вышла за пределы страны.

© Е.И. Кондратьева, С.А. Красовский, М.А. Старинова, А.Ю. Воронкова,
Е.Л. Амелина, Н.Ю. Каширская, С.Н. Авдеев, С.И. Куцев, 2022
© Оформление: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2022

ISBN 978-5-98803-456-8

Содержание

Приветственное слово	4
Оргкомитет Проекта Регистр пациентов с муковисцидозом РФ	6
Общий список участников, заполняющих данные для «Регистра пациентов с муковисцидозом Российской Федерации» за 2020 г.....	7
Регистр пациентов с муковисцидозом в России за 2020 г.	10
Общая информация	10
Возрастная и половая структура больных муковисцидозом	15
Диагностика муковисцидоза	16
Диагностика в 2020 году	18
Потовый тест.....	18
Генетика	21
Микробиология.....	30
Респираторная функция.....	35
Нутритивный статус.....	37
Нутритивный статус и респираторная функция	41
Осложнения заболевания в текущем году	42
Лечение	47
Трансплантация	54
Выживаемость	54
Заключение.....	55
Список рекомендуемой литературы.....	55
Условные обозначения	55
Партнеры и спонсоры.....	56
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	58
Перечень данных Российского регистра больных муковисцидозом	58
Критерии включения пациентов в Российский регистр больных муковисцидозом.....	61
Дополнительные объяснения по внесению показателей в Российский регистр	61
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	63
Характеристика вариантов нуклеотидной последовательности гена <i>CFTR</i> у пациентов с муковисцидозом РФ в 2020 г.	63



Куцев С.И.,
доктор медицинских наук, академик РАН,
директор ФГБНУ «МГНЦ», главный
внештатный специалист по медицинской
генетике Минздрава России, председатель
профильной комиссии по медицинской
генетике Минздрава России, председатель
Этического Комитета Минздрава России,
президент Ассоциации медицинских генетиков
России

Уважаемые коллеги!

Поздравляю Вас с выходом юбилейного 10-го выпуска регистра муковисцидоза Российской Федерации! Как известно, муковисцидоз (МВ) или кистозный фиброз — одно из наиболее часто встречающихся наследственных заболеваний, резко сокращающее продолжительность и качество жизни пациентов без адекватного лечения. Еще совсем недавно больные с МВ умирали в раннем детском возрасте или даже на первом году жизни от пневмонии и истощения, обусловленного мальабсорбцией. Теперь же МВ в РФ из «фатального» перешел в разряд хронических заболеваний с популяцией взрослых пациентов, превысившей 25% в 2019 году. Интенсивные исследования гена кистозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), белка CFTR и его функции способствовали развитию новых возможностей персонализированного подхода к фармакотерапии пациентов с МВ, направленной на восстановление структуры и функции белка CFTR.

Российский регистр пациентов с муковисцидозом ведется с 2011 года и включает подробную генетическую, диагностическую, клиническую и терапевтическую информацию о наших пациентах с МВ. Регистр создан на основе рекомендаций для Европейского регистра общества муковисцидоза (ECFSPR).

Настоящим изданием Регистра пациентов с муковисцидозом в РФ за 2020 год мы отмечаем десятилетний юбилей кропотливой работы специалистов, занимающихся МВ в нашей стране. Идейными руководителями Регистра стали профессор, д.м.н., заслуженный деятель науки Н.И. Капранов и академики РАН, профессора А.Г. Чучалин и Е.К. Гинтер.

Если в первом печатном издании Регистра за 2011 год были обобщены данные лишь о 1015 пациентах из 17 регионов РФ, то в юбилейный Регистр 2020 года внесена информация о 3722 пациентах из 81 региона нашей страны. Охват генетическим обследованием пациентов с МВ на протяжении последних 10 лет вырос совсем незначительно, так как был достаточно высок уже в 2011 году (91,8% в 2011 году и 93,0% в 2020 году), а вот эффективность генетического обследования достоверно возросла, приведя к увеличению суммарной частоты идентифицированных аллелей с 80% до 89,9% в 2020 году, за счет оптимизации генетических исследований, включая секвенирование. В 2020 году выявлено 230 патогенных вариантов гена CFTR, причем 58 из них уникальны, т.к. отсутствуют в международных базах CFTR.

Юбилейный регистр пациентов с муковисцидозом РФ впервые вышел в новом формате. База данных Регистра МВ заполнялась через универсальный программный комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределёнными клинико-эпидемиологическими данными в режиме удаленного доступа «QUINTA» АО «Астон Консалтинг». Данный программный комплекс отвечает требованиям безопасности информации, предъявляемым к государственным информационным системам второго класса защищенности и информационным системам персональных данных 2-ого уровня защищенности (У32) (Аттестат соответствия № 09/20-021АТТ).

Ведение Регистра пациентов с муковисцидозом способствует рационализации организации помощи людям с данной патологией, планированию бюджета и совершенствованию льготного лекарственного обеспечения, что особенно важно для расчёта потребности пациентов страны в таргетной терапии CFTR-модуляторами и для принятия решения по обеспечению пациентов этой терапией. Единичные пациенты начали получать CFTR-модуляторы с 2019 года (15 человек в 2019 и 23 — в 2020 годах). Регистрация в РФ в декабре 2020 года первого препарата (ивакафтор/лумакафтор) привела к стремительному росту числа пациентов, по-

лучающих данную терапию. На 2022 год запланировано обеспечить уже около 1300 пациентов CFTR-модуляторами, и регистр помогает сделать расчеты в потребности детей в данной терапии.

Выражаю благодарность всем участникам регистра, прошу присоединиться к работе специалистов из регионов, где еще не осуществляется сбор данных, надеюсь на плодотворное продолжение этой интересной и важной работы на благо российских пациентов с муковисцидозом.

Уважаемые коллеги!

Вы держите в руках десятый юбилейный выпуск «Регистр пациентов с муковисцидозом в РФ. 2020 год». Российский регистр пациентов с муковисцидозом ведется с 2011 года. Инициаторами создания регистра стали два выдающиеся российских пульмонолога: академик РАН А.Г. Чучалин и основатель помощи пациентам с муковисцидозом профессор, Заслуженный деятель науки Н.И. Капранов. Прошло 10 лет, и мы можем оценить значимость проделанной работы всех врачей, которые на разных этапах участвовали в создании регистров, и выразить им слова благодарности.

Количество пациентов регистра с 1026 в 2011 году увеличилось более чем в 3 раза, до 3722 в 2020 году. Впервые в 2020 году доля взрослых пациентов достигла 26,5%, превратив муковисцидоз из педиатрической проблемы в патологию взрослых. Задачей последующих регистров, несомненно, является привлечение пульмонологов терапевтической сети к заполнению регистра для получения более точных сведений о взрослых пациентах.

Практика ведения регистров пациентов становится все более актуальной в медицинском сообществе. Повышенный интерес к объединению данных о пациентах обусловлен потребностью в информации о реальной частоте муковисцидоза и клиническом его течении, факторах риска развития состояний, угрожающих жизни, необходимостью совершенствовать стандарты диагностики, систему диспансеризации и реабилитации пациентов, а также в оценке безопасности применяемых медицинских технологий и повышении эффективности лечения в условиях реальной клинической практики.

Накопленные данные о функциональном состоянии легких, микробиологическом статусе респираторного тракта, осложнениях, выживаемость пациентов с успехом используются для сравнения терапевтических стратегий и создания адекватных алгоритмов действий в определенных клинических ситуациях. Данные регистров позволяют получать демографические показатели, необходимые для улучшения системы помощи пациентам, выработки консенсусных решений и рекомендаций.

Поздравляю всех создателей регистра с юбилейным десятим выпуском и выражаю надежду на дальнейшую совместную работу по созданию будущих регистров, надежду на расширение показателей, анализируемых в регистре, в первую очередь, для оценки эффективности и безопасности таргетной терапии.



Авдеев С.Н.,
доктор медицинских наук, академик РАН,
заведующий кафедрой пульмонологии ФГАОУ
ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова МЗ
РФ (Сеченовский Университет), директор
НМИЦ по профилю «пульмонология»,
главный внештатный специалист пульмонолог
Минздрава России



Кондратьева Елена Ивановна
профессор, д.м.н., врач высшей категории, председатель оргкомитета регистра, зав. научно-клиническим отделом муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ», заведующая кафедрой Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «МГНЦ», заместитель директора по науке «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», член рабочей группы экспертов по диагностике и регистру Европейского общества по муковисцидозу (ECFS);
e-mail: elenafpk@mail.ru



Воронкова Анна Юрьевна
к.м.н., врач-педиатр высшей категории, секретарь оргкомитета регистра, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ», ГБУЗ МО «НИКИД МЗ МО», отделение муковисцидоза;
e-mail: voronkova111@yandex.ru



Амелина Елена Львовна
к.м.н., заведующая лабораторией муковисцидоза ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России», доцент кафедры Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «МГНЦ», врач пульмонолог ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева» ДЗМ, член рабочей группы экспертов по диагностике Европейского общества по муковисцидозу (ECFS);
e-mail: camelina@mail.ru



Красовский Станислав Александрович
к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России», ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ», доцент кафедры Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «МГНЦ», врач-пульмонолог ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева» ДЗМ;
e-mail: sa_krasovsky@mail.ru



Каширская Наталья Юрьевна
профессор, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова», профессор кафедры педиатрии Московского областного научно-исследовательского клинического института (МОНКИ) им. М.Ф. Владимирского; член рабочих групп экспертов по неонатальному скринингу, стандартам терапии и регистру Европейского общества по муковисцидозу (ECFS); Президент Общероссийской Общественной Организации «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом»;
e-mail: kashirskayanj@mail.ru



Старинова Марина Александровна
научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», менеджер регистра;
e-mail: registrycfirf@gmail.com

Общий список всех участников Проекта за 2020 год

Общий список участников, заполняющих данные для «Регистра пациентов с муковисцидозом Российской Федерации» за 2020 г.

Группа врачей, подготовившая раздел «Генетика»:	<p>Поляков Александр Владимирович – член-корр. РАН, профессор, д-р биол. наук, заведующий лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, главный научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, заведующий кафедрой молекулярной генетики и биоинформатики ИВиДПО ФГБНУ «МГНЦ»</p> <p>Адян Тагуи Аветиковна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, врач лабораторной генетики лаборатории молекулярно-генетической диагностики №1 ФГБНУ «МГНЦ», доцент кафедры молекулярной генетики и биоинформатики ИВиДПО ФГБНУ «МГНЦ», доцент кафедры общей и медицинской генетики МБФ РНИМУ имНИИПирогова</p> <p>Мельяновская Юлия Леонидовна – научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России</p>
---	--

N	Регион	Участники
1	Алтайский край	Сероклинов Валерий Николаевич Даулетова Янина Анатольевна Петрова Дина Владимировна
2	Астраханская область	Сергиенко Диана Фикретовна
3	Брянская область	Сташкевич Татьяна Вадимовна
4	Волгоградская область	Акельев Сергей Иванович Цома Вера Владимировна Васильева Яна Александровна Шиповскова Екатерина Евгеньевна Широкова Полина Анатольевна Дубова Наталия Эдуардовна
5	Воронежская область	Леднева Вера Сергеевна Ульянова Людмила Владимировна Коломацкая Виктория Валерьевна
6	Забайкальский край	Гаймоленко Инесса Никандровна Марковская Анжелика Игоревна Потапова Наталья Леонидовна
7	Ивановская область	Смирнова Татьяна Леонидовна
8	Иркутская область	Бондаренко Татьяна Петровна Шинкарёва Вера Михайловна
9	Кабардино-Балкарская Республика	Мамбетова Анета Мухадовна Маремшаова Фатима Ауесовна
10	Калининградская область	Петров Виктор Владимирович
11	Калужская область	Кузьмичева Инеса Александровна
12	Кемеровская область	Протасова Татьяна Александровна
13	Кировская область	Удалова Анна Вениаминовна
14	Краснодарский край	Брисин Виктор Юрьевич Лягуша Дарина Эдуардовна Голихина Татьяна Александровна
15	Красноярский край	Ильенкова Наталья Анатольевна Чикунев Владимир Викторович
16	Москва и Московская область	Воронкова Анна Юрьевна Кондратьева Елена Ивановна Жекайте Елена Кястутисовна Шерман Виктория Давидовна Горинова Юлия Викторовна Красовский Станислав Александрович

Общий список всех участников Проекта за 2020 год

		Симонова Ольга Игоревна Амелина Елена Львовна Горяинова Анастасия Васильевна Семыкин Сергей Юрьевич
17	Мурманская область	Пушкарева Дарья Вячеславовна
18	Нижегородская область	Лаврова Алла Евгеньевна Ерзутова Марина Валерьевна
19	Новосибирская область	Кондакова Юлия Александровна Пинегина Юлия Станиславовна Полойко Анастасия Анатольевна
20	Омская область	Корнеева Татьяна Юрьевна Сафонова Татьяна Ивановна Шевлякова Анна Александровна Павлинова Елена Борисовна
21	Оренбургская область	Рыбалкина Марина Георгиевна Скачкова Маргарита Александровна
22	Пермский край	Фурман Евгений Григорьевич Шадрина Вера Владиславовна
23	Приморский край	Васильева Татьяна Геннадьевна Воронин Сергей Владимирович Киняйкин Михаил Фёдорович Наумова Ирина Викторовна
24	Республика Башкортостан	Аюпова Гузель Рамилевна Козырева Лилия Сергеевна
25	Республика Бурятия	Очирова Наталья Иннокентьевна Жамьянова Надежда Доржиевна
26	Республика Коми	Лахова Елена Александровна
27	Республика Крым и Севастополь	Ивахненко Евгений Федорович Тришина Светлана Васильевна Габитова Елена Сергеевна
28	Республика Мордовия	Дьячкова Анна Альбертовна
29	Республика Татарстан	Пятеркина Оксана Геннадьевна Шакирова Гульназ Ринатовна
30	Ростовская область	Ягубянц Елена Тиграновна Чепурная Мария Михайловна
31	Рязанская область	Терехина Татьяна Анатольевна Смирнова Вера Владимировна
32	Самарская область	Васильева Елена Александровна Яковлева Вера Борисовна Борисов Алексей Валерьевич Кондратенко Ольга Владимировна Бойченко Елена Александровна Козлов Андрей Владимирович Лямин Артем Викторович
33	Санкт-Петербург и Ленинградская область	Бойцова Евгения Викторовна Гембицкая Татьяна Евгеньевна Москвина Дарья Михайловна Степаненко Татьяна Александровна Филиппова Татьяна Андреевна Коновалова Людмила Евгеньевна Махмутова Виктория Ринатовна Орлов Александр Владимирович Пашкевич Александр Анатольевич Никитина Марина Ивановна Ковалев Виктор Николаевич Игнатьева Мария Николаевна Ушатская Оксана Александровна

Общий список всех участников Проекта за 2020 год

		Борисенко Тарас Сергеевич Антипова Любовь Анатольевна
34	Свердловская область	Пономарева Наталья Дмитриевна Шуляк Ирина Павловна
35	Смоленская область	Новикова Ольга Борисьевна Алимова Ирина Леонидовна
36	Ставропольский край	Водовозова Элла Владимировна Енина Елена Александровна Леденева Лариса Николаевна Григорьянц Инесса Самвеловна Белаш Татьяна Александровна
37	Тамбовская область	Болдырева Диана Евгеньевна
38	Томская область	Назаренко Людмила Павловна Сеитова Гульнара Наримановна Минайчева Лариса Ивановна
39	Тульская область	Басилая Арсен Валериевич Калинина Юлия Эриховна Гапонова Наталья Михайловна
40	Тюменская область	Булатова Ирина Алексеевна
41	Удмуртская республика	Симанова Татьяна Владимировна Осипова Елена Валерьевна Стародубцева Оксана Ивановна Муралёва Наталия Петровна Кочергина Татьяна Анатольевна Гоголева Елена Владимировна
42	Ульяновская область	Губарева Татьяна Александровна
43	Хабаровский край	Козлова Елена Александровна Сикора Наталья Владимировна Молчанова Ольга Викторовна
44	Ханты-Мансийский автономный округ-Югра	Сацук Наталья Анатольевна
45	Челябинская область	Ревель-Муроз Наталья Петровна Каримова Ирина Петровна
46	Чувашская республика	Голубцова Ольга Игоревна Павлов Петр Иванович
47	Ярославская область	Ашерова Ирина Карловна Зильбер Илья Ефимович

Регистр пациентов с муковисцидозом в России за 2020 г.

Общая информация



Рис. 1. Регионы, включенные в Регистр в 2020 г. Примечание: темно-оранжевым цветом показаны регионы, представившие полные данные по больным муковисцидозом (дети и взрослые), оранжевым – регионы, пациенты которых, наблюдаются в других субъектах РФ, песочный цвет – данные не представлены

В Регистр включены данные 82 региона-субъекта Российской Федерации (рис. 1). Представлены суммирующие данные по федеральным округам. Дополнительно выделены города Москва и Санкт-Петербург, показатели по которым представлены отдельно (наряду с включением их данных в соответствующие федеральные округа).

ЦФО – Центральный федеральный округ (n=1128), из них Москва = 447

СЗФО – Северо-западный федеральный округ (n=329), из них Санкт-Петербург = 181

ЮФО – Южный федеральный округ (n=374).

ПВФО – Приволжский федеральный округ (n=758).

УФО – Уральский федеральный округ (n=309).

СФО – Сибирский федеральный округ (n=448).

ДВФО – Дальневосточный федеральный округ (n=192).

СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ (n=184).

Регионы, не вошедшие в регистр 2020 года:

Ненецкий автономный округ, Чукотский автономный округ.

В Регистр 2020 г. были включены данные 3722 пациентов: 2567 живых и 32 умерших, наблюдающихся в текущем году, а также 1123 пациентов, которые не наблюдались в текущем году.

Общее количество пациентов с муковисцидозом в РФ (по данным «Программы 14 высокозатратных нозологий» Министерства Здравоохранения РФ) составляет 4230 человек.

В табл. 1 представлено число пациентов в каждом регионе, доля взрослых пациентов в каждом из них и доля пациентов региона от числа пациентов в соответствующем федеральном округе и от общего количества.

Число всех пациентов в субъектах РФ, представленных в регистре

№	Субъект РФ	Федеральный округ	Абсолютное число пациентов, п	Количество взрослых, абс.	Доля взрослых, %	Доля в федеральном округе, %	Доля в общем регистре, %
1	Москва	ЦФО	447	151	33,8	39,6	12,0
2	МО	ЦФО	242	59	24,4	21,5	6,5
3	Ярославская обл.	ЦФО	51	22	43,1	4,5	1,4
4	Забайкальский край	СФО	29	5	17,2	5,8	0,8
5	Тульская область	ЦФО	37	15	40,5	3,3	1,0
6	Томская область	СФО	30	3	10,0	6,0	0,8
7	Смоленская область	ЦФО	24	4	16,7	2,1	0,6
8	Самарская область	ПВФО	104	34	32,7	13,7	2,8
9	Рязанская область	ЦФО	23	6	26,1	2,0	0,6
10	Пермский край	ПВФО	59	19	32,2	7,8	1,6
11	Оренбургская область	ПВФО	69	18	26,1	9,1	1,9
12	Омская область	СФО	66	25	37,9	13,1	1,8
13	Новосибирская область	СФО	79	23	29,1	15,7	2,1
14	Нижегородская область	ПВФО	109	22	20,2	14,4	2,9
15	Ленинградская область	СЗФО	32	9	28,1	9,7	0,9
16	Кемеровская область	СФО	56	11	19,6	11,2	1,5
17	Воронежская область	ЦФО	77	22	28,6	6,8	2,1
18	Брянская область	ЦФО	20	3	15,0	1,8	0,5
19	Астраханская область	ЮФО	22	6	27,3	5,9	0,6
20	Ставропольский край	СКФО	73	22	30,1	39,7	2,0
21	Приморский край	ДВФО	54	20	37,0	39,1	1,5
22	Красноярский край	СФО	85	10	11,8	16,9	2,3
23	Краснодарский край	ЮФО	135	31	23,0	36,1	3,6
24	Алтайский край	СФО	61	7	11,5	12,2	1,6
25	Республика Чувашия	ПВФО	58	23	39,7	7,7	1,6
26	Республика Удмуртия	ПВФО	37	22	59,5	4,9	1,0
27	Республика Татарстан	ПВФО	126	46	36,5	16,6	3,4
28	Республика Мордовия	ПВФО	20	5	25,0	2,6	0,5
29	Республика Башкортостан	ПВФО	83	23	27,7	10,9	2,2
30	Ханты-Мансийский АО – Югра	УФО	62	13	21,0	20,1	1,7
31	Санкт-Петербург	СЗФО	181	49	27,1	55,0	4,9
32	Челябинская область	УФО	82	20	24,4	26,5	2,2
33	Вологодская область	СЗФО	25	5	20,0	7,6	0,7
34	Ивановская область	ЦФО	27	7	25,9	2,4	0,7
35	Республика Хакасия	СФО	13	2	15,4	2,6	0,3
36	Амурская область	ДВФО	12	2	16,7	8,7	0,3
37	Владимирская область	ЦФО	34	10	29,4	3,0	0,9
38	Волгоградская область	ЮФО	17	7	41,2	4,5	0,5
39	Иркутская область	СФО	56	11	19,6	11,2	1,5
40	Калининградская область	СЗФО	26	3	11,5	7,9	0,7
41	Калужская область	ЦФО	31	7	22,6	2,7	0,8
42	Липецкая область	ЦФО	18	6	33,3	1,6	0,5
43	Мурманская область	СЗФО	24	5	20,8	7,3	0,6
44	Пензенская область	ПВФО	14	4	28,6	1,8	0,4
45	Республика Бурятия	СФО	25	5	20,0	5,0	0,7
46	Республика Ингушетия	СКФО	8	0	0,0	4,3	0,2
48	Республика Коми	СЗФО	17	2	11,8	5,2	0,5
49	Республика Крым	ЮФО	64	15	23,4	17,1	1,7
50	Ростовская область	ЮФО	111	25	22,5	29,7	3,0
51	Саратовская область	ПВФО	22	10	45,5	2,9	0,6
52	Свердловская область	УФО	101	27	26,7	32,7	2,7
53	Севастополь	ЮФО	12	5	41,7	3,2	0,3
54	Тверская область	ЦФО	20	3	15,0	1,8	0,5
55	Тюменская область	УФО	42	5	11,9	13,6	1,1
56	Ульяновская область	ПВФО	24	6	25,0	3,2	0,6
57	Хабаровский край	ДВФО	46	11	23,9	33,3	1,2
58	Республика Чечня	СКФО	54	2	3,7	29,3	1,5
59	ЯНАО	УФО	11	5	45,5	3,6	0,3
60	Курганская область	УФО	11	2	18,2	3,6	0,3
61	Тамбовская область	ЦФО	21	5	23,8	1,9	0,6
62	Белгородская область	ЦФО	23	7	30,4	2,0	0,6
63	Карачаево-Черкесская республика	СКФО	21	1	4,8	11,4	0,6
64	Республика Дагестан	СКФО	13	2	15,4	7,1	0,3

Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год

№	Субъект РФ	Федеральный округ	Абсолютное число пациентов, п	Количество взрослых, абс.	Доля взрослых, %	Доля в федеральном округе, %	Доля в общем регистре, %
65	Костромская область	ЦФО	15	4	26,7	1,3	0,4
66	Кировская область	ПВФО	25	5	20,0	3,3	0,7
67	Архангельская область	СЗФО	8	5	62,5	2,4	0,2
68	Курская область	ЦФО	11	0	0,0	1,0	0,3
69	Республика Осетия	СКФО	11	0	0,0	6,0	0,3
70	Республика Марий Эл	ПВФО	8	2	25,0	1,1	0,2
71	Республика Адыгея	ЮФО	8	4	50,0	2,1	0,2
72	Республика Тыва	СФО	2	2	100,0	0,4	0,1
73	Камчатский край	ДВФО	5	0	0,0	3,6	0,1
74	Республика Саха	ДВФО	10	2	20,0	7,2	0,3
75	Сахалинская область	ДВФО	8	1	12,5	5,8	0,2
76	Орловская область	ЦФО	7	2	28,6	0,6	0,2
77	Новгородская область	СЗФО	6	2	33,3	1,8	0,2
78	Республика Карелия	СЗФО	7	1	14,3	2,1	0,2
79	Псковская область	СЗФО	3	1	33,3	0,9	0,1
80	Республика Калмыкия	ЮФО	5	1	20,0	1,3	0,1
81	Кабардино-Балкарская республика	СКФО	4	0	0,0	2,2	0,1
82	Магаданская область	ДВФО	1	0	0,0	0,7	0,0
ИТОГО:			3722	987	26,5		100,0

Динамика численности пациентов в регистре с 2011 по 2020 годы представлена на рис. 2.



Рис. 2. Динамика численности пациентов в регистре с 2011 по 2020 годы*.

*Примечание: в т.ч. 1123 пациентов, которые не наблюдались в 2020 г.

На рис. 3 представлена доля пациентов каждого федерального округа в общей численности пациентов.

На рис. 4 отражено абсолютное число детей и взрослых в федеральных округах.

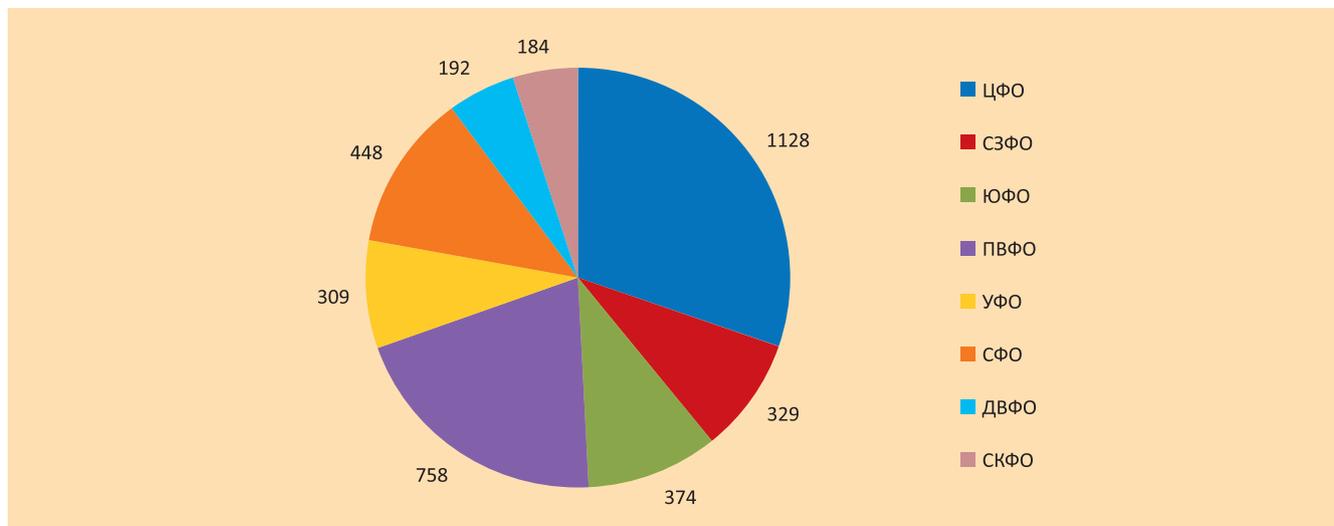


Рис. 3. Доля пациентов каждого федерального округа в общей численности пациентов РФ

Общая информация

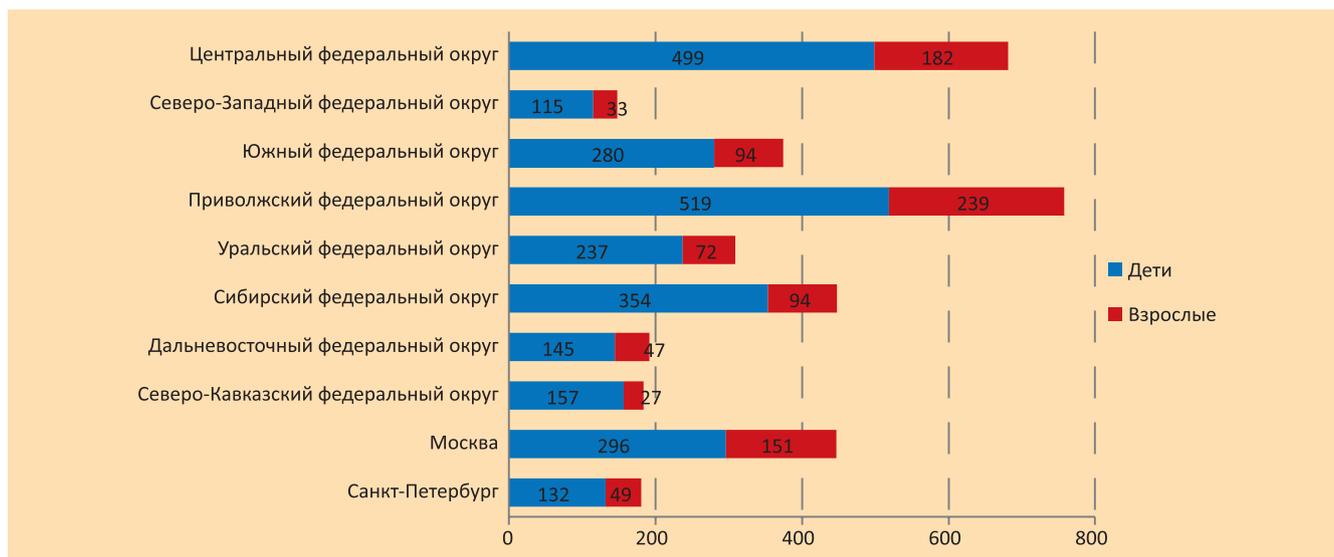


Рис. 4. Абсолютное число детей и взрослых в каждом округе

Общая суммирующая информация по регистру в сравнении с данными предыдущих лет представлена в табл. 2.

Таблица 2
Основные показатели, отражающие организацию помощи пациентам с муковисцидозом и их состояние здоровья за 2011–2020 гг.

Показатель	2011 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Общее число	1026	3142	3169	3722
Статус пациентов				
живы, п	1 011	3091	3117	2567
умерли, п	1	51	52	32
Не наблюдались в текущем году	–	–	–	1123
Исключены из регистра, п	–	18	22	4
Возраст, годы				
M±SD	11,5±8,9	12,8±9,6	13,2±9,8	13,7±9,7
Me (25th – 75th pctl)			10,8 (5,7–18,3)	11,4 (6,3–18,7)
Me (IQR)	9,5(14,0)	10,4 (12,4)	10,8 (12,5)	11,4 (12,4)
Доля пациентов в возрасте ≥ 18 лет, %	25,0	24,7	25,5	26,5
Возраст установления диагноза, годы				
M±SD	3,3±5,5	3,1±6,1	3,2±6,4	3,6±6,1
Me (25th – 75th pctl)			0,4 (0,1–3,0)	0,4 (0,1–2,9)
Me (IQR)	1,0 (4,0)	0,5 (2,9)	0,4 (2,9)	0,4 (2,8)
Мекониевый илеус				
всего, %	5,4	8,5	8,7	8,9
хирургическое пособие, %	4,8	7,4	7,6	7,9
консервативная терапия, %	0,6	1,1	1,1	1,0
в отчетном году, %	8,7	11,9	15,2	15,7
хирургическое пособие, %	8,7	10,7	13,7	14,9
консервативная терапия, %	0	1,2	1,5	0,8
Диагноз по неонатальному скринингу				
всего, %	28,8	48,2	49,7	52,3
в отчетном году, %	78,3	72,9	64,9	80,2
Генетическое исследование				
охват, %	91,8	94,3	95,6	93,0
доля выявленных генетических вариантов, %*	80,0	89,3	90,0	89,9
– два выявленных генетических вариантов, %*	69,1	82,4	83,5	83,3
– один выявленный генетический вариант, %*	21,4	14,0	13,3	13,3
– оба генетических вариантов не выявлены, %*	9,5	3,7	3,2	3,5
F508del / F508del, %*	32,1	29,7	30,0	30,0
F508del / неF508del, %*	41,2	46,7	46,2	45,2
неF508del / неF508del, %*	26,7	23,6	23,7	24,8
F508del, аллельная частота, %*	52,79	53,05	53,14	52,6
CFTRdele2,3, аллельная частота, %*	6,32	6,09	6,18	6,2
E92K, аллельная частота, %*	2,65	3,04	3,11	3,3
Микробиологическое исследование				
Staphylococcus aureus, %	58,4	58,4	61,5	63,1
MRSA, %	–	4,1	4,1	3,1
Pseudomonas aeruginosa				

Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год

Показатель	2011 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.
– хроническое инфицирование, %	32,3	33,0	34,3	34,1
– интермиттирующий высев, %	15,1	15,0	15,8	16,9
Burkholderia cepacia complex, %	7,0	5,8	5,5	5,1
Stenotrophomonas maltophilia, %	3,4	4,3	5,9	5,3
Achromobacter spp., %	–	5,8	6,6	7,6
НПГОФ, %	13,4	8,9	11,0	–
Легочный (нетуберкулезный) микобактериоз, %	1,6	0,9	1,0	1,7
Haemophilus influenzae, %	–	4,7	5,8	3,8
Escherichia coli, %	–	–	–	4,4
Респираторная функция				
ФЖЕЛ, %долж.	84,6±30,1	84,6±21,8	84,6±21,6	85,7±22,1
ОФV ₁ , %долж.	74,6±29,4	77,6±26,1	77,6±26,2	78,6±26,5
Нутритивный статус				
медиана перцентиля ИМТ среди детей	29,0 (55,6)	29,1 (48,9)	30,5 (49,5)	30,2 (52,0). 30,2
Me (25th – 75th pctl)			30,5 (10,6–59,9)	(10,7–62,2)
медиана ИМТ среди взрослых	18,8 (3,9)	19,1 (3,8)	19,1 (3,8)	19,1 (3,7)
Me (25th – 75th pctl)			19,1 (17,4–21,2)	19,1 (17,6–21,2)
Осложнения заболевания в отчетном году				
Аллергический бронхолегочный аспергиллез, %	1,3	2,0	2,3	2,5
Сахарный диабет с применением инсулина, %	3,2	2,7	3,3	3,2
Пневмоторакс, потребовавший дренирования, %	1,5	0,5	0,7	0,7
Цирроз печени				
– с портальной гипертензией / гиперспленизмом, %	4,2	3,9	4,9	4,0
– без портальной гипертензии / гиперспленизма, %	4,3	2,2	2,3	3,1
– о наличии гипертензии неизвестно, %	0,3	0,4	0,3	0,5
Поражение печени без цирроза, %	23,2	11,9	13,0	17,9
Легочное кровотечение, %	2,6	0,9	1,0	1,5
Остеопороз (низкая костная масса), %	14,5	6,9	6,4	5,2
Полипоз верхних дыхательных путей, %	15,0	28,3	33,4	31,8
Синусит без полипов, %	–	–	–	28,0
Электролитные расстройства, %	4,0	2,9	3,2	3,1
Наличие онкологического заболевания, %	0,4	0,2	0,2	0,1
Амилоидоз, %	0,2	0,1	0,1	1,0
Синдром дистальной интестинальной обструкции, %	–	1,7	1,7	2,3
Терапия в отчетном году				
Гипертонический раствор натрия хлорида, %	8,7	67,6	71,5	72,7
Антибиотики ингаляционные, %	41,3	45,9	46,7	45,7
Антибиотики внутривенные, %	70,9	38,0	33,2	32,3
Антибиотики пероральные, %	69,1	59,4	55,0	57,4
Бронходилататоры, %	63,0	49,9	50,5	45,5
Стероиды ингаляционные, %	26,8	14,9	14,6	10,3
Стероиды системные, %	8,3	3,7	3,4	3,6
Дорназа альфа, %	93,4	95,7	95,8	95,2
Азитромицин в субингибирующей дозе, %	34,7	31,9	30,6	26,5
Урсодезоксихолевая кислота, %	93,2	88,6	87,9	88,1
Панкреатические ферменты, %	94,2	92,2	90,8	93,3
Жирорастворимые витамины, %	88,1	88,9	88,3	91,2
Кинезитерапия, %	79,9	80,0	79,4	81,6
Кислородотерапия, %	6,2	4,5	4,5	4,4
Ингибиторы протонной помпы, %	–	18,8	20,3	23,5
Ингаляционный маннитол, %	–	–	3,2	3,9
Трансплантация за отчетный год				
– легких, п	1	9	7	5
– печени, п	0	4	2	2
– почек, п	0	1	0	0
Смерть				
Число умерших	15	51	52	32
M±SD, годы	15,9±12,7	22,6±9,9	22,5±12,2	17,3±10,7
Me (25th – 75th pctl)			22,4 (14,9–28,5)	15,5 (11,6–24,3)
Me (IQR), годы	17,4 (25,0)	23,0 (14,4)	22,4 (13,8)	15,5 (13,1)
Причины смерти				
– бронхолегочная, п	13	44	39	31
– водно-электролитные расстройства, п	1	–	–	–
– поражение печени, п	–	2	3	1
– несчастный случай, п	–	–	–	–
– связанная с трансплантацией	–	2	3	–
– острая почечная недостаточность, п	–	–	–	–
– онкология, п	–	–	–	–
– не связана с муковисцидозом	–	–	2	–
– другая, п	–	–	2	–
– причина смерти неизвестна, п	1	3	3	–

Возрастная и половая структура пациентов с муковисцидозом

Распределение пациентов с муковисцидозом в зависимости от возраста представлено на рис. 5. Средний возраст пациентов в 2020 году составил $13,7 \pm 9,7$ лет, медиана возраста – 11,4 (6,3–18,7) лет. Самый старший пациент в отчетном 2020 году наблюдался в г. Санкт-Петербург. Его возраст – 63,1 лет, возраст самого младшего – 0,06 года. Доля взрослых пациентов (≥ 18 лет) – 26,5%. Среди пациентов с МВ незначительно преобладали мужчины и составили – 52,0%, женщины – 48,0%.

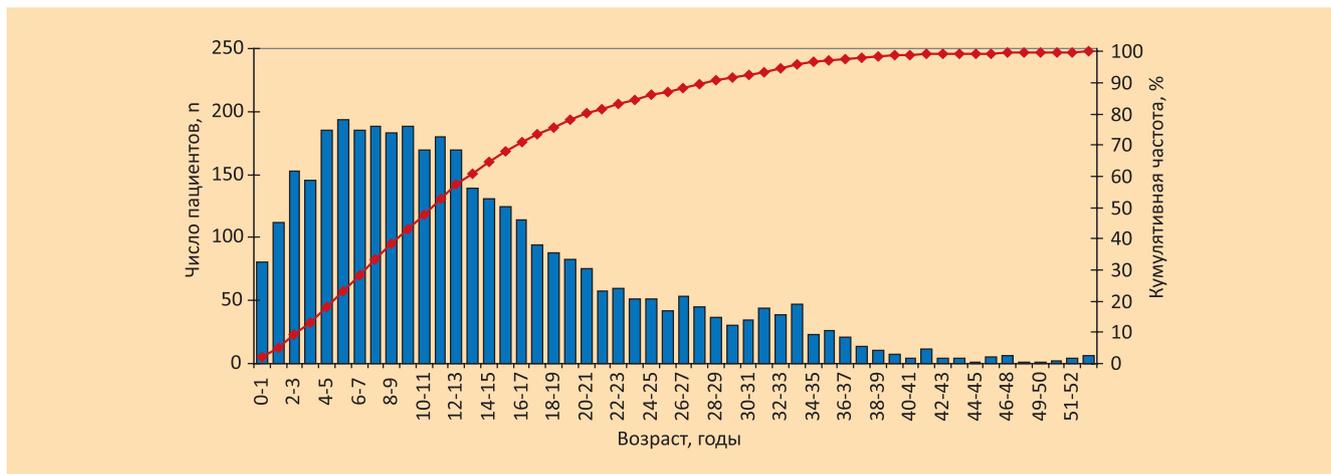


Рис. 5. Гистограмма возраста пациентов. Ось абсцисс – возраст, годы, ординат – число, N

Половой состав в зависимости от возраста представлен на рис. 6.

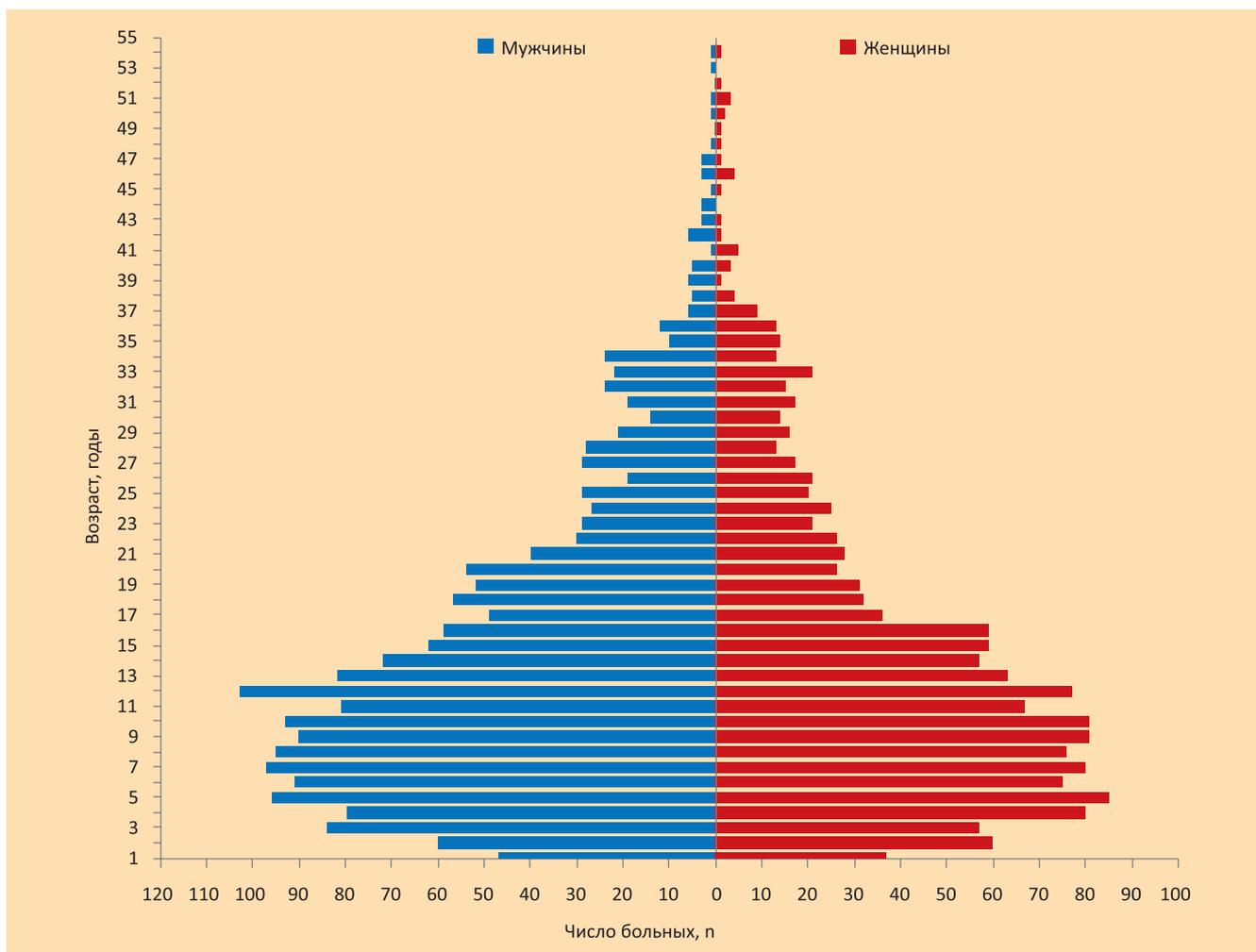


Рис. 6. Половой состав пациентов в зависимости от возраста

Средний возраст и медиана возраста пациентов в регионах представлены в табл. 3.

Таблица 3

Средний возраст и медиана возраста пациентов в регионах

Округ	M±SD, годы	Me, годы	IQR	25th percentile	75th percentile
Центральный ФО	14,5±10,4	11,9	13,7	6,5	20,2
Северо-Западный ФО	12,8±10,1	10,1	13,0	5,0	17,9
Южный ФО	13,9±9,1	12,3	11,2	7,0	18,2
Приволжский ФО	14,7±9,6	12,5	13,1	7,2	20,3
Уральский ФО	12,8±8,7	11,2	11,6	6,0	17,6
Сибирский ФО	12,5±9,2	10,1	9,9	6,2	16,0
Дальневосточный ФО	13,1±9,0	12,0	12,0	5,9	17,9
Северо-Кавказский ФО	10,1±8,2	8,3	9,0	4,3	13,3
г. Москва	15,9±11,2	12,3	15,3	7,5	22,7
г. Санкт-Петербург	13,5±11,7	9,7	15,4	4,4	19,7

Примечание: IQR – межквартильный размах

Диагностика муковисцидоза

Гистограмма возраста установления диагноза в общем по группе отражена на рис. 7. Средний возраст постановки диагноза составил $3,6 \pm 6,1$ лет, медиана возраста установления диагноза – 0,4 (0,1–2,9) лет. В возрасте после 18 лет заболевание диагностировалось у 3,2% от общего числа пациентов и у 12,1% от числа взрослых. Минимальный возраст установления диагноза – при рождении, максимальный – в 59,0 лет.

По неонатальному скринингу диагноз был установлен 52,3% пациентам.

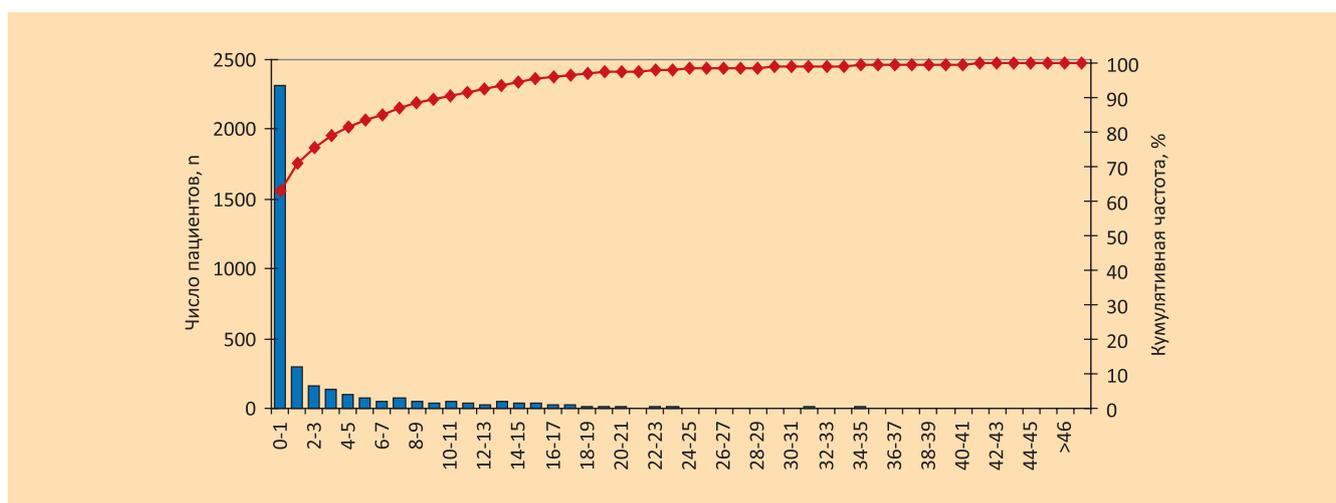


Рис. 7. Гистограмма возраста установления диагноза в различных возрастных группах

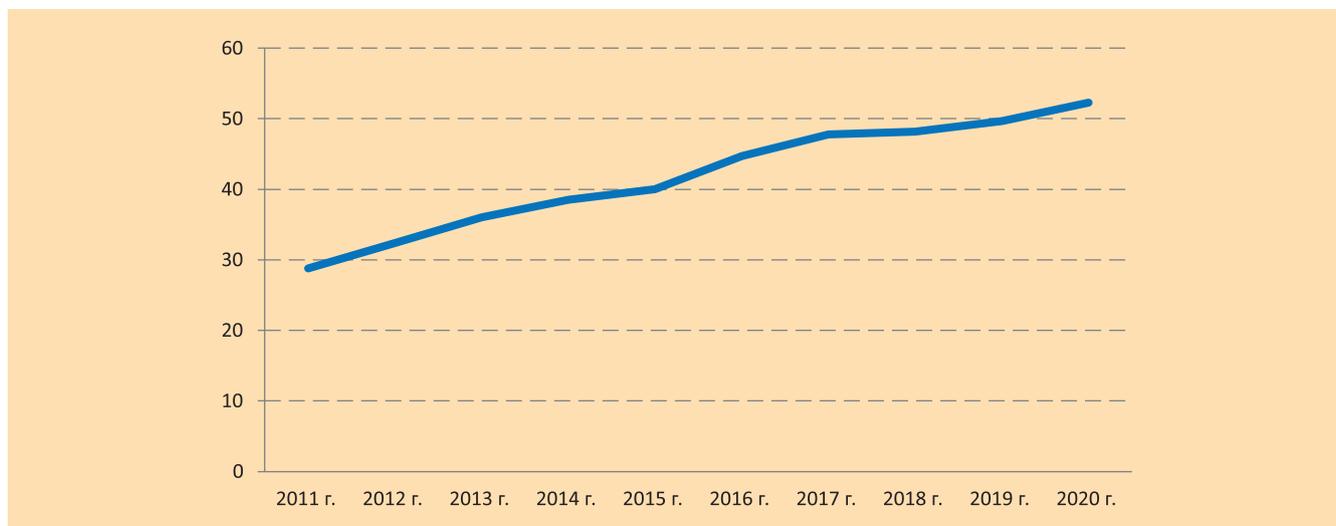


Рис. 8 Доля пациентов с установленным диагнозом по неонатальному скринингу в общей популяции больных муковисцидозом за 2011–2020 гг.

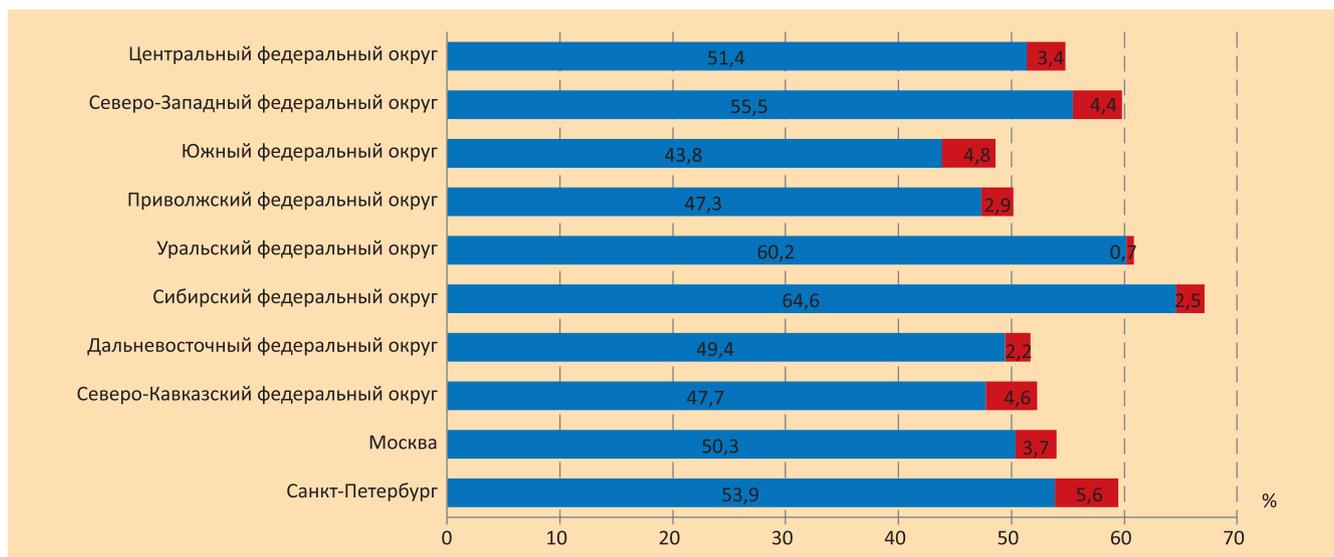


Рис. 9. Доля пациентов, диагноз которым устанавливался по неонатальному скринингу (синий цвет – диагноз установлен по неонатальному скринингу, красный цвет – диагноз установлен по клиническим симптомам (у пациентов с отрицательным неонатальным скринингом))

На рис. 8 представлена динамика доли пациентов, диагноз которым был уставлен по неонатальному скринингу в 2011–2020 гг.

На рис. 9 представлена доля пациентов, диагноз которым устанавливался по неонатальному скринингу.

Средний возраст и медиана возраста установления диагноза представлены в табл. 4.

Таблица 4

Средний возраст и медиана возраста установления диагноза

Округ	M±SD, годы	Me, годы	IQR	25th percentile	75th percentile
Центральный ФО	3,4±6,9	0,4	3,3	0,1	3,4
Северо-Западный ФО	3,3±7,1	0,3	1,9	0,1	2,0
Южный ФО	3,0±5,1	0,6	3,0	0,2	3,2
Приволжский ФО	3,3±6,0	0,5	3,1	0,2	3,3
Уральский ФО	2,5±4,5	0,4	2,0	0,2	2,2
Сибирский ФО	2,4±5,6	0,3	1,4	0,1	1,5
Дальневосточный ФО	3,0±5,4	0,5	2,8	0,2	3,0
Северо-Кавказский ФО	2,6±5,7	0,4	1,2	0,2	1,4
г. Москва	4,2±8,3	0,4	4,4	0,1	4,4
г. Санкт-Петербург	4,0±8,8	0,2	1,5	0,1	1,6

Примечание: IQR – межквартильный размах

Мекониевый илеус был диагностирован при рождении у 326 наблюдаемых пациентов, 288 из них потребовалось хирургическое пособие. Доля пациентов с мекониевым илеусом в регионах отражена на рис. 10.

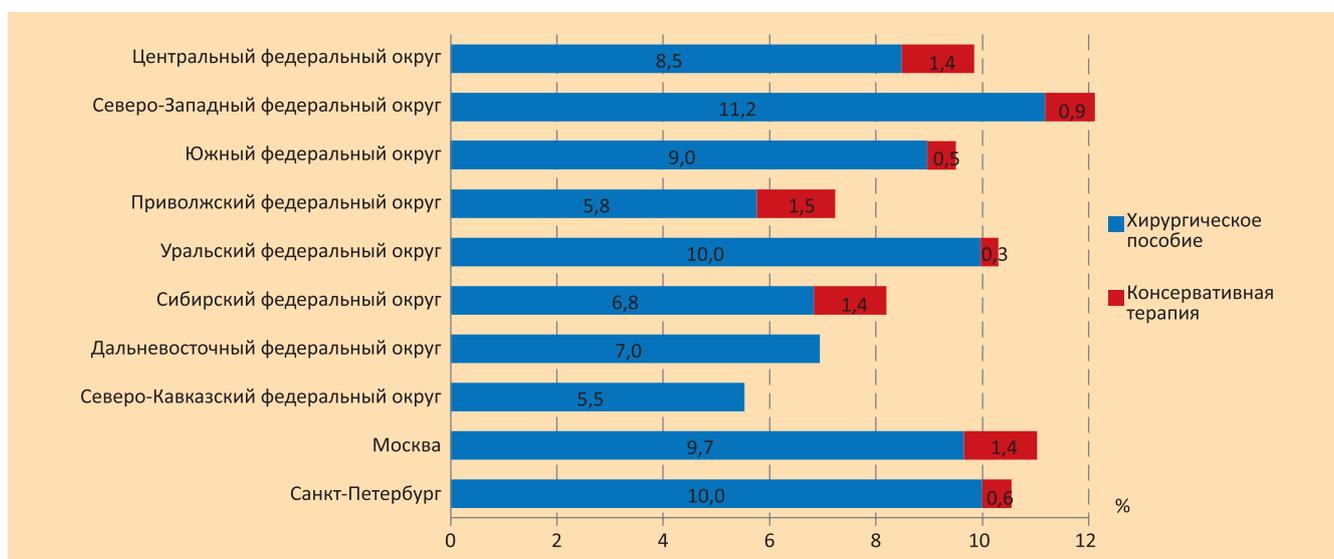


Рис. 10. Доля больных с мекониевым илеусом

Диагностика в 2020 году

За отчетный год диагноз муковисцидоза впервые установлен 123 пациентам (средний возраст составил $2,0 \pm 3,7$ лет, медиана возраста – 0,8 (0,6) лет): все пациенты до 18 лет. По неонатальному скринингу диагноз был установлен 93 пациентам, что составило 75,6% от всех выявленных случаев муковисцидоза за отчетный год. Мекониевый илеус был диагностирован у 19 пациентов (15,4% от числа установленных диагнозов), 18 пациентам потребовалось хирургическое пособие. Минимальный возраст установления диагноза в отчетном году – при рождении, максимальный – в 15,8 лет. Гистограмма возраста установления диагноза в отчетном году отражена на рис. 11.

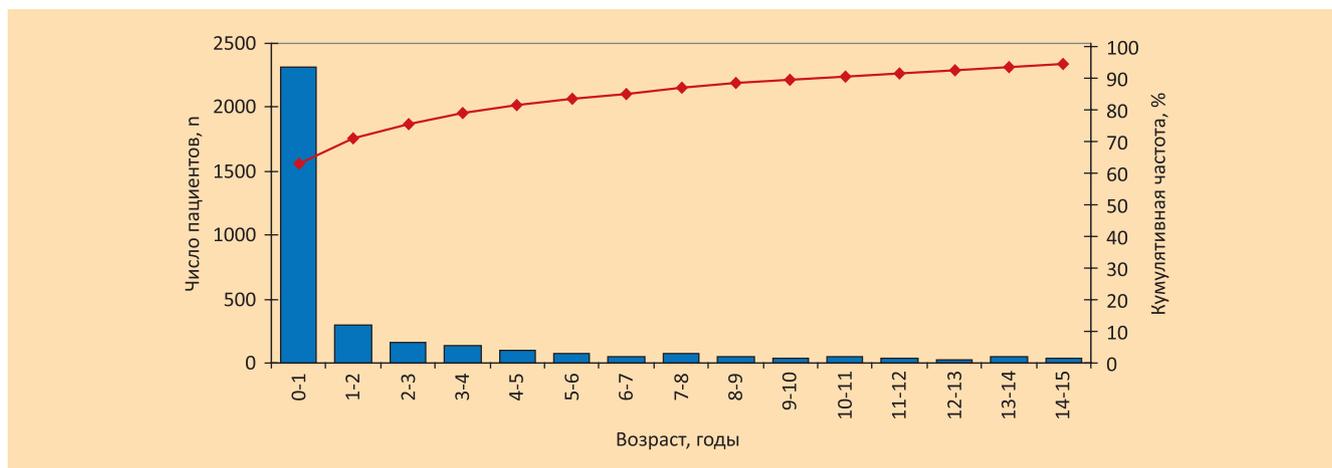


Рис. 11. Гистограмма возраста установления диагноза в 2020 году

Потовый тест

На рис. 12 представлено соотношение типа потового теста, а в табл. 5, и табл. 6 различия между детьми и взрослыми.

Таблица 5

Характеристика по проведению потового теста 1 у детей и взрослых

Группа	Нет информации/Не делали, n (%)	Титрование, n (%)	Проводимость, n (%)
Дети	167 (6,2)	640 (23,7)	1889 (70,1)
Взрослые	56 (6,2)	569 (62,6)	284 (31,2)

Таблица 6

Характеристика по проведению потового теста 2 у детей и взрослых

Группа	Нет информации/Не делали, n (%)	Титрование, n (%)	Проводимость, n (%)
Дети	1016 (37,7)	441 (15,2)	1269 (47,1)
Взрослые	431 (47,5)	232 (25,5)	245 (27,0)

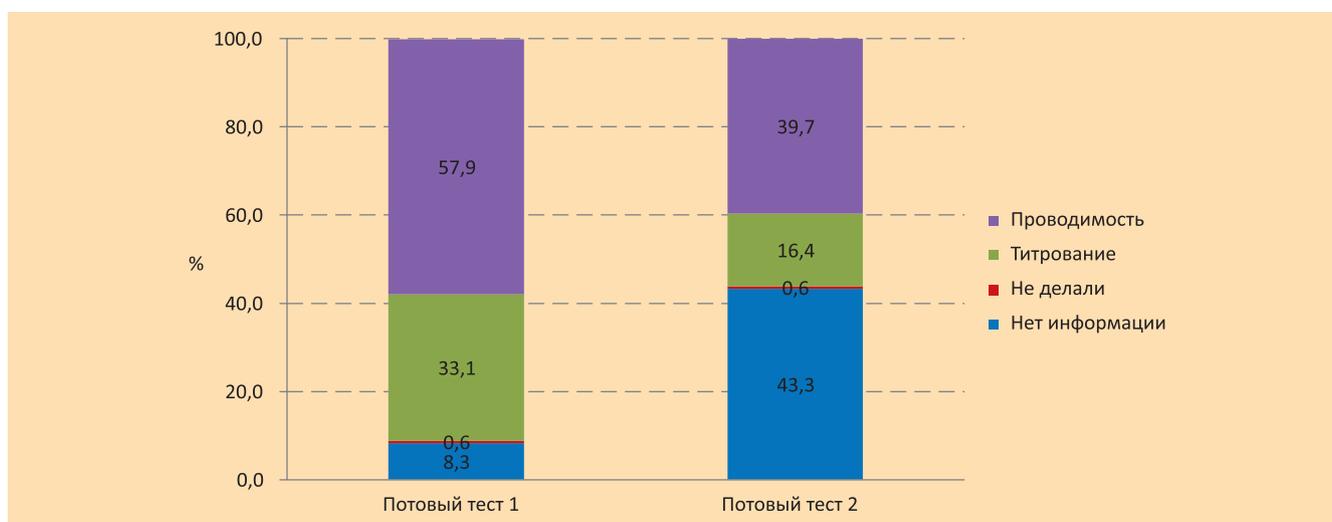


Рис. 12. Характеристика потового теста 1 и 2

Среди заполненных данных у 14,3% пациентов в регистре не зафиксировано ни одного положительного потового теста, у 35,8% пациентов отмечен хотя бы один положительный потовый тест, у 49,9% – два потовых теста положительные. Положительным потовым тестом считались показатели: для метода титрования 60 и более ммоль/л, для проводимости – 80 и более ммоль/л, пограничные значения: 30–59 ммоль/л и 50–79 ммоль/л для титрования и проводимости, соответственно.

В табл. 7 отражены различия между взрослыми и детьми по структуре потового теста.

Таблица 7

Соотношение информативности потового теста у детей и взрослых

Группа	Ни одного положительного теста, n (%)	Один потовый тест положительный, n (%)	Два потовых теста положительные, n (%)
Дети	329 (12,0)	937 (34,3)	1468 (53,7)
Взрослые	203 (20,5)	397 (40,2)	388 (39,3)

На рис. 13 и в табл. 8 отражены показатели потового теста, проведенного титрованием.

Средние показатели потового теста 1 методом титрования составили $97,4 \pm 26,0$ ммоль/л, медиана 98,0 (37,0) ммоль/л, у детей – $98,2 \pm 25,3$ ммоль/л, медиана 100,0 (35,0) ммоль/л, у взрослых – $96,5 \pm 26,7$ ммоль/л, медиана 95,0 (36,2) ммоль/л.

Таблица 8

Структура значений потового теста, проведенного титрованием

Значение, ммоль/л	Число пациентов, n	Доля пациентов, %
0–10		0,00
10–20	2	0,11
20–30	7	0,38
30–40	18	0,97
40–50	22	1,19
50–60	72	3,89
60–70	174	9,40
70–80	203	10,97
80–90	203	10,97
90–100	262	14,15
100–110	293	15,83
110–120	276	14,91
120–130	149	8,05
130–140	64	3,46
140–150	37	2,00
150–160	67	3,62
160–170	2	0,11

Примечание: * – в 2-х тестах значение было на верхней границе и равно 160 ммоль/л. При уровне выше 160 ммоль/л потовый тест должен быть переделан (такие данные не включали в анализ).

Таблица 9

Структура значений потового теста, проведенного методом проводимости

Значение, ммоль/л	Число пациентов, n	Доля пациентов, %
0–10		0,00
10–20	2	0,05
20–30	8	0,22
30–40	27	0,73
40–50	35	0,95
50–60	57	1,55
60–70	122	3,31
70–80	150	4,07
80–90	344	9,33
90–100	439	11,91
100–110	742	20,12
110–120	878	23,81
120–130	550	14,92
130–140	215	5,83
140–150	68	1,84
150–160	27	0,73
160–170	23	0,62

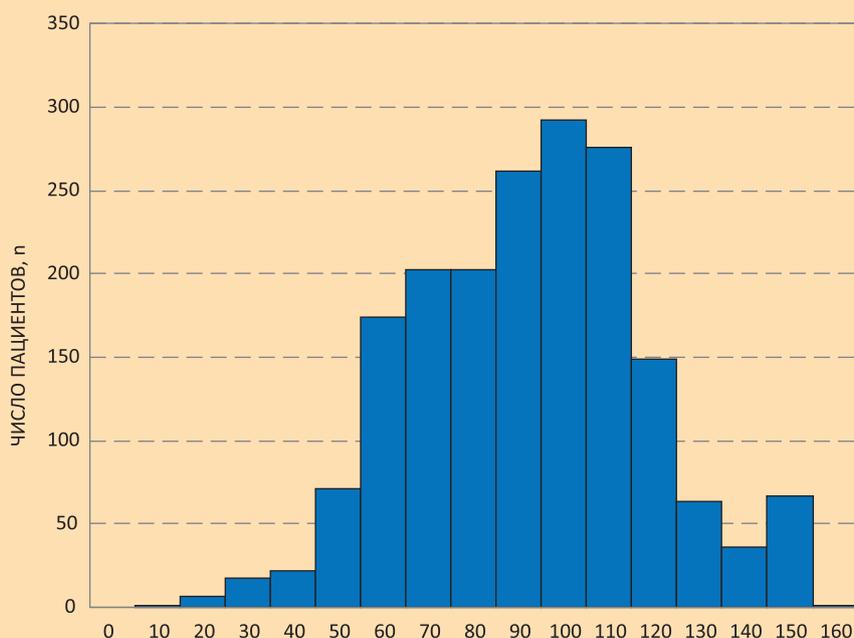


Рис. 13. Показатели потового теста, проведенного титрованием

Средние показатели потового теста 2 методом титрования составили $100,0 \pm 26,0$ ммоль/л, медиана 102,0 (35,0) ммоль/л, у детей – $100,3 \pm 25,3$ ммоль/л, медиана 103,0 (35,0) ммоль/л, у взрослых – $99,5 \pm 27,3$ ммоль/л, медиана 99,0 (35,0) ммоль/л.

На рис. 14. и в табл. 9 отражены показатели потового теста, проведенного методом проводимости.

Средние показатели потового теста 2 методом проводимости составили $106,7 \pm 21,4$ ммоль/л, медиана 110,0 (24,0) ммоль/л, у детей – $107,7 \pm 20,7$ ммоль/л, медиана 111,0 (22,0) ммоль/л, у взрослых – $99,6 \pm 24,5$ ммоль/л, медиана 100,0 (33,8) ммоль.

Средние показатели потового теста 2 методом проводимости составили $106,8 \pm 21,9$ ммоль/л, медиана 110,0 (24,0) ммоль/л, у детей – $107,8 \pm 21,2$ ммоль/л, медиана 110,0 (22,0) ммоль/л, у взрослых – $101,7 \pm 24,8$ ммоль/л, медиана 102,0 (34,0) ммоль/л.

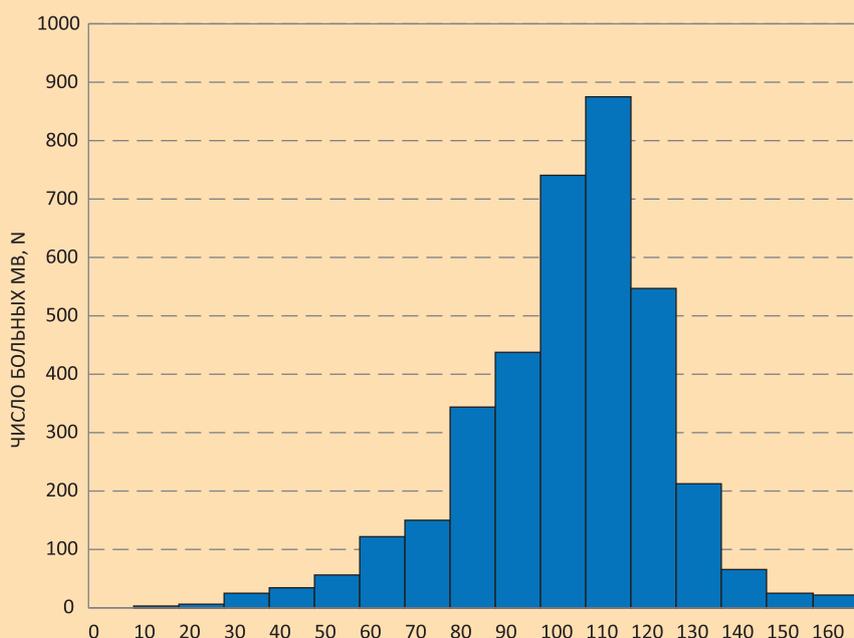


Рис. 14. Показатели потового теста, проведенного методом проводимости

Генетика

В настоящее время описано более 2000 мутаций или вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* (или генетический вариант) (в дальнейшем по тексту – генетические варианты). По состоянию на 24 сентября 2021 года на веб-сайте международного проекта CFTR2 (<https://cftr2.org>) представлено 382 патогенных генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* (*ГВНП CFTR*). Они препятствуют синтезу белка CFTR, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора. В зависимости от влияния на функцию белка CFTR некоторые авторы подразделяют их на 7 основных классов (рис. 15). Приведена упрощенная схема, так как один и тот же вариант может вызвать несколько видов нарушения работы белка, и не для всех вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* определен класс. В таких случаях мы отмечаем, что класс «не определен».

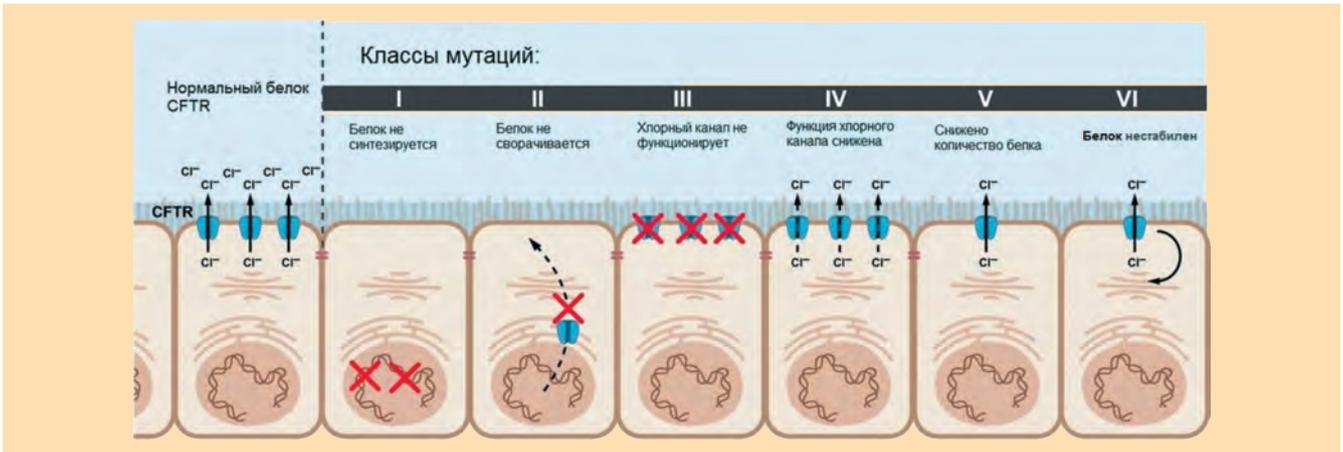


Рис. 15. Распределение патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* (мутаций) по классам (рисунок заимствован Amaral M.D. Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients *Journal of Internal Medicine* 2015; 277: 155–166 doi: 10.1111/joim.12314, с изменениями)

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, VI классов сохраняется остаточная функция хлорного канала, что позволяет их объединить в группу «мягких» вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR*. «Тяжесть» варианта определяет степень нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы. «Мягкие» варианты гена *CFTR* доминируют над «тяжелыми» в отношении панкреатического фенотипа.

Генетическое исследование было проведено 93,0% пациентам. Детям данное исследование было проведено в 93,7%, взрослым – в 91,3% случаев.

Охват генетическим исследованием в регионах представлен на рис. 16.

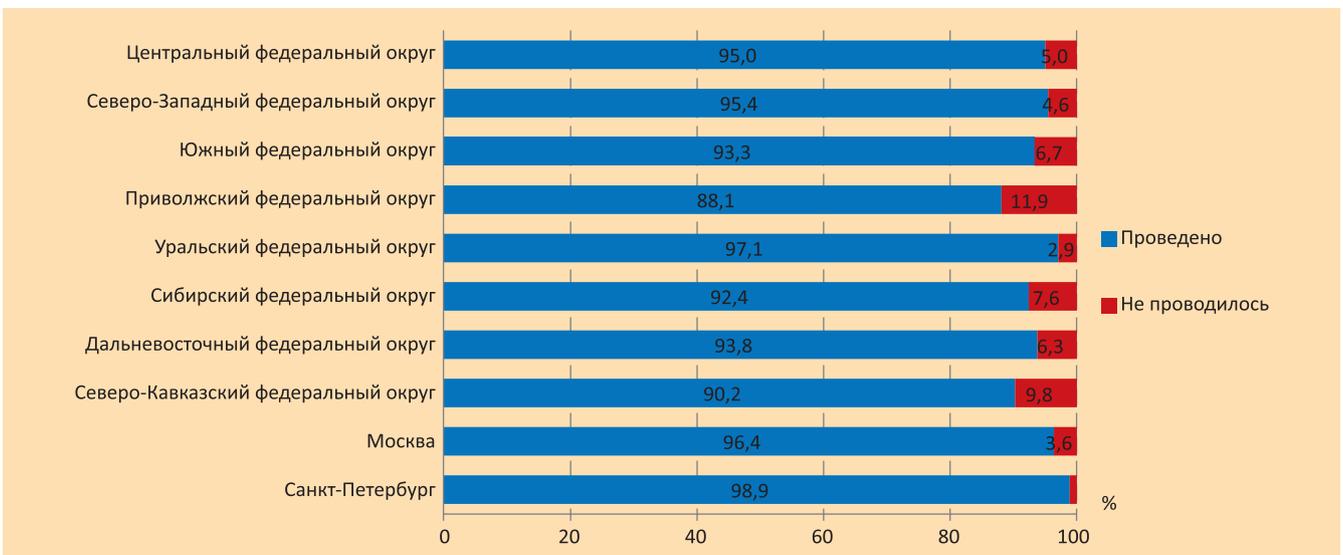
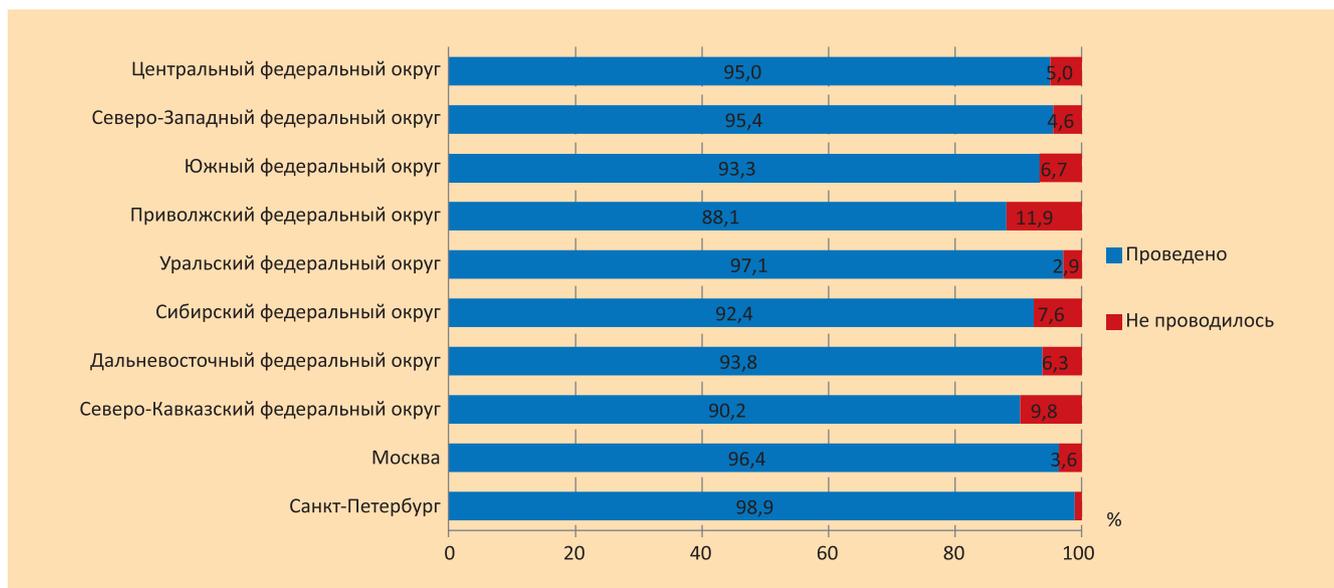


Рис. 16. Охват генетическим исследованием больных муковисцидозом

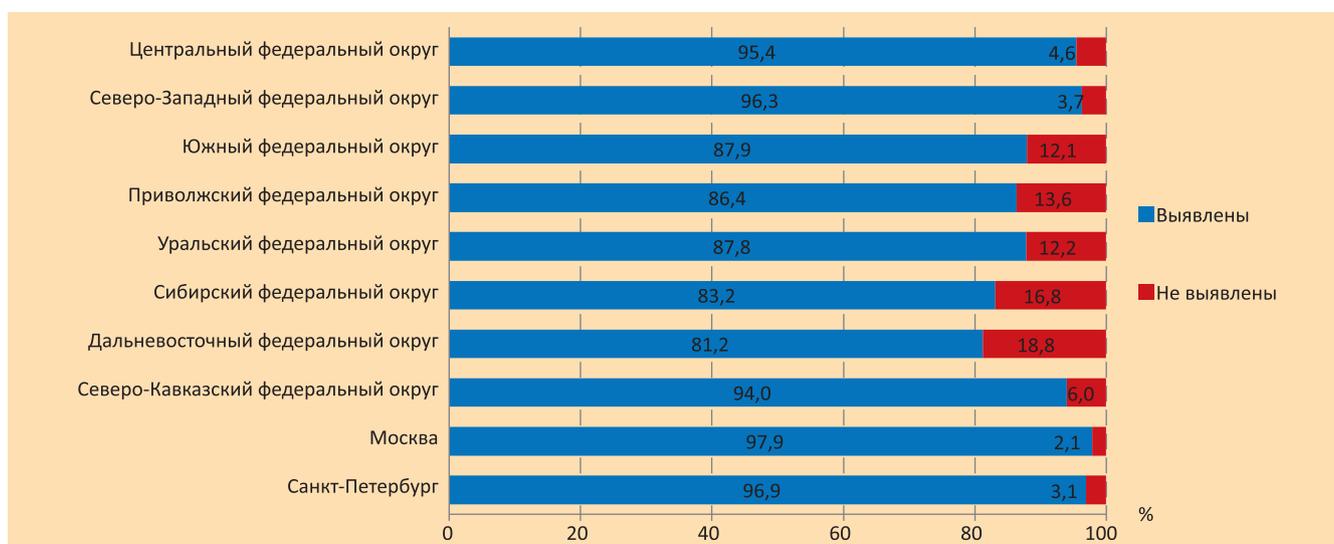
Рис. 17. Доля выявленных генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR*

Суммарная доля выявленных патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в регионах показана на рис.17

Общая суммарная частота идентифицированных аллелей составила 89,9%. У детей идентифицировано 90,1% аллелей, у взрослых — 89,3%.

Динамика охвата генетическим исследованием и доли не выявленных генетических вариантов гена *CFTR* в 2011–2020 гг. представлена на рис. 18.

Частота патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в стране в порядке убывания представлена в табл. 10. Всего выявлено 230 патогенных вариантов и 120 из них неоднократно. 58 генетических варианта отсутствуют в международных базах *CFTR* — p.Tyr84X, 604insA, G509R, p.Leu581X, c.1219delG, c.1329_1350delTATTAATTTCAAGATA, c.1608delA, c.1708_1712delTTATT, c.2619+1G>A, c.3325delA, c.3815_3816insTTG, c.869+2T>G, *CFTR*dup7-8 (6b,7*), G1047S, K598ins, p.Asp993Ala, p.Gly509Val, p.Pro205Thr, p.Trp277X, p.Trp361X, T1036N, Y362X, 2114delT, c.1279del, c.1580dupA, c.1584+18672A>G, c.1680-1G>C, c.1761del, c.353delC, c.3615_3625del, c.3717+1219C>A, c.37dupT, c.3873+4485A>T, c.3893delG, c.3927_3938delGTGGAGTGATCA, c.3983T>A, c.4078delG, c.4094delA, c.527delG, c.546T>A, c.583delC, c.743+2T>A, *CFTR*del4-8(4-7*);del10-11(9-10*), *CFTR*dele1-11 (1-10*), *CFTR*dele12,13(11-12*), *CFTR*dele2-8(2-7*), *CFTR*dele8-9(7-8*), *CFTR*dele8(7*), G509D, p.Asn505His, p.Gln1038X, p.Gln378X, p.Glu1433Gly, p.Glu402X, p.Glu92Ala, p.Leu812X, p.Phe1078Ile, R153I. Все варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR* представлены в Приложении 2.

Рис. 18. Динамика охвата генетическим исследованием и доли не выявленных генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в 2011–2020 гг.

Аллельная частота генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR в России (представлены генетические варианты с частотой более 0,10%)

N п/п	Название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	rsID	Частота, %
1	F508del	c.1521_1523delCTT	p.(Phe508del)	rs113993960	52,61
2	CFTRdele2,3	c.54-5940_273+10250del21kb	p.(Ser18Argfs*16)	not found	6,15
3	E92K	c.274G>A	p.(Glu92Lys)	rs121908751	3,25
4	1677delTA	c.1545_1546delTA	p.(Tyr515*)	rs121908776	2,12
5	3849+10kbC->T	c.3718-2477C>T	No protein name	rs75039782	2,11
6	2143delT	c.2012delT	p.(Leu671*)	rs121908812	2,02
7	2184insA	c.2052_2053insA * (c.2052dupA)	p.(Gln685Thrfs*4)	rs121908786	1,93
8	W1282X	c.3846G>A	p.(Trp1282*)	rs77010898	1,73
9	L138ins	c.413_415dupTAC	p.(Leu138dup)	rs397508679	1,53
10	N1303K	c.3909C>G	p.(Asn1303Lys)	rs80034486	1,53
11	G542X	c.1624G>T	p.(Gly542*)	rs113993959	1,46
12	394delTT	c.262_263delTT	p.(Leu88Ilefs*22)	rs121908769	0,85
13	R334W	c.1000C>T	p.(Arg334Trp)	rs121909011	0,74
14	*S466X	c.1397C>G	p.(Ser466*)	rs121908805	0,59
15	W1282R	c.3844T>C	p.(Trp1282Arg)	rs397508616	0,55
16	3821delT	c.3691delT	p.(Ser1231Profs*4)	rs121908783	0,51
17	S1196X	c.3587C>G	p.(Ser1196*)	rs121908763	0,45
18	1367del5	c.1240_1244delCAAAA (c.1243_1247delAACAA)	p.(Asn415*)	rs397508184	0,40
19	2789+5G>A	c.2657+5G>A	No protein name	rs80224560	0,38
20	R1066C	c.3196C>T	p.(Arg1066Cys)	rs78194216	0,38
21	3272-16T>A	c.3140-16T>A	No protein name	rs767232138	0,33
22	W1310X	c.3929G>A	p.(Trp1310*)	not found	0,32
23	3944delGT	c.3816_3817delGT	p.(Ser1273Leufs*28)	rs397508612	0,29
24	712-1G->T	c.580-1G>T	No protein name	rs121908793	0,22
25	621+1G->T	c.489+1G>T	No protein name	rs78756941	0,20
26	R553X	c.1657C>T	p.(Arg553*)	rs74597325	0,20
27	4015delA	c.3883delA	p.(Ile1295Phefs*33)	rs397508630	0,17
28	L1335P	c.4004T>C	p.(Leu1335Pro)	rs397508658	0,17
29	R785X	c.2353C>T	p.(Arg785*)	rs374946172	0,17
30	R1162X	c.3484C>T	p.(Arg1162*)	rs74767530	0,16
31	1898+1G->C	c.1766+1G>A	No protein name	rs121908748	0,14
32	CFTRdup7-11(6b-10*)	c.(743+1_744-1)_(1584+1_1585-1)dup	No protein name	not found	0,14
33	1898+1G->A	c.1766+1G>C	No protein name	rs121908748	0,13
34	R347P	c.1040G>C	p.Arg347Pro	rs77932196	0,13
35	3849G->A	c.3717G>A	No protein name	rs144781064	0,12
36	G85E	c.254G>A	p.Gly85Glu	rs75961395	0,12
37	S1159F	c.3476C>T	p.(Ser1159Phe)	rs397508573	0,12
38	3667ins4	c.3535_3536insTCAA (c.3532_3535dupTCAA)	p.(Thr1179Ilefs*17)	rs387906378	0,12

Примечание: * – здесь и далее: включая генетические варианты S466X (если сцепление с R1070Q не исследовалось) и S466X-R1070Q.

Два варианта нуклеотидной последовательности гена (ГВНП) CFTR определены у 83,3% от числа пациентов, которым проводилось генетическое исследование, один – у 13,3%, ни одного генетического варианта не удалось выявить у 3,5% пациентов.

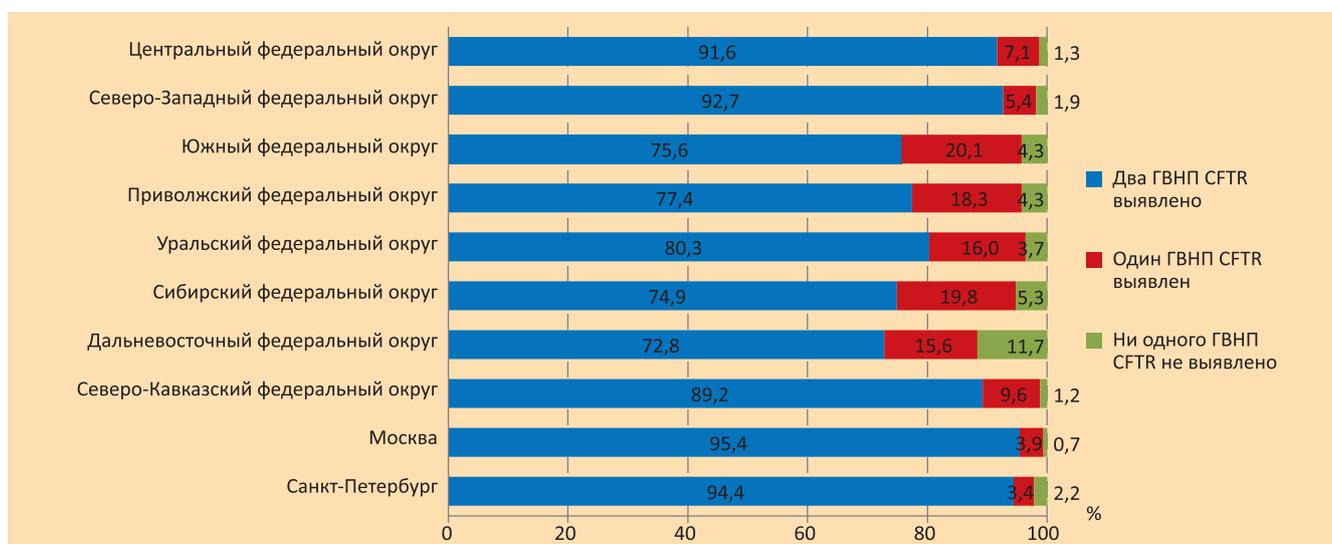


Рис. 19. Доля больных в зависимости от числа выявленных ГВНП CFTR в генотипе

На рис. 19 отражены доли пациентов в зависимости от числа выявленных ГВНП *CFTR* в генотипе.

Два генетических варианта нуклеотидной последовательности гена *CFTR* выявлены у 83,0% детей и 84,1% взрослых, один – у 14,3% и 10,3%, ни одного – у 2,7% и 5,5% детей и взрослых, соответственно.

В Центральном федеральном округе генетическое исследование проведено 95,0% пациентам (табл. 11). В 4,9% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 77,0% пациентов.

Таблица 11
Частота вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR в Центральном федеральном округе (представлены генетические варианты с частотой более 1,0%)

N	Генетический вариант гена <i>CFTR</i>	Частота, %
1	F508del	53,0
2	CFTRdele2,3	8,0
3	2143delT	2,7
4	3849+10kbC->T	2,3
5	2184insA	2,1
6	E92K	1,9
7	N1303K	2,0
8	L138ins	1,8
9	G542X	1,7
10	W1282X	1,4
11	1677delTA	1,4

В Северо-Западном федеральном округе генетическое исследование проведено 95,4% пациентам (табл. 12). В 4,6% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 83,1% пациентов.

Таблица 12
Частота вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR в Северо-Западном федеральном округе (представлены генетические варианты с частотой более 1,0%)

N	Генетический вариант гена <i>CFTR</i>	Частота, %
1	F508del	57,0
2	CFTRdele2,3	4,9
3	2143delT	3,0
4	2184insA	2,9
5	G542X	2,1
6	3849+10kbC->T	1,9
7	N1303K	1,8
8	W1282X	1,6
9	E92K	1,1
10	L138ins	1,1
11	R334W	1,1
12	394delTT	1,1
13	3821delT	1,0

В Южном федеральном округе генетическое исследование проведено 93,3% пациентам (табл. 13). В 14,3% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Вариант F508del встречался у 77,7% пациентов.

Таблица 13
Частота вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR в Южном федеральном округе (представлены генетические варианты с частотой более 1,0%)

N	Генетический вариант гена <i>CFTR</i>	Частота, %
1	F508del	57,0
2	CFTRdele2,3	6,0
3	3849+10kbC->T	3,6
4	2143delT	2,1
5	2184insA	2,1
6	W1282X	1,7
7	G542X	1,6
8	1677delTA	1,3

В Приволжском федеральном округе генотипирование проведено 88,1% пациентам (табл. 14). В 13,5% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Вариант F508del встречался у 74,7% пациентов.

Таблица 14

Частота вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR в Приволжском федеральном округе (представлены генетические варианты с частотой более 1,0%)

N	Генетический вариант гена CFTR	Частота, %
1	F508del	51,6
2	E92K	8,6
3	CFTRdele2,3	5,1
4	3849+10kbC->T	2,3
5	L138ins	2,2
6	N1303K	1,6
7	2143delT	1,6
8	394delTT	1,0

В Уральском федеральном округе генетическое обследование проведено 97,1% пациентам (табл. 15). В 11,7 % случаев мутантный аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 78,3% пациентов.

Таблица 15

Частота вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR в Уральском федеральном округе (представлены генетические варианты с частотой более 1,0%)

N	Генетический вариант гена CFTR	Частота, %
1	F508del	56,0
2	CFTRdele2,3	4,3
3	L138ins	2,8
4	2184insA	2,5
5	E92K	2,30
6	3849+10kbC->T	1,7
7	2143delT	1,7
8	1677delTA	1,3
9	394delTT	1,0

В Сибирском федеральном округе генетическое исследование проведено 92,4% пациентам (табл. 16). В 15,2% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Вариант F508del встречался у 79,2% пациентов.

Таблица 16

Частота вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR в Сибирском федеральном округе (представлены генетические варианты с частотой более 1,0%)

N п/п	Генетический вариант гена CFTR	Частота, %
1	F508del	55,9
2	CFTRdele2,3	6,9
3	E92K	1,9
4	G542X	1,8
5	2184insA	1,8
6	N1303K	1,7
7	3849+10kbC->T	1,3
8	2143delT	1,2
9	394delTT	1,2
10	W1282X	1,2
11	R334W	1,0
12	R1066C	1,0

В Дальневосточном федеральном округе генотипирование проведено 93,8% пациентам (табл. 17). В 19,4% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 72,8% пациентов.

Таблица 17

Частота вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR в Дальневосточном федеральном округе (представлены генетические варианты с частотой более 1,0%)

N	Генетический вариант гена CFTR	Частота, %
1	F508del	52,8
2	CFTRdele2,3	6,9
3	2184insA	1,9
4	G542X	1,4
5	N1303K	1,4
6	2143delT	1,4
7	W1282X	1,1
8	R334W	1,1

В Северо-Кавказском федеральном округе генотипирование проведено 90,2% пациентам (табл. 18). В 6,0% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 33,1% пациентов.

Таблица 18

Частота вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR в Северо-Кавказском федеральном округе (представлены генетические варианты с частотой более 1,0%)

N	Генетический вариант гена CFTR	Частота, %
1	1677delTA	27,1
2	F508del	22,3
3	W1282X	14,2
4	E92K	7,5
5	2184insA	2,7
6	CFTRdele2,3	1,8
7	S1159F	1,5
8	R1066C	1,2
9	S1196X	1,2
10	A96E	1,2
11	3849+10kbC->T	1,2

В Москве ДНК диагностикой было охвачено 96,4% пациентов (табл. 19). В 2,7% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 74,0% пациентов.

Таблица 19

Частота вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR в Москве (представлены генетические варианты с частотой более 1,0%)

N	Генетический вариант гена CFTR	Частота, %
1	F508del	50,8
2	CFTRdele2,3	7,1
3	3849+10kbC->T	3,6
4	2143delT	2,9
5	E92K	2,8
6	1677delTA	2,7
7	W1282X	2,2
8	2184insA	2,0
9	L138ins	2,0
10	N1303K	1,9
11	G542X	1,7

В Санкт-Петербурге генетическое исследование проведено 98,9% пациентам (табл.20). В 3,9% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Вариант F508del встречался у 81,6% пациентов.

Таблица 20

Частота вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR в Санкт-Петербурге (представлены генетические варианты с частотой более 1,0%)

N	Генетический вариант гена CFTR	Частота, %
1	F508del	52,2
2	CFTRdele2,3	5,3
3	2143delT	3,9
4	2184insA	2,5
5	G542X	2,5
6	N1303K	2,0
7	3849+10kbC->T	1,4
8	W1282X	1,4
9	S1196X	1,4
10	R334W	1,4
11	3821delT	1,4
12	L138ins	1,1

Первые по частоте одиннадцать вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR среди детей и взрослых представлены в табл. 21.

Таблица 21

Первые по аллельной частоте генетические варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR* среди детей и взрослых (в порядке убывания)

N п/п	Дети (до 18 лет)			Взрослые (18 лет и старше)		
	Генетический вариант гена <i>CFTR</i>	Класс	Частота, %	Генетический вариант гена <i>CFTR</i>	Класс	Частота, %
1	F508del	I-III	54,37	F508del	I-III	47,62
2	CFTRdele2,3	I-III	6,23	CFTRdele2,3	I-III	5,93
3	E92K	IV-V	2,79	3849+10kbC->T	IV-V	5,10
4	1677delTA	I-III	2,58	E92K	IV-V	4,55
5	2143delT	I-III	2,03	2184insA	I-III	2,11
6	W1282X	I-III	1,97	2143delT	I-III	2,00
7	2184insA	I-III	1,87	L138ins	IV-V	1,83
8	N1303K	I-III	1,50	N1303K	I-III	1,61
9	G542X	I-III	1,48	G542X	I-III	1,39
10	L138ins	IV-V	1,43	W1282X	I-III	1,05
11	3849+10kbC->T	IV-V	1,05	394delTT	I-III	1,05
-	-	-	-	R334W	IV-V	1,00

Частота патогенного варианта нуклеотидной последовательности F508del гена *CFTR* в округах представлена на рис. 20. По стране частота составила 52,61%.

Частота патогенного варианта нуклеотидной последовательности CFTRdele2,3 гена *CFTR* в округах представлена на рис. 21. По стране частота составила 6,15%.

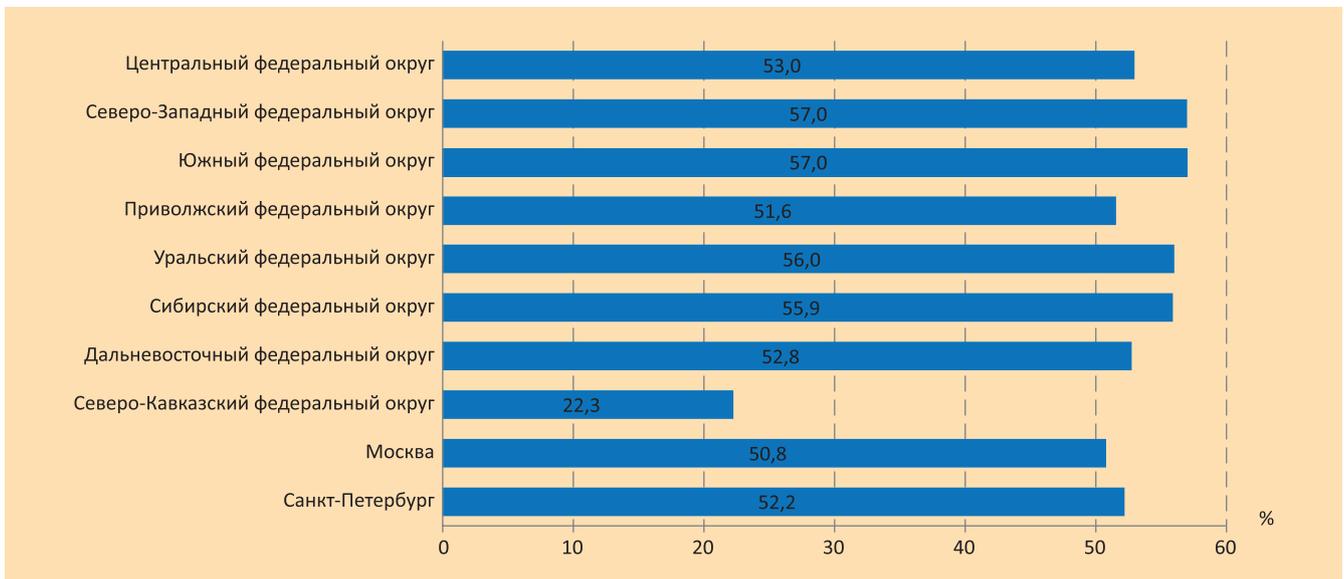


Рис. 20. Аллельная частота генетического варианта F508del гена *CFTR*

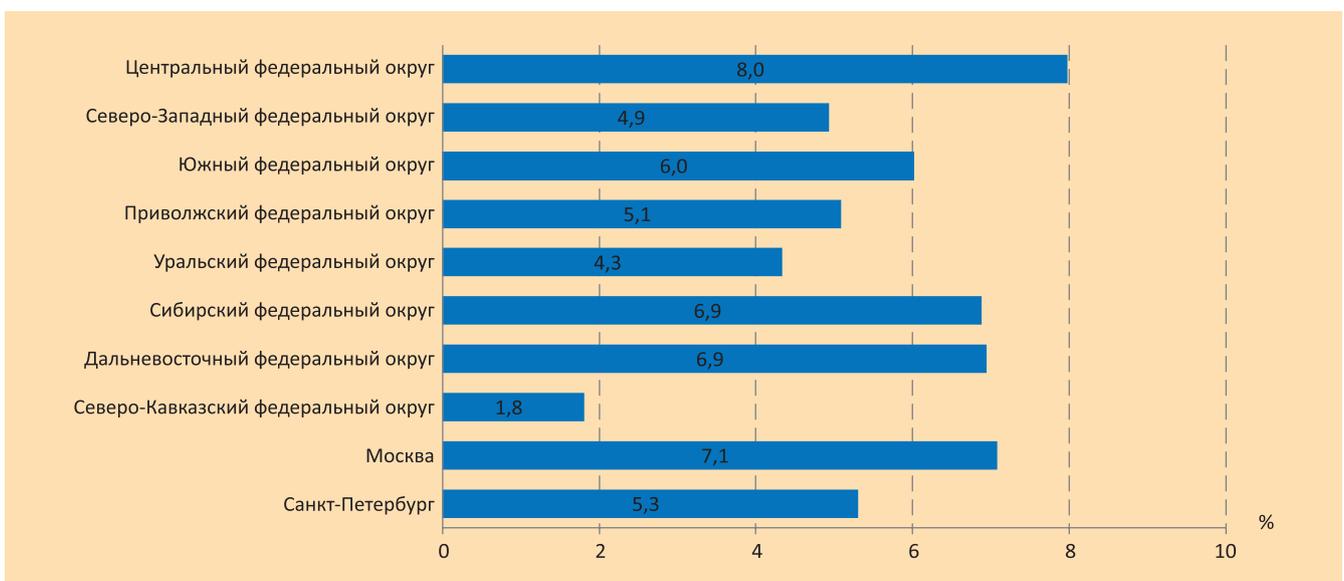


Рис. 21. Частота генетического варианта CFTRdele2,3 гена *CFTR*

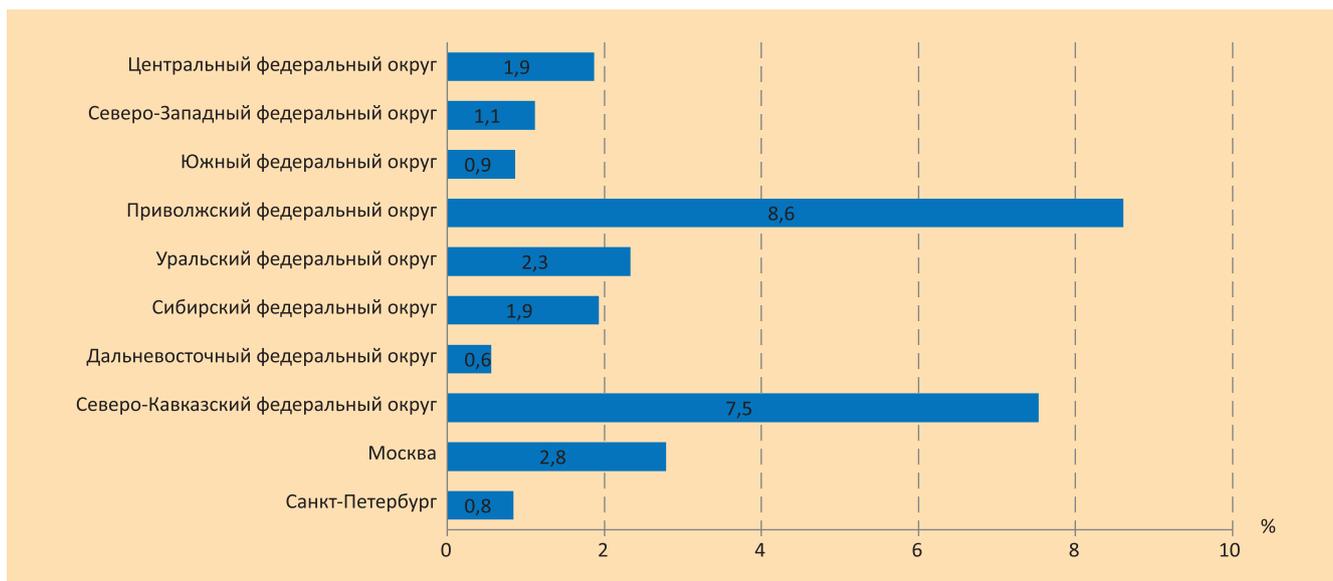


Рис. 22. Частота генетического варианта E92K гена CFTR

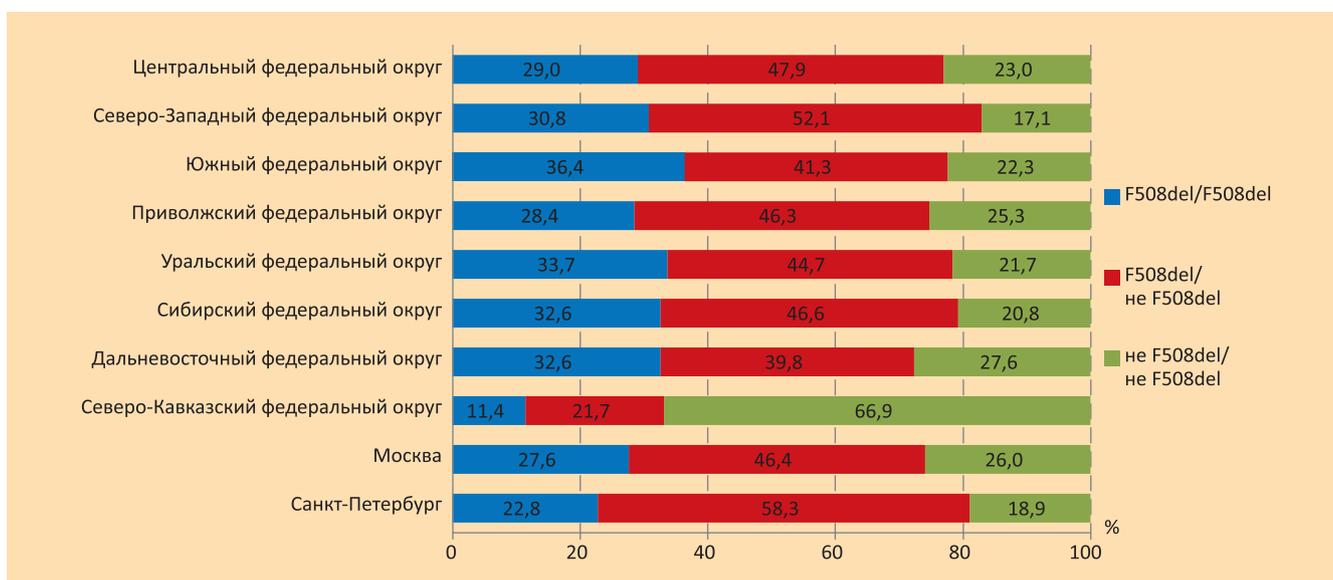


Рис. 23. Соотношение гомозигот и гетерозигот по F508del, а также генотипов, не включающих в состав F508del

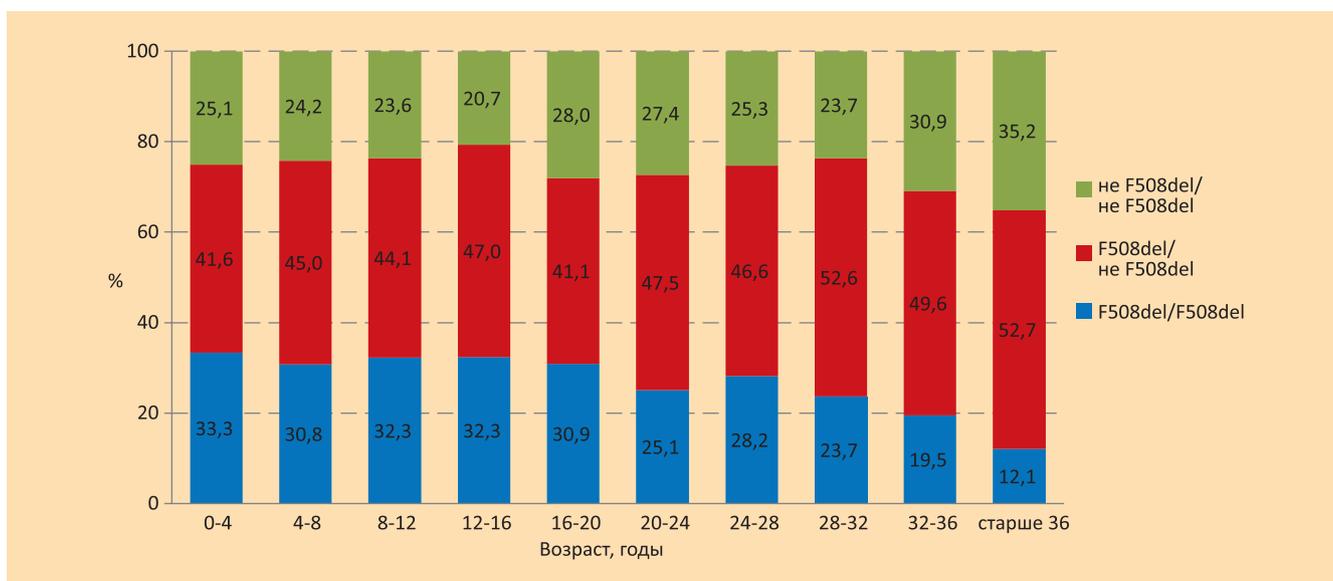


Рис. 24. Распределение гомозигот, гетерозигот по F508del и генотипов без F508del в зависимости от возраста больных

Частота варианта нуклеотидной последовательности E92K гена *CFTR* в округах представлена на рис. 22. По стране аллельная частота составила 3,25%.

Соотношение гомозигот, гетерозигот по генетическому варианту F508del гена *CFTR*, а также генотипов, не включающих F508del, представлено на рис. 23. По стране доля гомозигот по F508del составила 30,0%, гетерозигот – 45,2%, генотипов без F508del – 24,8%.

Частота гомозигот, гетерозигот по F508del и генотипов без F508del среди детей и взрослых представлена в табл. 22, а в зависимости от 4-летних возрастных «шагов» – на рис. 24.

Таблица 22

Частота гомозигот и гетерозигот по F508del, а также генотипов без F508del среди детей и взрослых

Группа	F508del / F508del	F508del / не F508del	не F508del / не F508del
Дети, %	32,29	44,16	23,55
Взрослые, %	23,45	48,12	28,43

«Мягкий» генотип выявлен у 23,2% пациентов. Распределение «мягких» генотипов в зависимости от возраста представлено на рис. 25 и рис. 26.

«Тяжелые» генотипы доминируют как среди детей, так и взрослых, но до 18 лет их частота составляет 81,8%, а после 18 лет – 63,0%.

«Мягкий» генотип выявлен у 18,6% пациентов до 12-летнего возраста и у 67,9% пациентов старше 36 лет.

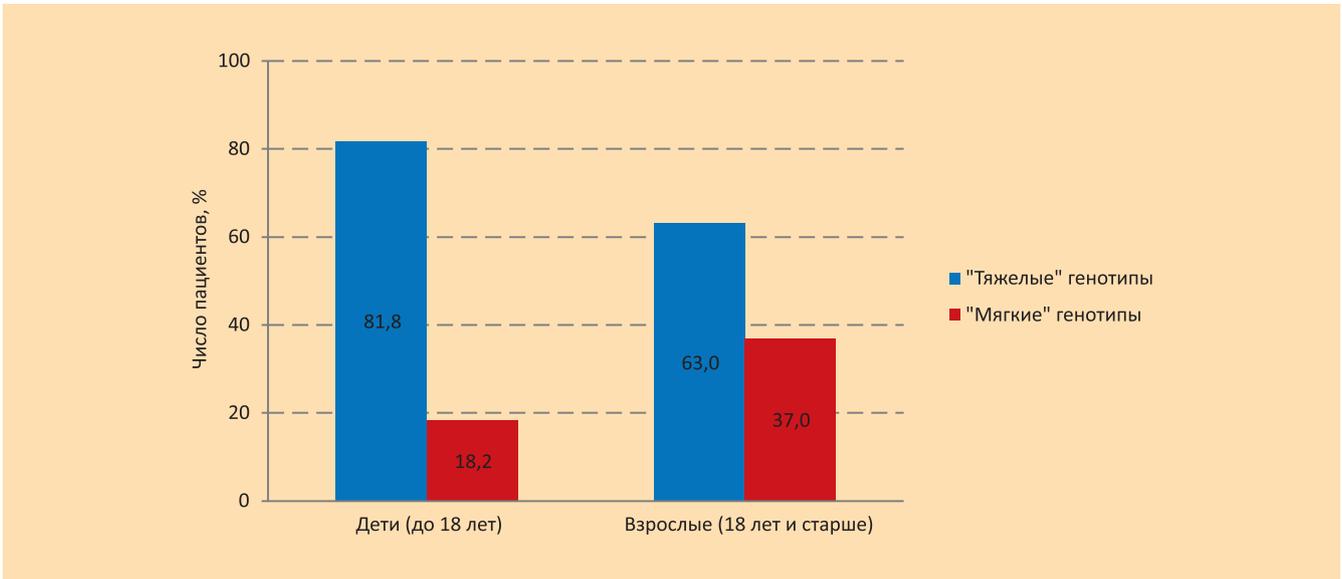


Рис. 25. Соотношение «тяжести» генотипов в зависимости от возраста

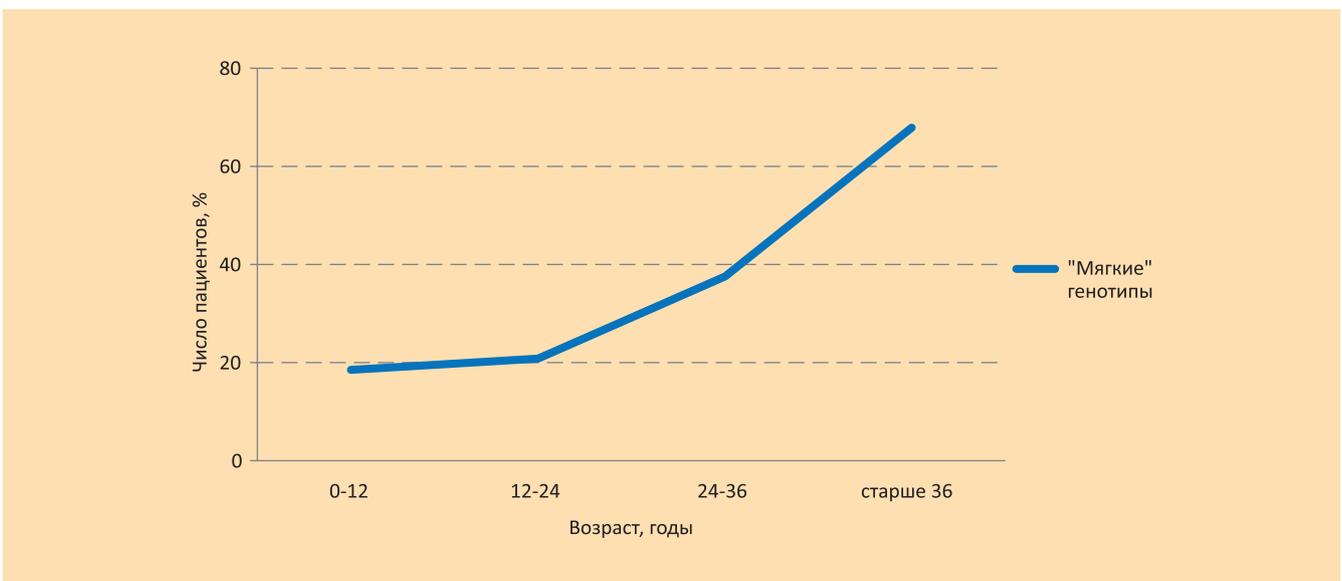


Рис. 26. Распределение «мягких» генотипов в различных возрастных группах

Микробиология

Определение хронической инфекции в нижних отделах дыхательных путей

1. Наличие хронической синегнойной инфекции определяется лечащим врачом согласно модифицированному критерию г. Лидса (Leeds criteria) [2] и/или по антисинегнойным антителам [3]. Пациент считается хронически инфицированным, если в данный момент или в последние годы его показатели соответствуют нижеследующим критериям и лечащий врач не считает, что его статус изменился:

- 50% посевов мокроты, собранных в последние 12 мес. (или хотя бы 4 посева за этот период) положительны;

2. Хроническая инфекция другими грамотрицательными бактериями определяется по критерию, описанному выше.

На рис. 27 представлено изменение характера инфицирования респираторного тракта в зависимости от возраста.

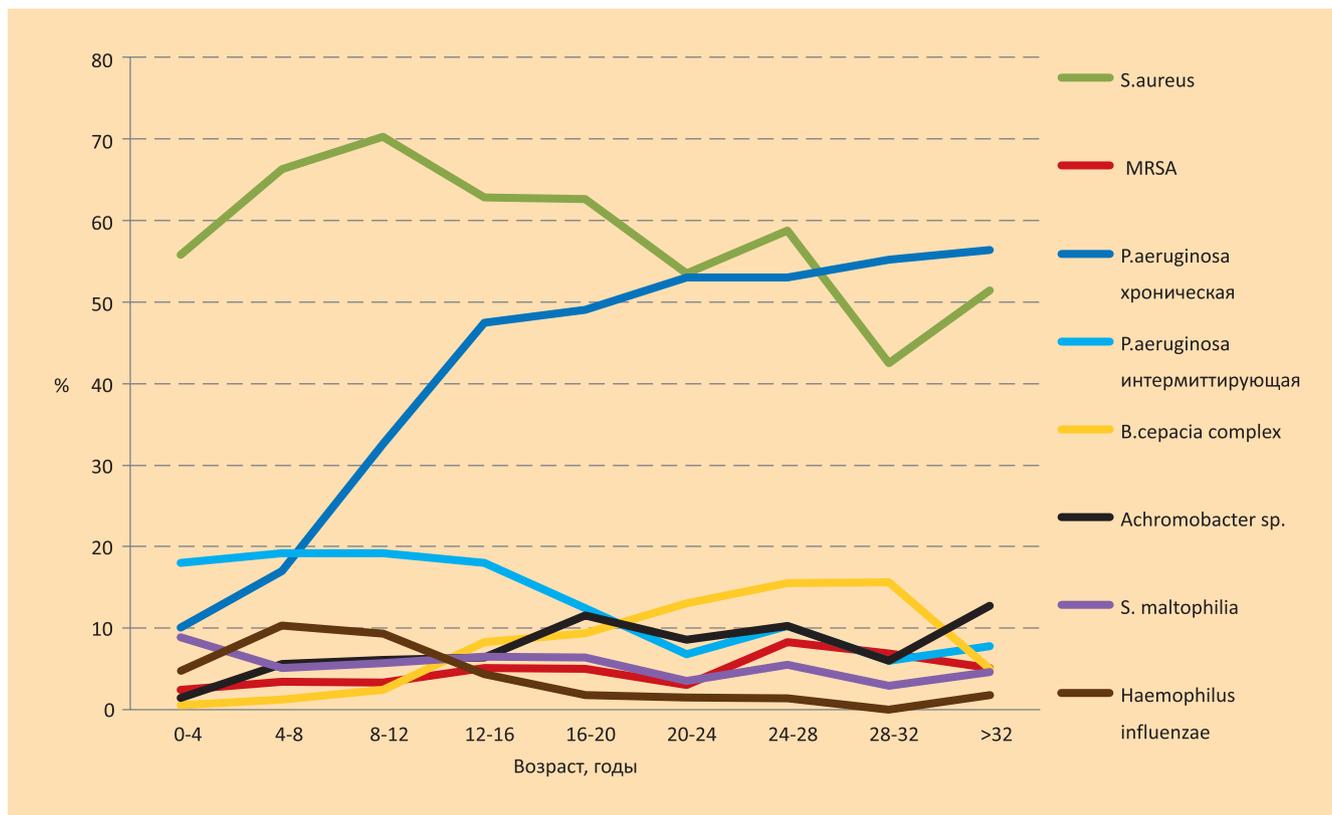


Рис. 27. Изменение характера микрофлоры респираторного тракта больных муковисцидозом в зависимости от возраста

Таблица 23

Изменение характера микрофлоры респираторного тракта пациентов с муковисцидозом в зависимости от возраста

	S.aureus	MRSA	P.aeruginosa хрон.	P.aeruginosa интерм.	B.cerecia complex	Achromobacter sp.	S. maltophilia	Haemophilus influenzae	Нетуберкулезные микобактерии	Escherichia coli
0–4	47,3	2,8	7,6	15,9	1,7	1,4	5,1	4,3	0,3	11,1
4–8	67,1	3,1	19,0	23,6	2,0	5,5	4,1	7,1	1,7	5,3
8–12	73,0	1,9	33,3	18,3	4,1	6,5	3,4	3,8	1,5	1,5
12–16	71,3	3,5	48,3	14,8	4,8	8,2	6,9	3,2	1,8	3,5
16–20	58,4	3,9	51,5	14,3	11,8	13,5	10,5	1,7	2,4	2,6
20–24	62,2	3,1	57,6	13,1	11,2	9,1	6,1	0,0	1,1	2,0
24–28	49,3	4,0	63,6	9,1	11,7	22,1	1,3	0,0	4,2	2,6
28–32	41,9	6,8	51,2	9,1	9,1	11,6	2,3	0,0	2,4	2,3
>32	50,6	5,7	62,9	7,9	10,3	15,6	6,7	1,1	3,7	3,4

При оценке микробиологического профиля респираторного тракта выявлено возрастное изменение частоты высева грамотрицательной флоры с увеличением возраста пациентов.

Наибольшая частота инфицирования *S.aureus* в возрастных группах 8–12 лет и 12–16 лет, где она составила 73,0% и 71,3% соответственно, *P.aeruginosa* — в возрастных группах 24–28 лет и старше 32 лет с частотой 63,6% и 62,9% соответственно, *B.cerecia complex* в группах — 16–20 лет, 20–24 лет и 24–28 лет с частотой 11,8%, 11,2% и 11,7% со-

ответственно, *S.maltophilia* в группе 16–20 лет – 10,5%. Частота *Achromobacter spp.* максимальная у пациентов в группе 24–28 лет – 22,1%. *MRSA* наиболее распространен в группе 28–32 лет с частотой 6,8%. Кишечная палочка наиболее распространена в группе 0–4 года с частотой 11,1%.

Частота хронического инфицирования дыхательных путей различной флорой представлена в порядке убывания: *S. aureus* – 63,1%, *P.aeruginosa* (хроническое инфицирование) – 34,1%, *Achromobacter spp.* – 7,6%, *S. maltophilia* – 5,3%, *B.cepacia complex* – 5,1%, *Escherichia coli* – 4,4%, *Haemophilus influenzae* – 3,8%, *MRSA* – 3,1%. Доля интермиттирующего инфицирования дыхательных путей *P.aeruginosa* в общей группе пациентов составила 16,9%. Доля пациентов, инфицированных нетуберкулезными микобактериями – 1,7%.

В табл. 25 отражена асимметрия распределения различной микрофлоры респираторного тракта между детьми и взрослыми.

Таблица 25

Сравнительная характеристика микрофлоры респираторного тракта детей и взрослых

Флора	Все	Дети	Взрослые
<i>S.aureus</i> , %	63,1	65,2	53,0
<i>MRSA</i> , %	3,1	2,8	4,6
<i>P.aeruginosa</i> (хроническое инфицирование), %	34,1	28,5	59,8
<i>P.aeruginosa</i> (интермиттирующий высев), %	16,9	18,2	11,1
<i>B.cepacia complex</i> , %	5,1	3,8	11,2
<i>S.maltophilia</i> , %	5,3	5,4	5,0
<i>Achromobacter spp.</i> , %	7,6	6,1	14,6
Нетуберкулезные микобактерии, %	1,7	1,4	3,0
<i>Haemophilus influenzae</i> , %	3,8	4,5	0,5
<i>Escherichia coli</i> , %	4,4	4,9	2,3

На рис. 28 представлена динамика структуры микрофлоры респираторного тракта по данным регистров 2011–2020 гг.

Микробиологический профиль респираторного тракта пациентов с муковисцидозом в округах представлен на рис. 29.

На рис. 30 представлена доля пациентов инфицированных *S.aureus*, которая по стране составила 63,1%.

На рис. 31 представлена доля пациентов инфицированных *P.aeruginosa*, которая по стране составила 34,1%. Доля пациентов с интермиттирующим высевом *P.aeruginosa* составила 16,9%.

На рис. 32 представлена доля пациентов, инфицированных *B.cepacia complex*, которая в стране составила 5,1%.

На рис. 33 представлена доля пациентов, инфицированных *Achromobacter spp.*, которая в стране составила 7,6%.

На рис. 34 представлена доля пациентов, инфицированных *S.maltophilia*, которая в стране составила 5,3%.

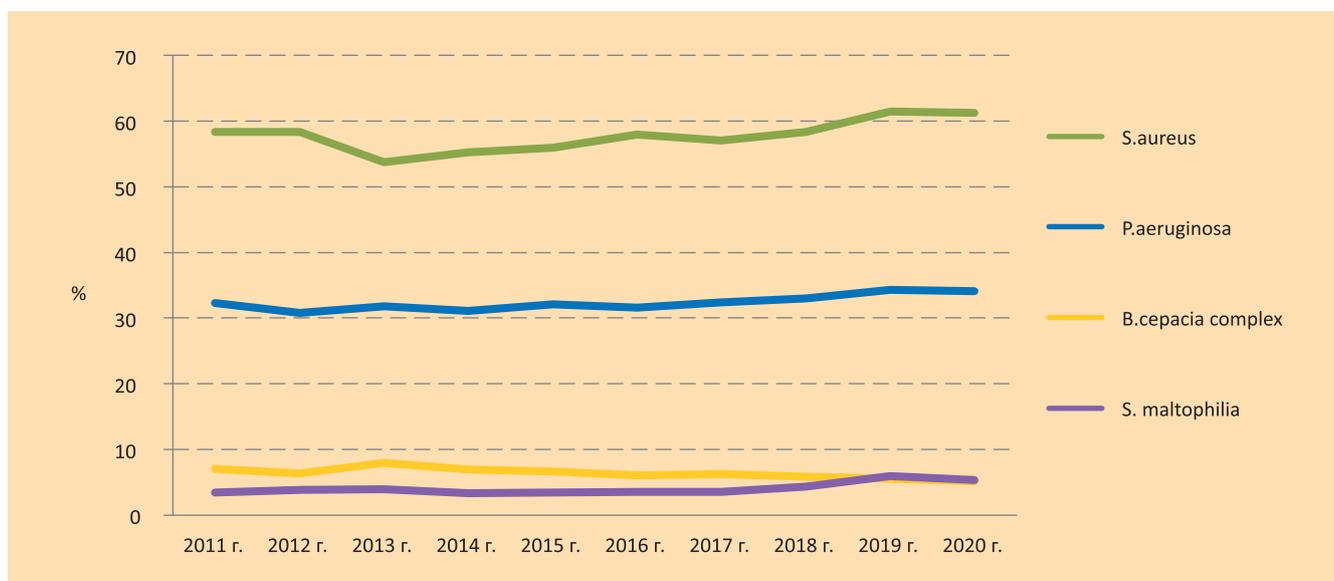


Рис. 28. Динамика структуры микрофлоры по сравнению с регистрами 2011–2020 гг.

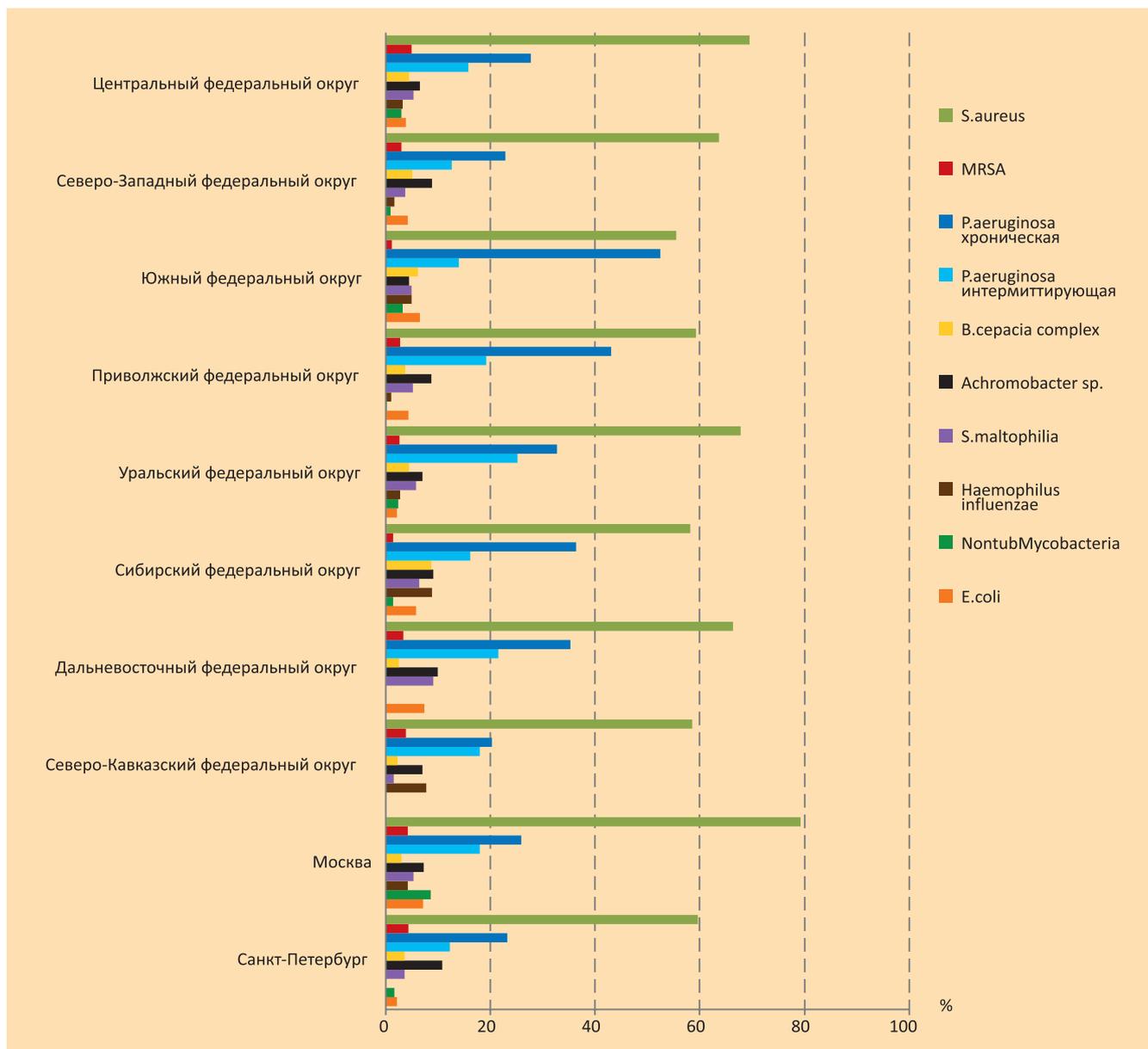


Рис. 29. Микробиологический профиль респираторного тракта больных муковисцидозом

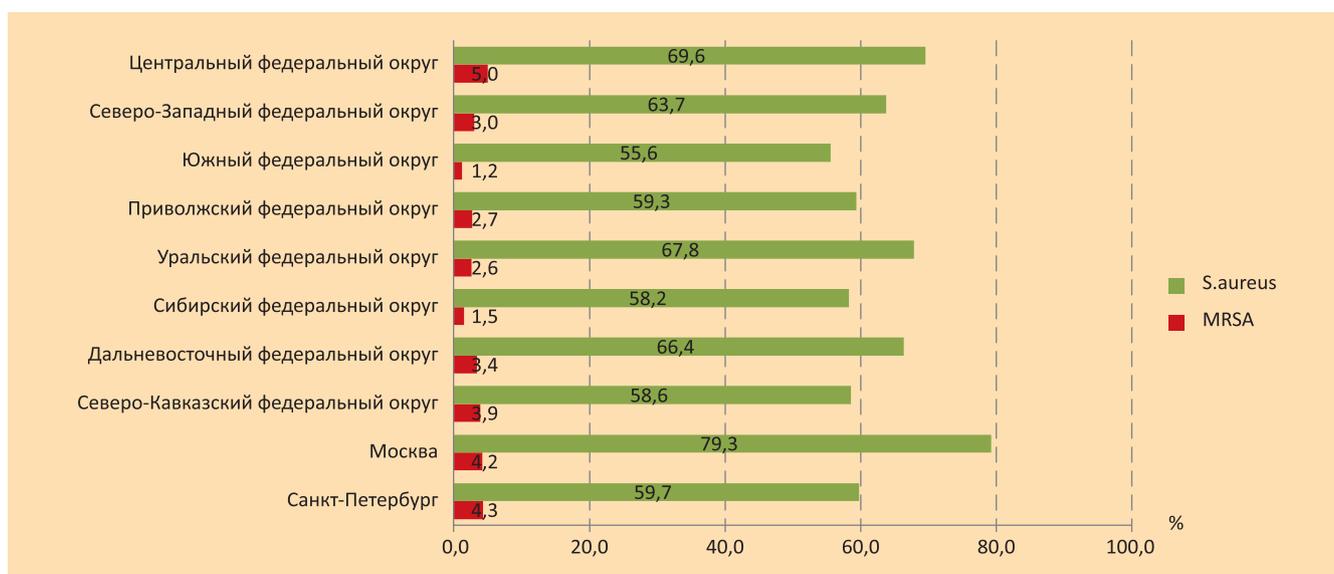


Рис. 30. Доля больных инфицированных *S. aureus*

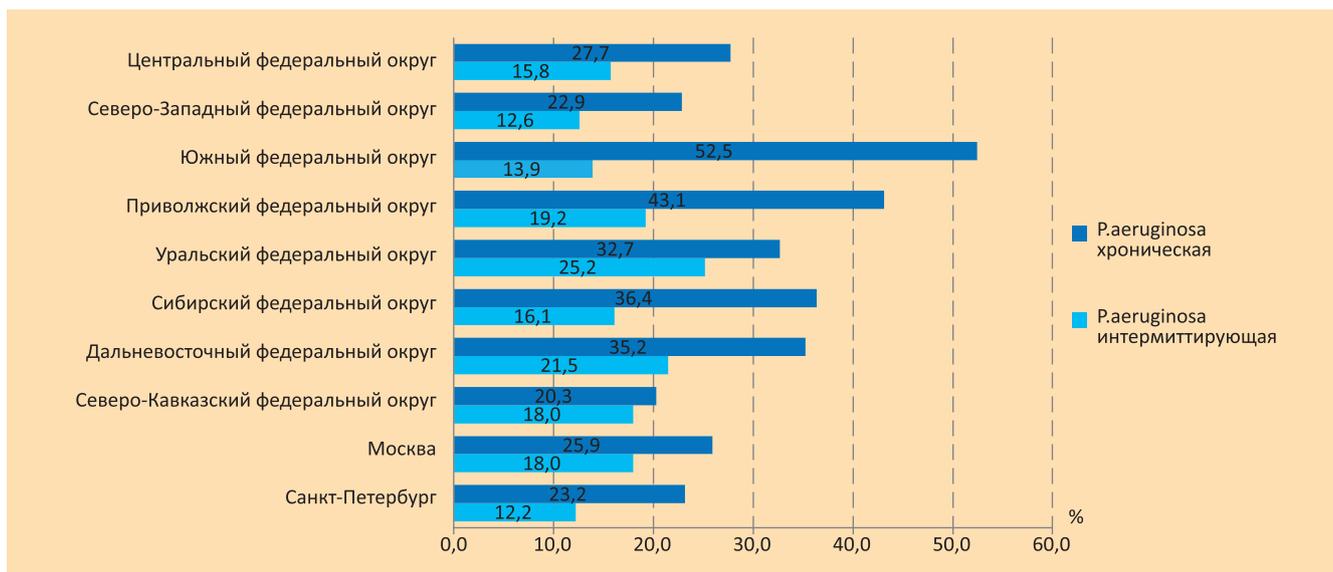


Рис. 31. Доля больных инфицированных *P.aeruginosa*

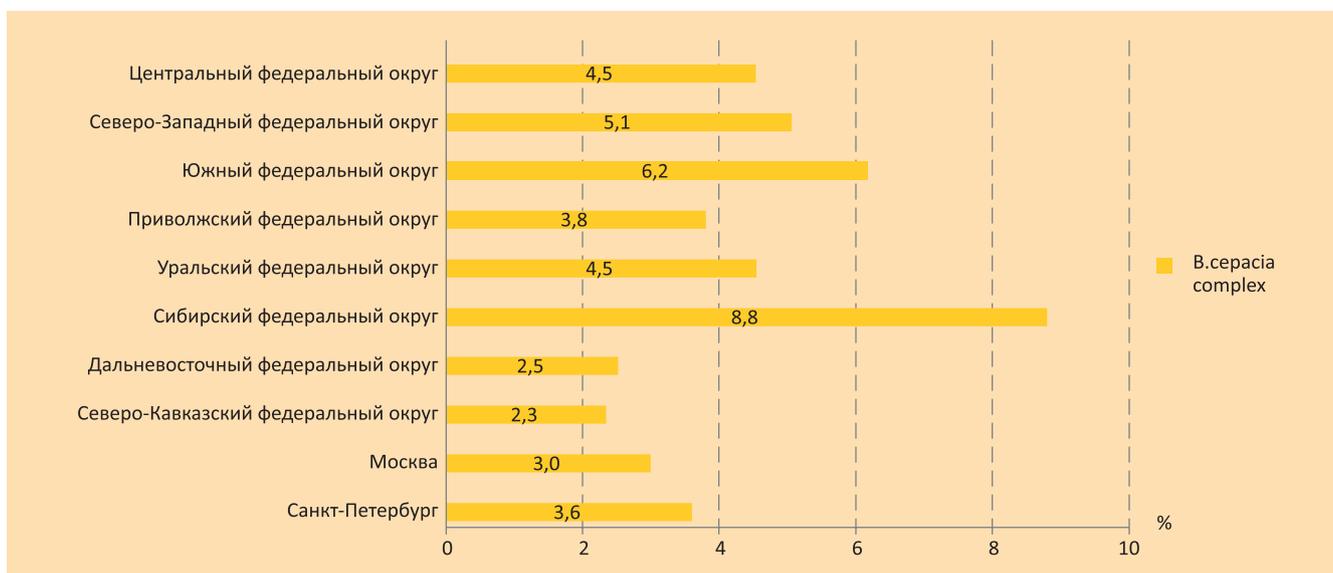


Рис. 32. Доля больных инфицированных *B.cereacia* complex

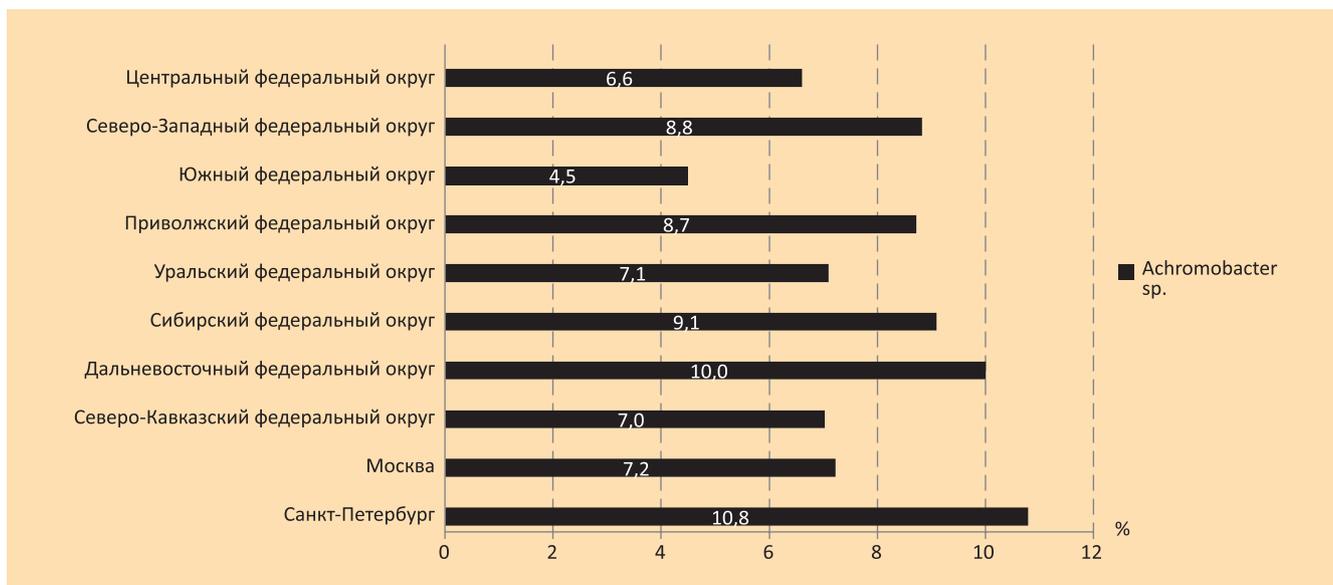


Рис. 33. Доля больных инфицированных *Achromobacter* spp.

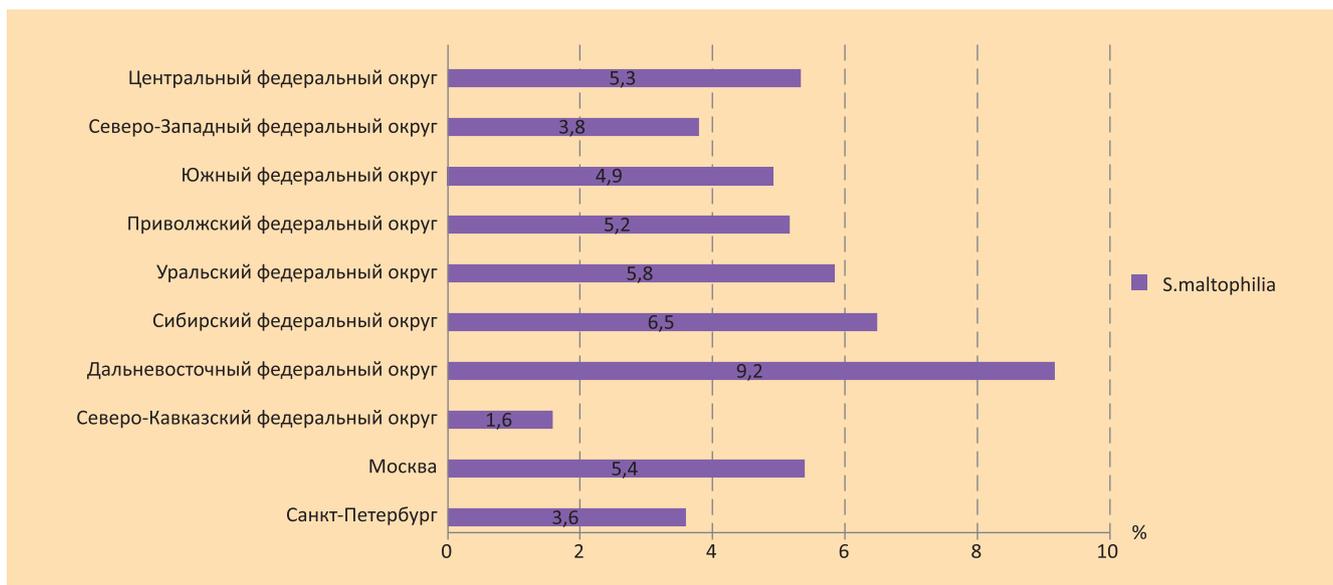


Рис. 34. Доля больных инфицированных *S.maltophilia*

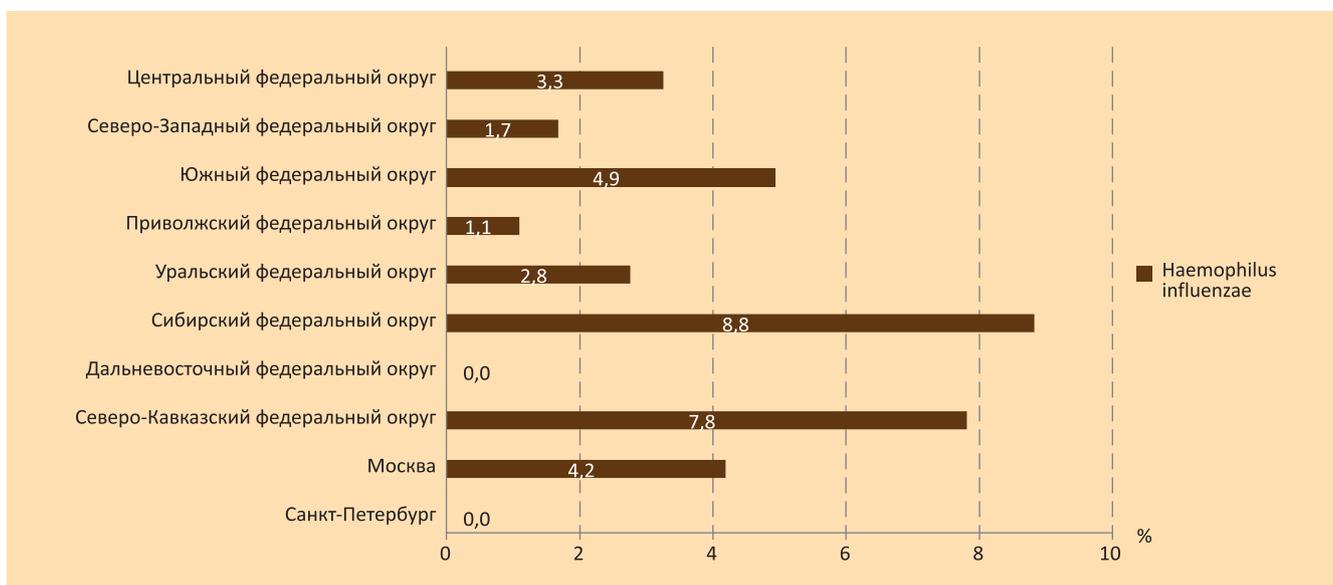


Рис. 35. Доля больных инфицированных *Haemophilus influenzae*

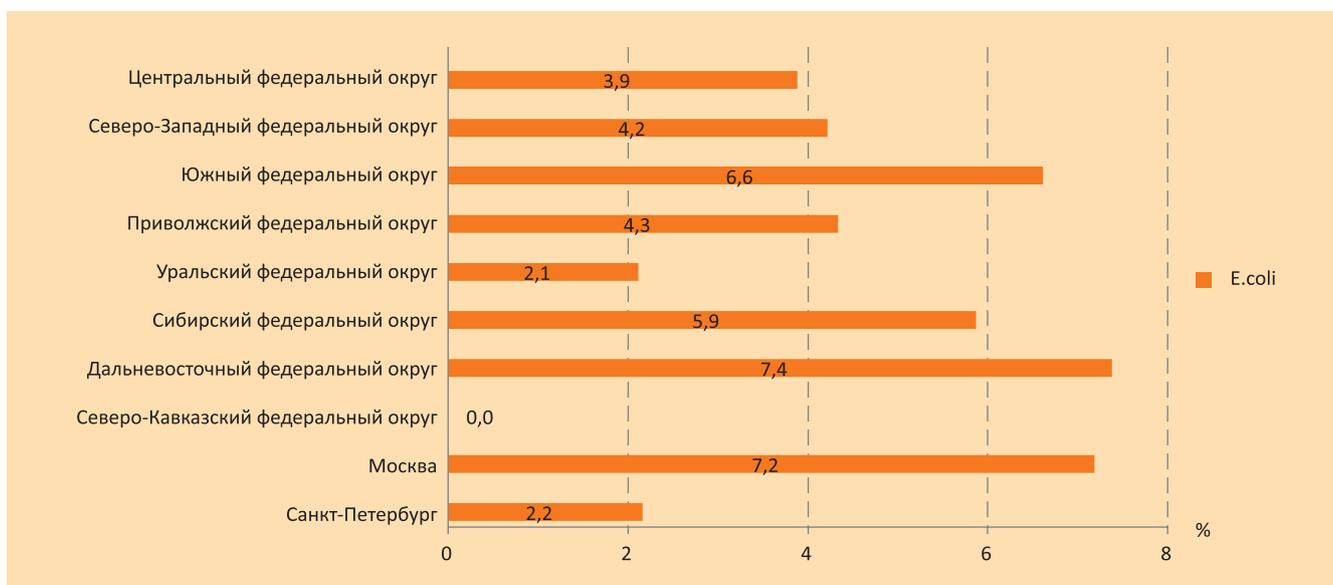


Рис. 36 Доля больных инфицированных *E.Coli*

Респираторная функция

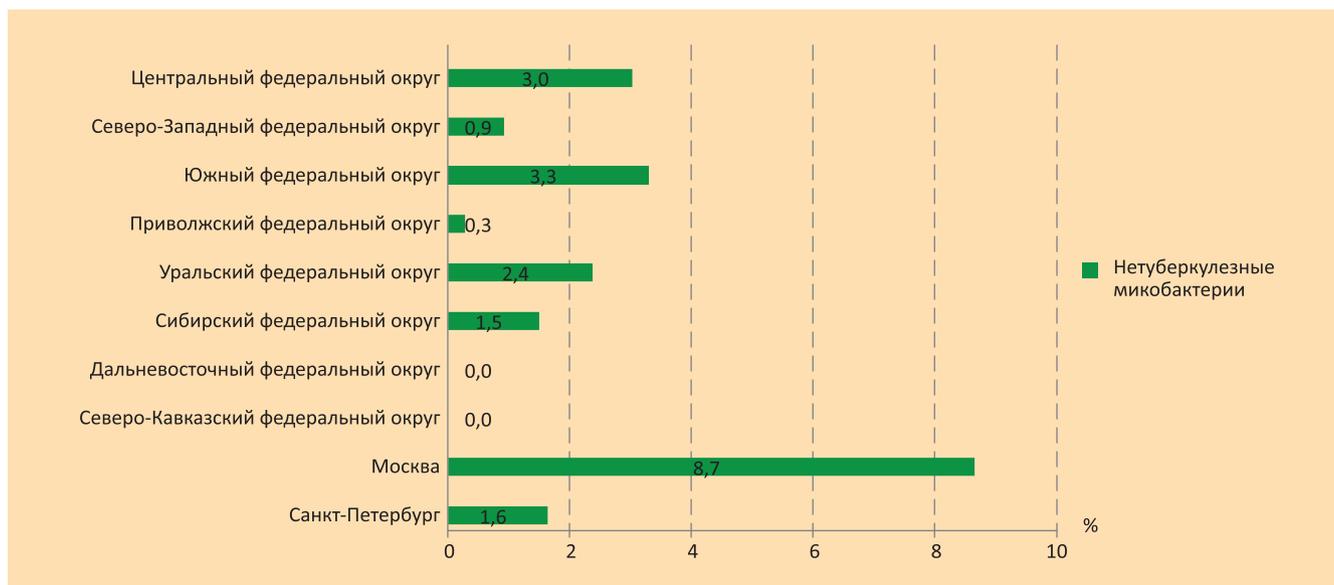


Рис. 37 Доля больных инфицированных *Нетуберкулезными микобактериями*

На рис. 35 представлена доля пациентов, инфицированных *Haemophilus influenzae*, которая в стране составила 3,8%.

На рис. 36 представлена доля пациентов, инфицированных *E.coli*, которая в стране составила 4,4%.

На рис. 37 представлена доля пациентов, инфицированных *Нетуберкулезными микобактериями*, которая в стране составила 1,7%.

Респираторная функция

Спирометрия – самый распространенный и важный метод оценки респираторной функции у пациентов муковисцидозом. Ключевыми спирометрическими величинами являются форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) – ФЖЕЛ и ОФВ₁ – измеряются в литрах, но выражаются, чаще всего, не в абсолютных величинах, а в процентном отношении к так называемым «должным» значениям (%долж.). Это величины, характерные для здоровых людей того же пола, возраста, расы и роста – нормальные показатели для данной популяции. В настоящем отчете были использованы должные величины G.Polgaretal. (1971) для детей [4] и рабочей группы Европейского сообщества стали и угля (ECCS, 1993) для взрослых [5].

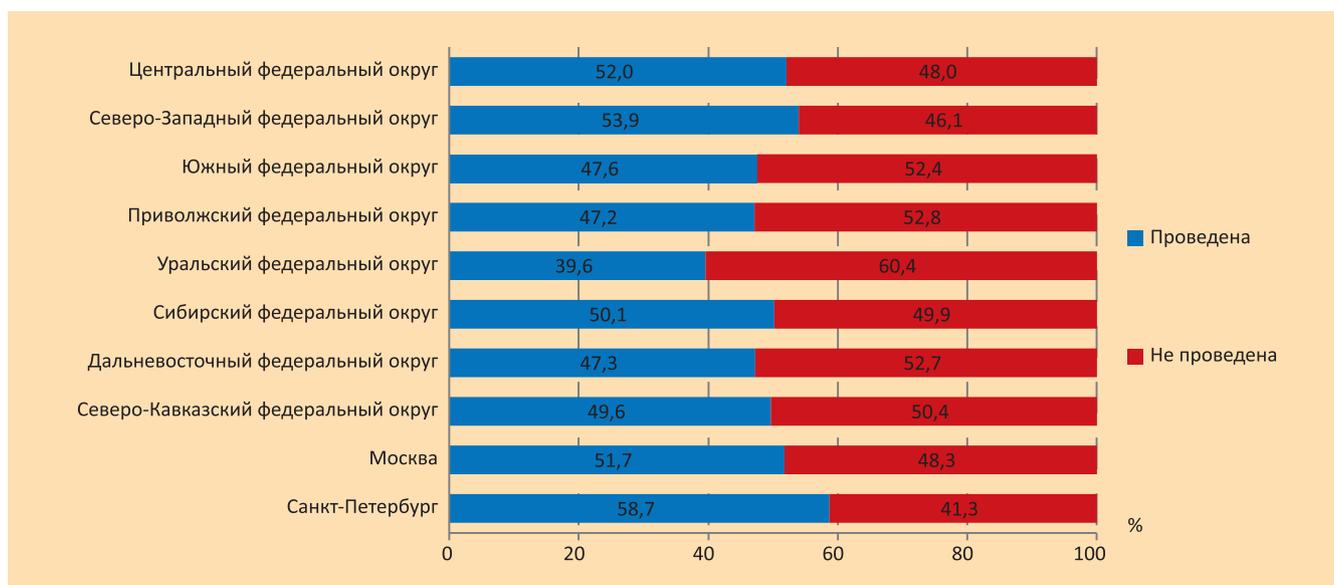


Рис. 38. Объем проведения спирометрии у пациентов муковисцидозом

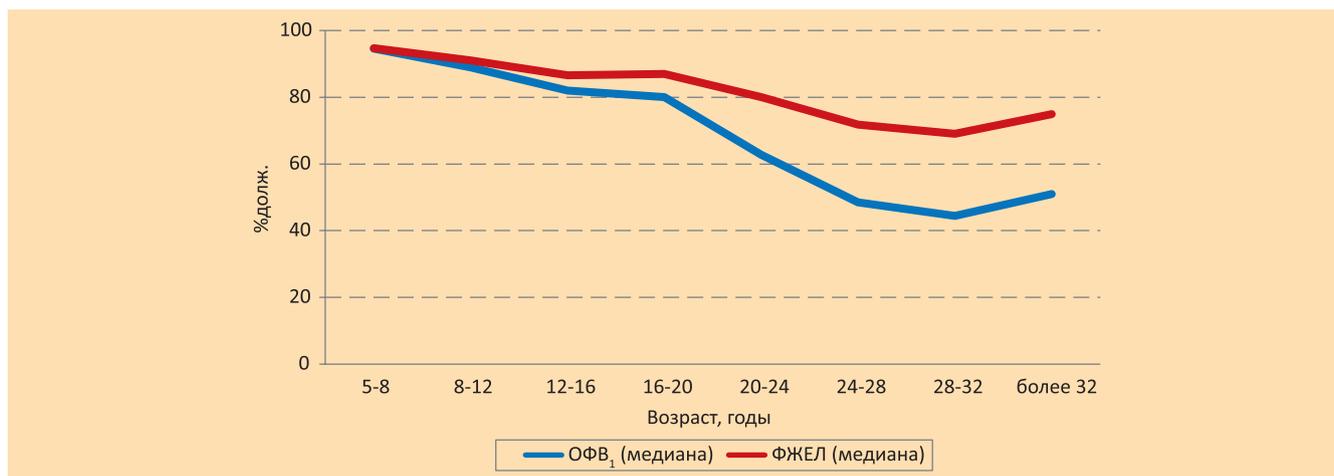
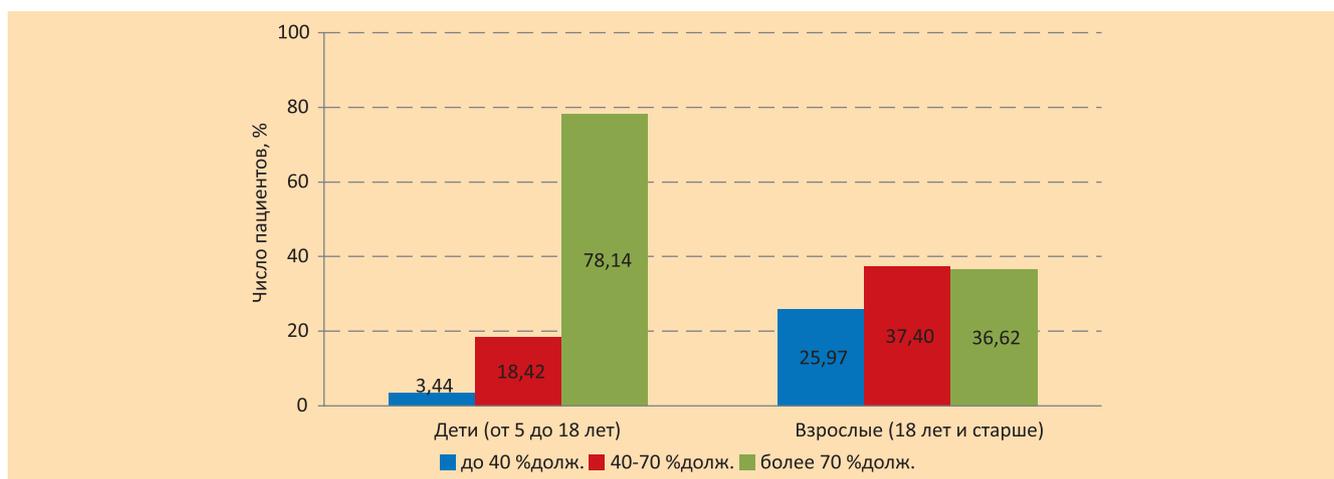


Рис. 39. Показатели спирометрии в зависимости от возраста пациентов

Рис. 40. Гистограмма распределения ОФВ₁ среди детей и взрослых

Спирометрия за отчетный год была проведена 61,0% пациентов с муковисцидозом старше 5 лет (при этом детям в 64,5% случаев, взрослым – в 53,0%). Объем проведения спирометрии в федеральных округах представлен на рис. 38.

Средние показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ составили 78,6±26,5 %долж. и 85,7±22,1 %долж., соответственно. Медианы: 81,6 (35,2) %долж. и 87,0 (28,0) %долж., соответственно.

На рис. 39 показано изменение ОФВ₁ и ФЖЕЛ в зависимости от возраста пациентов. Показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ у детей составили 86,1±22,6 и 88,8±20,7 %долж. соответственно (медианы: 87,0 (27,0) и 90,0 (22,3), соответственно). Аналогичные показатели у взрослых – 61,0±26,8 и 78,4±23,4 %долж., соответственно (медианы: 60,0 (41,4) и 77,5 (34,4), соответственно).

Гистограмма распределения ОФВ₁ среди детей и взрослых представлена на рис. 40.

В табл. 26 представлены средние и медианы ОФВ₁ и ФЖЕЛ пациентов с муковисцидозом, проживающих в округах РФ.

Таблица 26

Средние и медианы ОФВ₁ и ФЖЕЛ пациентов с муковисцидозом, проживающих в федеральных округах РФ

Округ	Среднее ±SD, %долж.		Медиана (IQR), %долж.	
	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ФЖЕЛ
Центральный ФО, n = 298	77,9±26,1	88,3±20,0	82,0 (35,0)	91,2 (22,0)
Северо-Западный ФО, n = 53	82,6±30,8	89,0±22,7	91,0 (45,5)	92,8 (31,2)
Южный ФО, n = 128	77,5±28,4	84,9±26,3	76,0 (36,5)	82,5 (30,8)
Приволжский ФО, n = 208	80,1±26,7	84,5±21,6	81,5 (35,6)	86,0 (28,0)
Уральский ФО, n = 72	81,3±28,1	87,3±22,9	84,6 (29,8)	87,7 (22,9)
Сибирский ФО, n = 176	80,6±23,6	85,2±20,9	82,0 (30,0)	85,0 (25,9)
Дальневосточный ФО, n = 62	69,1±26,6	79,3±26,2	71,0 (38,9)	80,0 (32,3)
Северо-Кавказский ФО, n = 70	74,1±18,4	72,8±18,3	68,5 (30,5)	68,5 (33,3)
Москва, n = 135	71,4±27,7	86,2±22,0	74,0 (49,0)	90,0 (26,5)
Санкт-Петербург, n = 84	86,0±31,9	92,0±21,5	93,1 (47,0)	94,1 (25,8)

Нутритивный статус

Нутритивный статус пациентов рассчитывался на основании данных массы тела, роста и возраста. Оценивали нутритивный статус пациентов с муковисцидозом с помощью индекса массы тела (ИМТ) по Quetelet (масса (кг) / рост (м)²) [6]. Для взрослых пациентов с муковисцидозом целевые значения ИМТ составили 22 кг/м² для женщин и 23 кг/м² для мужчин [7]. Всемирная организация здравоохранения (World Health Organization – WHO) рекомендует констатировать недостаточность питания у подростков и взрослых, если ИМТ составляет < 18,5 кг/м² (Report of a WHO Expert Committee, 1995). При оценке нутритивного статуса детей ИМТ оценивался в системе перцентилей. Перцентиль показывает, какой процент детей и подростков того же пола и возраста имеют значение ИМТ ниже измеренного у данного пациента с муковисцидозом. Разграничивают 3 зоны, которые соответствуют интервалам до 25-го перцентиля, 25–75-й перцентиль и выше 75-го перцентиля. Результаты, которые укладываются по встречаемости в диапазон до 25-го перцентиля включительно, относятся к зоне «низких» значений. Зоне «высоких» значений соответствуют результаты, относящиеся к диапазону от 76-го до 100-го перцентиля включительно. За нормальные величины приняты значения в интервале («коридоре») от 26-го до 75-го перцентиля. Целевым значением для детей и подростков с муковисцидозом являются показатели 50-го перцентиля здоровых детей того же пола и возраста [7]. Расчет перцентилей ИМТ проводился при помощи 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/>) [8]. Для оценки показателей роста и веса детей раннего возраста (до 2 лет) ИМТ не применяется. При муковисцидозе для детей младшего возраста использовали массо-ростовой индекс (МРИ) ((фактическая масса / идеальная масса по росту и полу) x 100%). Европейскими экспертами рекомендовано констатировать недостаточность питания у этой группы пациентов, если процент соответствия массы по росту или МРИ < 90% [6].

Измерение нутритивного статуса (оценка и роста и массы тела) за отчетный год было проведено у 99,3% пациентов (детям в 99,4%, взрослым – в 99,2% случаев). Частота оценки массы тела и роста пациентов в федеральных округах представлена на рис. 41.

Показатели нутритивного статуса детей РФ составили: медиана (IQR) перцентиля массы тела (у детей до 10 лет) – 39,7 (56,0), медиана (IQR) перцентиля роста – 39,4 (58,0) (у детей от 0 до 18 лет), перцентиль ИМТ (у детей от 2 до 18 лет) – 30,2 (52,0).

Показатели массы тела среди детей (до 10 лет) в федеральных округах представлены в табл. 27.

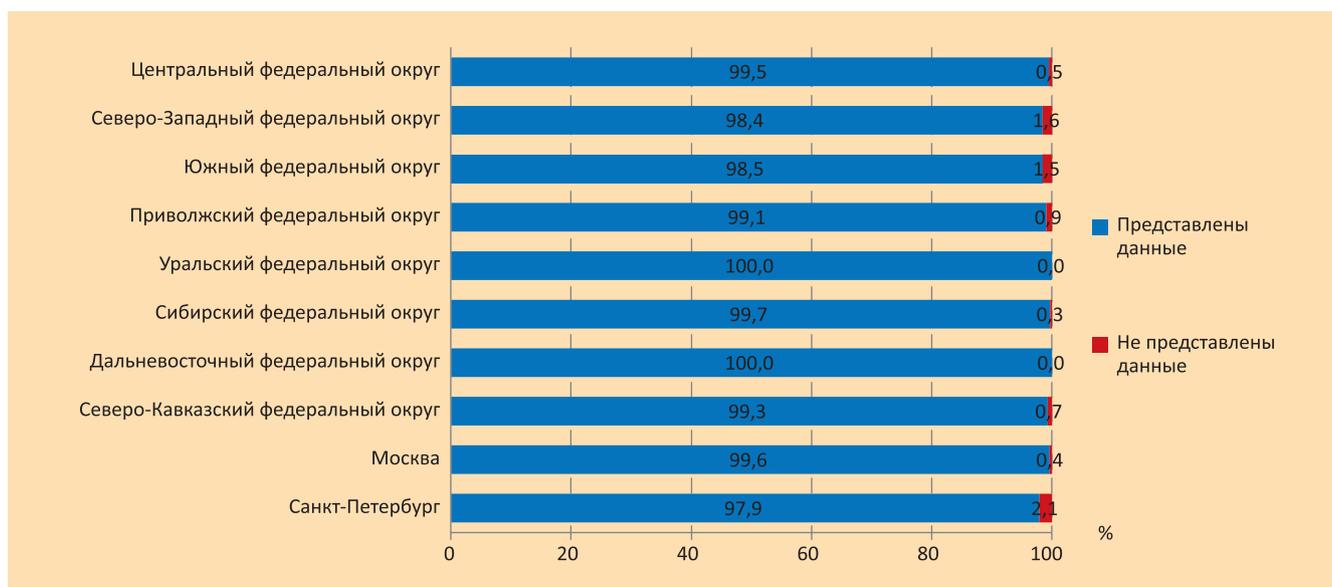


Рис. 41. Оценка нутритивного статуса у пациентов муковисцидозом

Таблица 27

Перцентили массы тела у детей (до 10 лет): описательная статистика по регионам

Регион	Число пациентов		Среднее значение \pm SD	Нижний квартиль (значение, ниже которого находится четверть (25%) данных)	Медиана	Верхний квартиль (значение, выше которого находится четверть (25%) данных)
	n	не указано значение, n				
Центральный ФО	294	11	51,5 \pm 31,4	24,8	48,6	81,1
Северо-Западный ФО	113	2	47,7 \pm 34,1	14,9	47,6	80,2
Южный ФО	106	3	39,8 \pm 27,6	14,9	37,4	61,4
Приволжский ФО	171	4	42,8 \pm 29,7	17,0	38,6	64,4
Уральский ФО	76	1	34,2 \pm 29,6	5,7	28,8	55,6
Сибирский ФО	181	0	42,4 \pm 32,3	12,7	38,2	71,9
Дальневосточный ФО	53	2	35,8 \pm 30,7	10,4	26,1	60,3
Северо-Кавказский ФО	85	3	29,6 \pm 27,4	4,8	27,4	43,3
Москва	66	1	62,0 \pm 30,8	35,2	67,7	90,5
Санкт-Петербург	63	1	48,9 \pm 36,3	12,3	51,6	82,8

На рис. 42 представлены медианы массы тела детей с муковисцидозом в зависимости от возраста.

Показатели роста детей (до 18 лет) в федеральных округах представлены в табл. 28.

Таблица 28

Перцентили роста у детей (до 18 лет): описательная статистика по регионам

Регион	Число пациентов		Среднее значение \pm SD	Нижний квартиль (значение, ниже которого находится четверть (25%) данных)	Медиана	Верхний квартиль (значение, выше которого находится четверть (25%) данных)
	n	не указано значение, n				
Центральный ФО	519	11	48,8 \pm 32,3	20,0	46,8	77,3
Северо-Западный ФО	185	1	41,5 \pm 29,9	14,5	39,4	61,0
Южный ФО	213	3	41,8 \pm 33,5	10,0	37,8	72,9
Приволжский ФО	289	8	44,2 \pm 31,4	14,9	41,3	69,5
Уральский ФО	127	1	38,8 \pm 33,6	9,1	28,1	66,3
Сибирский ФО	284	1	39,7 \pm 31,1	11,8	35,6	64,4
Дальневосточный ФО	91	5	37,5 \pm 32,1	5,7	30,2	65,9
Северо-Кавказский ФО	114	5	32,6 \pm 31,3	4,1	24,8	53,2
Москва	121	1	56,2 \pm 31,5	24,5	60,3	86,7
Санкт-Петербург	99	1	45,1 \pm 31,9	14,9	42,5	74,0

На рис. 43 представлена медиана роста в зависимости от возраста детей.

Среди детей от 2 до 18 лет медиана перцентилей ИМТ (рис. 44) составила 30,2 (52,0): для мальчиков – 33,0 (55,0), для девочек – 27,6 (49,0). Перцентиль ИМТ<25 наблюдался в 43,7% случаев: у мальчиков – в 41,5%, у девочек – в 45,9%.

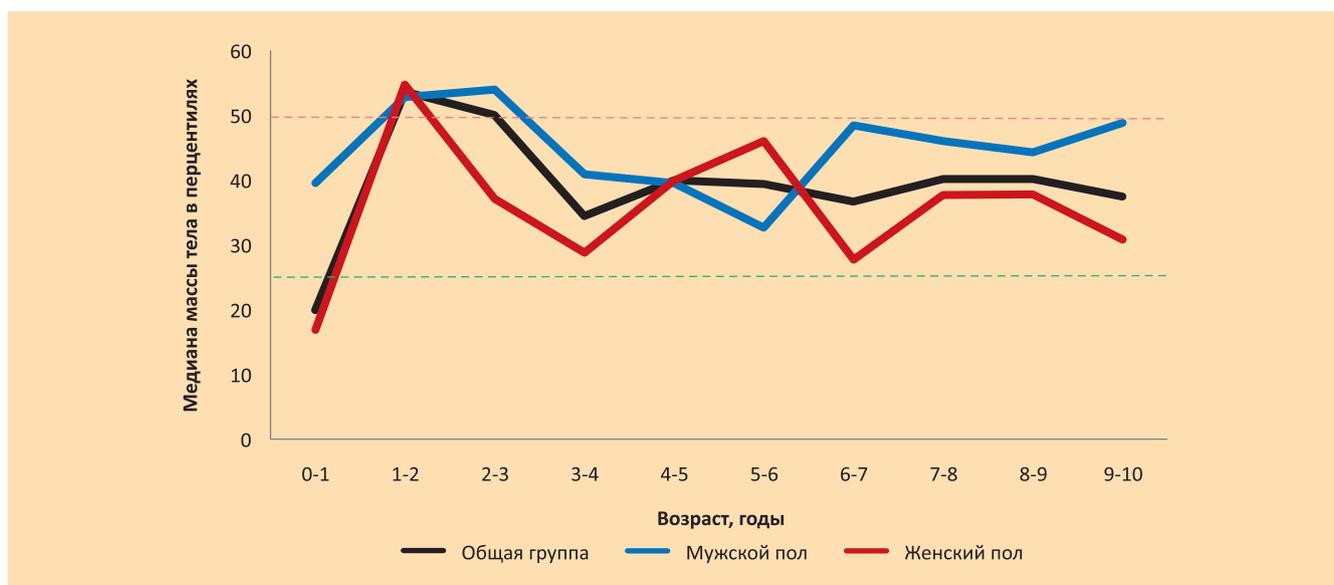


Рис. 42. Медиана массы тела в перцентилях в зависимости от возраста (до 10 лет): красная сплошная линия – женский пол, синяя – мужской, черная – общее значение по группе, красная прерывистая – целевое значение (50-й перцентиль), зеленая прерывистая – 25-й перцентиль

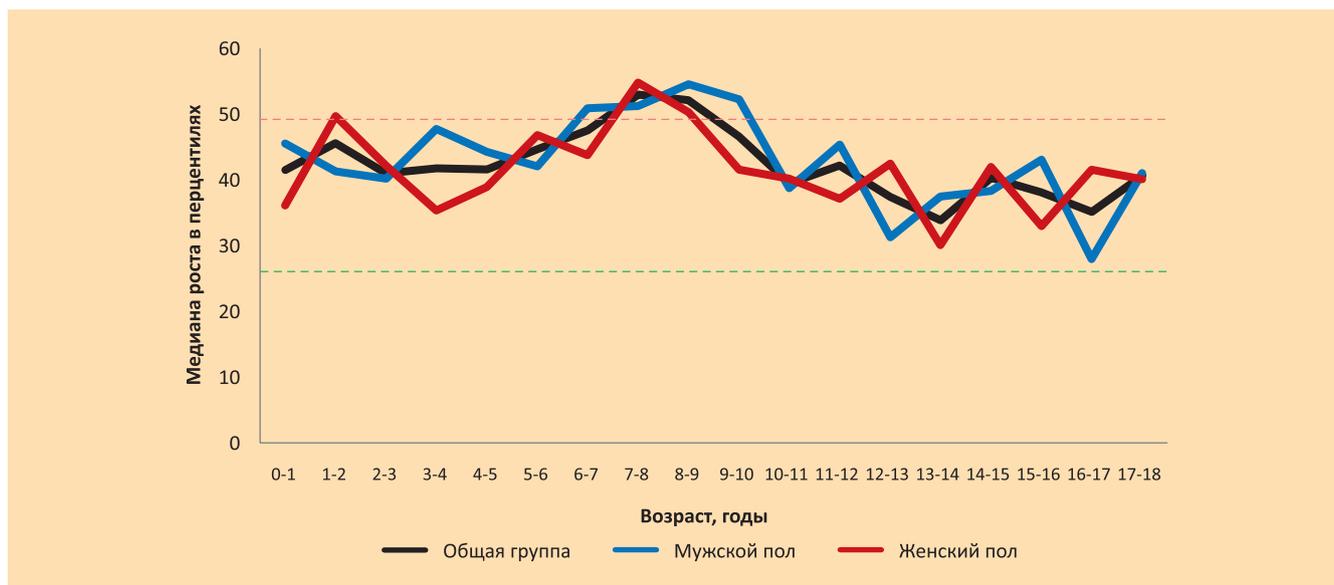


Рис. 43. Медиана роста в перцентилях в зависимости от возраста (до 18 лет): красная сплошная линия – женский пол, синяя – мужской, черная – общее значение по группе, красная прерывистая – целевое значение (50-й перцентиль), зеленая прерывистая – 25-й перцентиль

Показатели ИМТ детей (от 2 до 18 лет) в федеральных округах представлены в табл. 29.

Таблица 29

Перцентили ИМТ у детей (от 2 до 18 лет): описательная статистика по регионам

Регион	Число пациентов		Среднее значение \pm SD	Нижний квартиль (значение, ниже которого находится четверть (25%) данных)	Медиана	Верхний квартиль (значение, выше которого находится четверть (25%) данных)
	n	не указано значение, n				
Центральный ФО	481	4	42,3 \pm 32,1	12,7	37,1	72,6
Северо-Западный ФО	166	2	40,8 \pm 30,9	12,5	33,5	68,8
Южный ФО	198	2	30,2 \pm 28,2	5,8	21,3	48,0
Приволжский ФО	280	3	36,3 \pm 30,6	10,9	27,1	60,8
Уральский ФО	111	1	30,7 \pm 27,0	7,1	23,3	45,4
Сибирский ФО	265	2	39,0 \pm 32,1	11,5	31,9	64,8
Дальневосточный ФО	89	0	34,2 \pm 31,4	7,2	25,1	58,3
Северо-Кавказский ФО	95	0	35,4 \pm 28,3	11,0	32,6	54,8
Москва	112	1	46,0 \pm 32,3	15,3	39,0	77,3
Санкт-Петербург	89	2	39,8 \pm 30,2	14,9	32,3	68,1

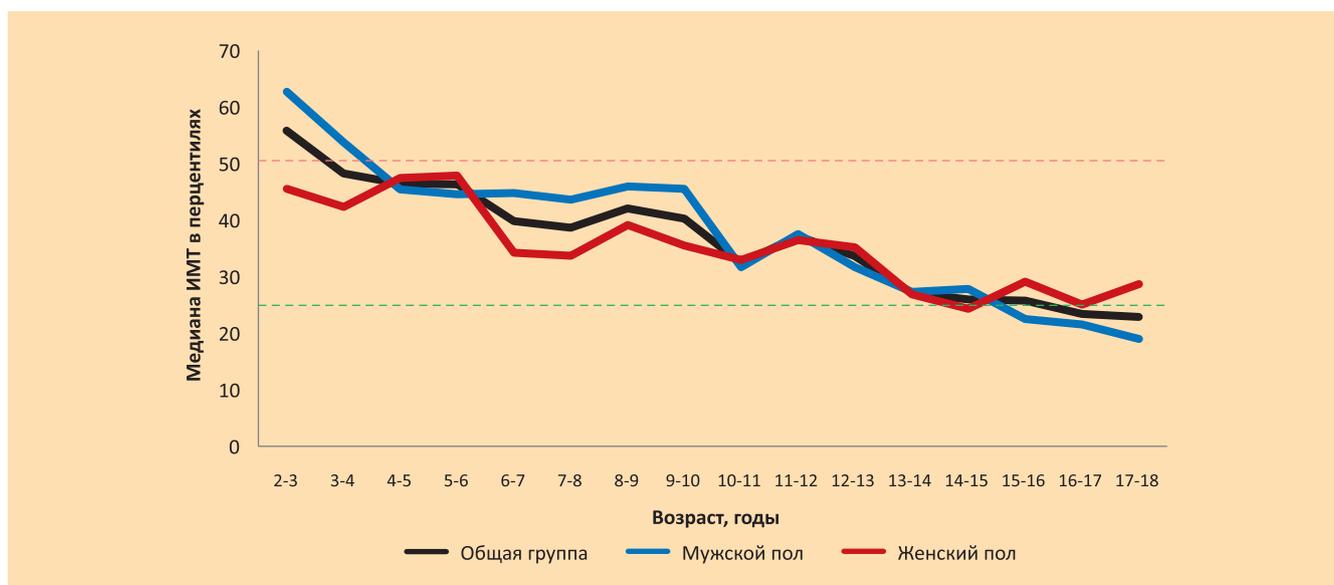


Рис. 44. Медиана ИМТ в перцентилях в зависимости от возраста (от 2 до 18 лет): красная сплошная линия – женский пол, синяя – мужской, черная – общее значение по группе, красная прерывистая – целевое значение (50-й перцентиль), зеленая прерывистая – 25-й перцентиль

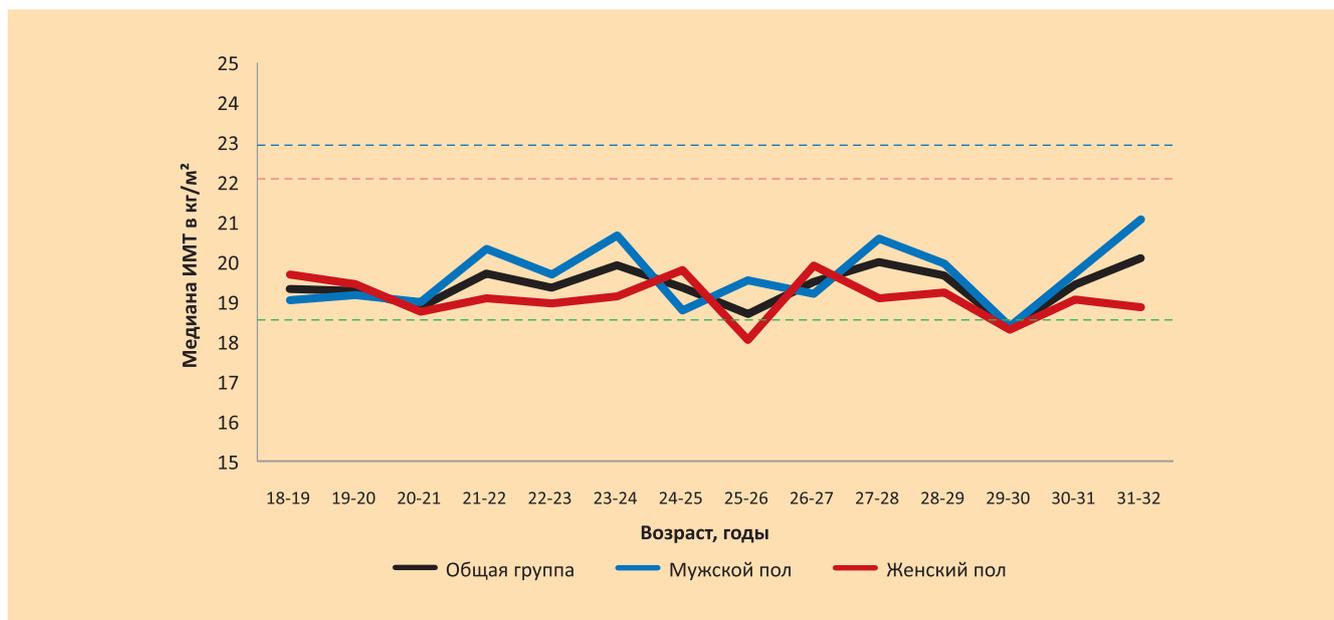


Рис. 45. Медиана ИМТ у взрослых больных муковисцидозом (старше 18 лет) в зависимости от возраста: красная сплошная линия – женский пол, синяя – мужской, черная – общее значение по группе, прерывистая красная линия – целевое значение для женщин (22 кг/м²), прерывистая синяя линия – целевое значение для мужчин (23 кг/м²), прерывистая зеленая линия – нижняя граница нормы (18,5 кг/м²)

Показатели нутритивного статуса взрослых составили: медиана (IQR) массы тела – 54,0 (14,0) кг, роста – 168,0 (13,0) см, ИМТ – 19,1 (3,7) кг/м². Показатели нутритивного статуса среди взрослых в федеральных округах представлены в табл. 30.

Таблица 30

Нутритивный статус взрослых (18 лет и старше): описательная статистика по регионам

Регион	Число пациентов N	Масса тела, кг (среднее значение ± SD)	Рост, см (среднее значение ± SD)	ИМТ, кг/м ²	
				Среднее значение ± SD	Медиана (IQR)
Центральный ФО	291	55,4±11,3	167,6±9,5	19,6±3,1	19,2 (3,6)
Северо-Западный ФО	54	56,0±13,9	168,6±9,9	19,4±3,2	18,8 (4,0)
Южный ФО	46	56,4±11,0	170,0±7,0	19,4±2,9	18,8 (2,7)
Приволжский ФО	137	54,7±11,2	168,0±10,1	19,3±3,0	18,7 (3,9)
Уральский ФО	53	57,4±13,3	165,7±10,6	20,8±3,9	19,9 (4,7)
Сибирский ФО	62	54,8±9,9	167,9±8,6	19,4±2,7	19,1 (3,4)
Дальневосточный ФО	20	56,4±10,9	166,1±9,6	20,3±2,5	21,2 (5,1)
Северо-Кавказский ФО	21	58,0±12,7	169,2±8,7	20,1±3,5	19,3 (4,6)
Москва	138	55,0±9,4	168,1±8,3	19,4±2,7	19,1 (3,6)
Санкт-Петербург	34	57,8±15,0	169,9±9,9	19,6±3,5	19,2 (4,5)

Среди взрослых медиана ИМТ (рис. 45) составила 19,1 (3,7) кг/м², для мужчин – 19,6 (4,0) кг/м², для женщин – 18,7 (3,4) кг/м². ИМТ < 18,5 кг/м² наблюдался в 39,5% случаев: у мужчин – в 34,7%, у женщин – в 44,6%.

Нутритивный статус и респираторная функция

Показатели ФВД, выраженные в процентах от должных значений (% долж.) в зависимости от нутритивного статуса представлены на рис. 46 и рис. 47.

Полученные графики демонстрируют, что показатели респираторной функции (ОФВ₁ и ФЖЕЛ) пациентов возрастают при улучшении нутритивного статуса (увеличении ИМТ). Взаимосвязь между величиной ИМТ и ОФВ₁ более очевидна для пациентов с муковисцидозом старше 18 лет.

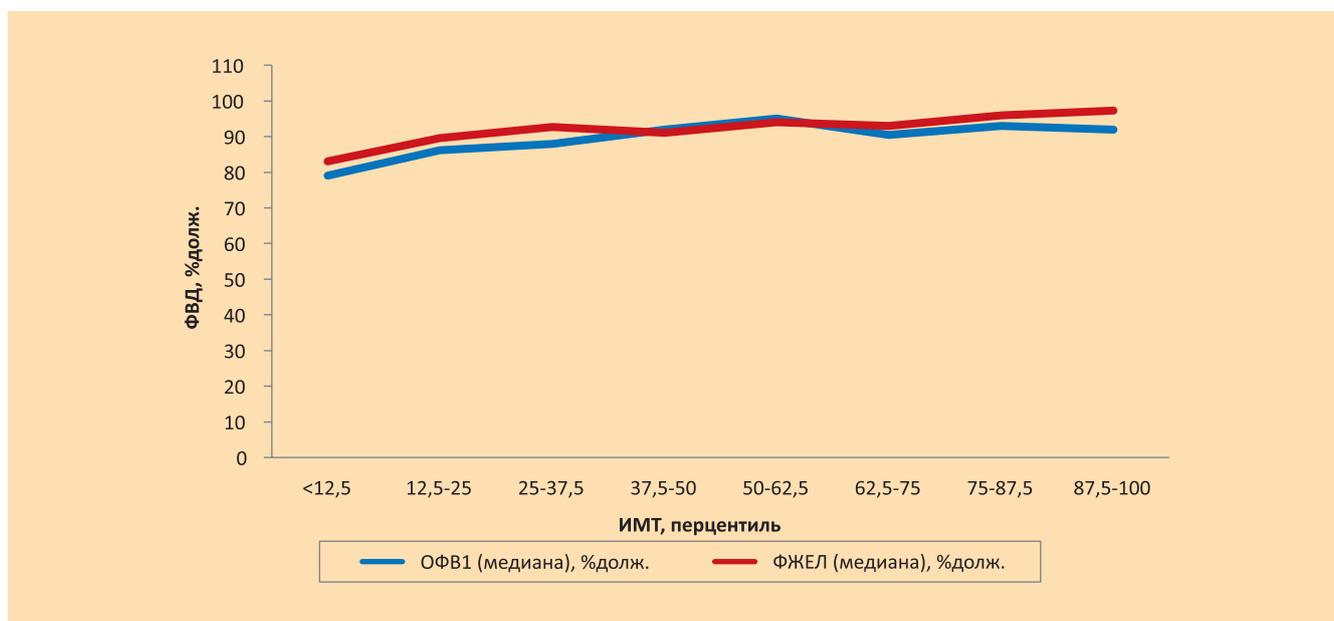


Рис. 46. Медианы спирометрических показателей у детей и подростков с муковисцидозом (от 5 до 18 лет) в зависимости от нутритивного статуса

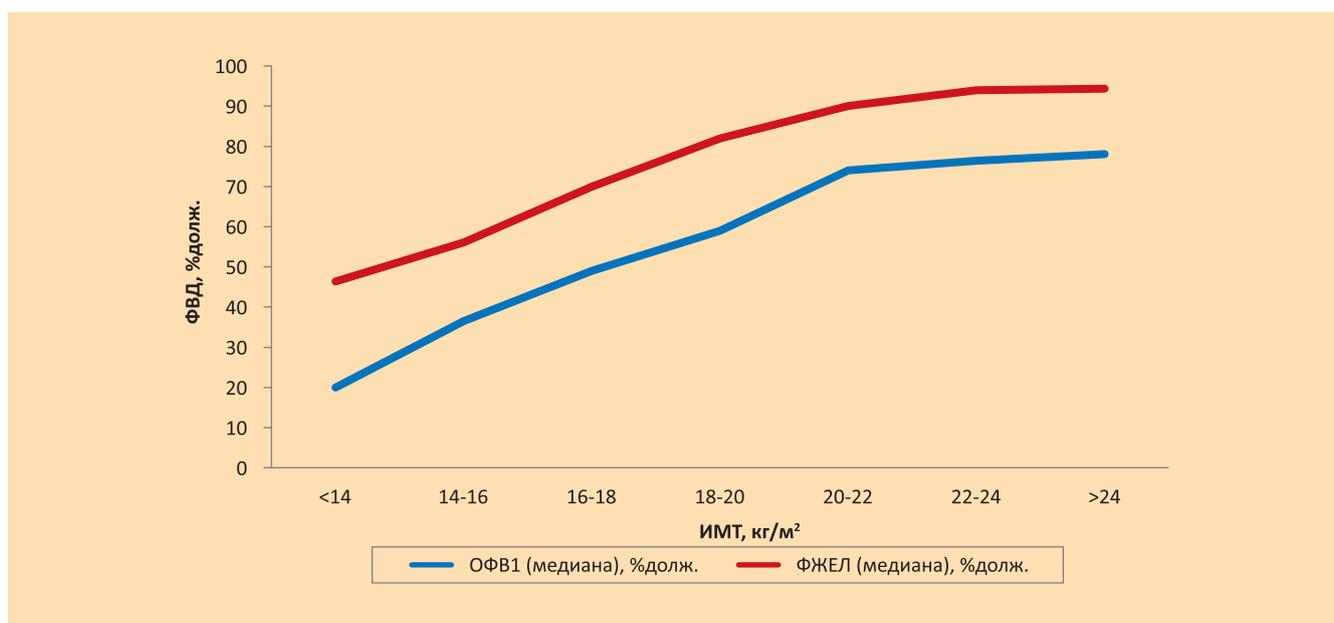


Рис. 47. Медианы спирометрических показателей у взрослых пациентов муковисцидозом (старше 18 лет) в зависимости от нутритивного статуса

Осложнения заболевания в текущем году

На рис. 48 отражена частота развития аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА), сахарного диабета с ежедневным применением инсулина, пневмоторакса (с дренированием грудной клетки), кровохарканья, остеопороза и применения кислородотерапии в зависимости от возраста пациентов.

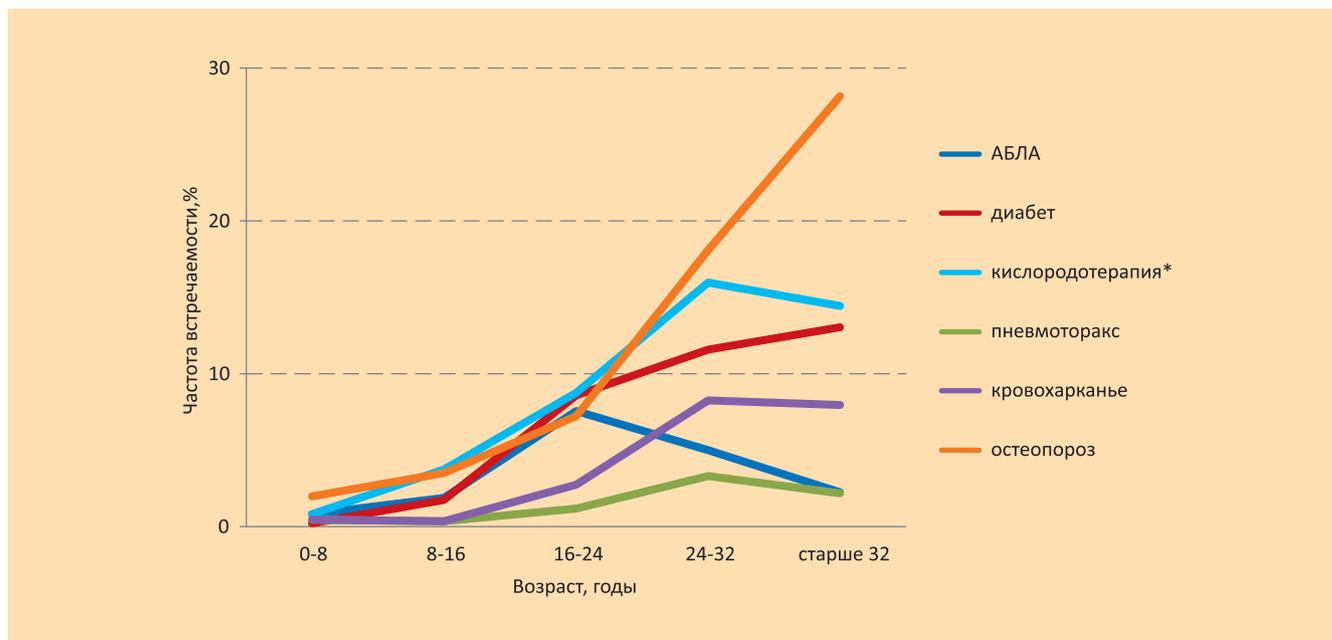


Рис. 48. Частота развития аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА), сахарного диабета с ежедневным применением инсулина, пневмоторакса (с дренированием грудной клетки), кровохарканья (легочного кровотечения), остеопороза (низкой костной массы) и применения кислородотерапии в зависимости от возраста больных.

Примечание: * – объем кислородотерапии взят из раздела «лечение» и отождествляется с дыхательной недостаточностью

На рис. 49 представлено изменение структуры поражения печени с зависимости от возраста пациентов.

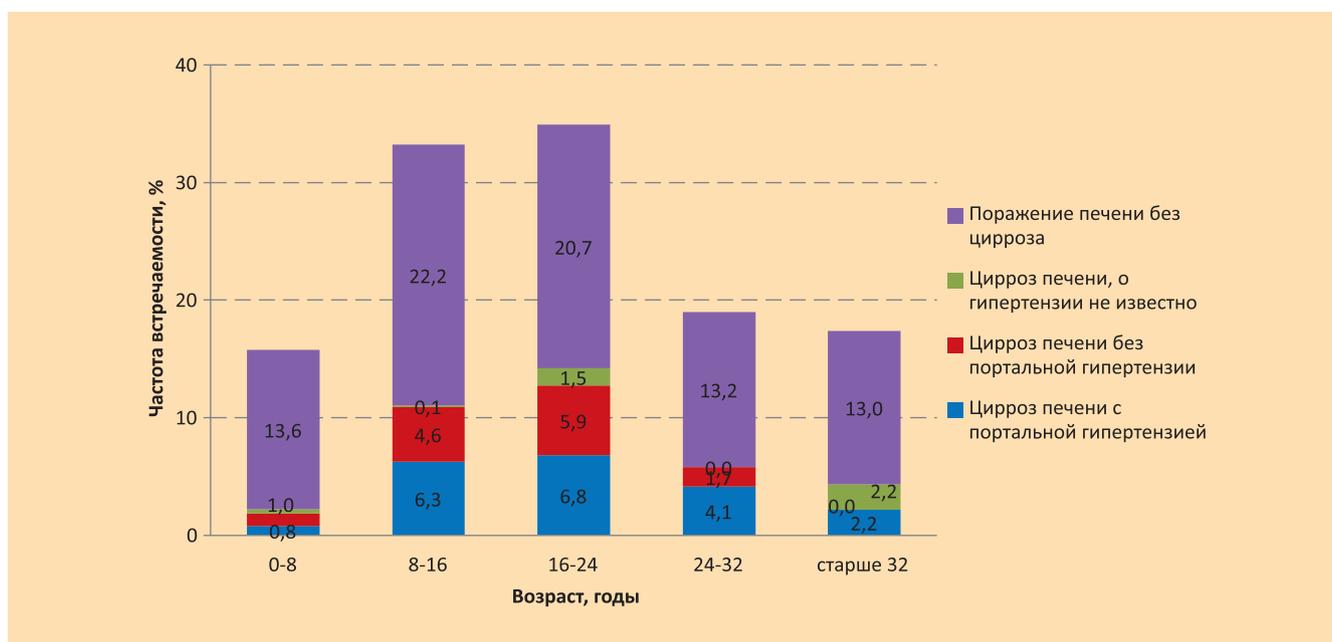


Рис. 49. Структура поражения печени в зависимости от возраста больных

Сравнительный анализ частоты осложнений за отчетный год между детьми и взрослыми представлен в табл. 31.

Частота различных осложнений муковисцидоза за отчетный год в зависимости от возраста пациентов

Осложнение	Все	Дети	Взрослые
Аллергический бронхолегочный аспергиллез, %	2,5	1,9	5,1
Сахарный диабет с ежедневным приемом инсулина, %	3,2	1,3	11,6
Пневмоторакс, потребовавший дренирования грудной клетки, %	0,7	0,4	2,5
Цирроз печени с портальной гипертензией/гиперспленизмом, %	4,0	3,9	4,7
Цирроз печени без портальной гипертензии/гиперспленизма, %	3,1	3,2	3,0
Цирроз печени, данных о портальной гипертензии нет, %	0,5	0,3	1,5
Поражение печени без цирроза, %	17,9	18,7	14,0
Легочное кровотечение, %	1,5	0,5	6,1
Остеопороз (низкая костная масса), %	5,2	3,0	15,8
Хронический полипозный риносинусит, %	33,4	33,0	34,5
Электролитные расстройства, %	3,1	3,6	1,0
Синдром дистальной интестинальной обструкции, %	2,3	2,4	2,0
Наличие онкологического заболевания, %	0,1	0,1	0,3
Амилоидоз, %	1,0	1,0	1,3
Синусит с полипами, %	31,8	31,3	34,1
Синусит без полипов, %	28,0	25,3	40,9

Аллергический бронхолегочный аспергиллез

Диагностические критерии:

- острая или подострая клиническая манифестация (кашель, одышка, снижение переносимости физической нагрузки, астма физического усилия, изменение функциональных показателей легких или увеличение количества продуцируемой мокроты), не связанная с какой-либо другой причиной;
- общий IgE > 500 МЕ/мл;
- положительная кожная проба на аспергиллезный антиген (> 3мм) или положительный специфический IgE к *A. fumigatus*;
- преципитины к *A. fumigatus* или *in vitro* подтвержденные IgG антитела к *A. fumigatus*;
- новые или свежие изменения на рентгенограмме легких (инфильтраты или слизистые пробки), или на КТ грудной клетки (характерные изменения), которые не исчезают при антибактериальной терапии и стандартной кинезитерапии [9].

На рис. 50 представлена частота аллергического бронхолегочного аспергиллеза, который зафиксирован у 2,5% пациентов.

Частота развития сахарного диабета с ежедневным приемом инсулина представлена на рис. 51, который зафиксирован у 3,2% пациентов.

Частота развития пневмоторакса с дренированием плевральной полости представлена на рис. 52. Данное осложнение зафиксировано у 0,7% пациентов.

Частота развития поражения печени представлена на рис. 53. Под «поражением печени» имелось в виду: цирроз печени (с портальной гипертензией, без портальной гипертензии, о наличии портальной гипертензии неизвестно) и поражение печени без цирроза.

Для определения поражения печени использовались критерии, применяемые в Регистре Великобритании (<https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/uk-cf-registry> дата обращения 07.08.2017). Эти критерии позволяют отделить пациентов с тяжелым поражением печени (с портальной гипертензией) от случаев со средней тяжестью поражения (цирроз без портальной гипертензии).

- Цирроз с портальной гипертензией – фиброзирование печени, связанное с течением муковисцидоза, типичные билиарные изменения. Тяжелое течение может включать портальную гипертензию и/или гиперспленизм.
- Цирроз без портальной гипертензии – фиброзирование печени, связанное с течением муковисцидоза.
- Поражение печени без цирроза включает жировое перерождение или вирусный гепатит, но не билиарный цирроз.

Цирроз печени с портальной гипертензией зафиксирован у 4,0%, без портальной гипертензии – у 3,1%, цирроз печени (гипертензия не известна) у 0,5% пациентов и поражение печени без цирроза – у 17,9% пациентов.

Частота легочного кровотечения в отчетном году представлена на рис. 54, которое зафиксировано у 1,5 % пациентов.

Частота остеопороза (низкая костная масса) представлена на рис. 55, который зафиксирован у 5,2% пациентов.

Частота хронического полипозного риносинусита представлена на рис. 56, который зафиксирован у 31,8% пациентов.

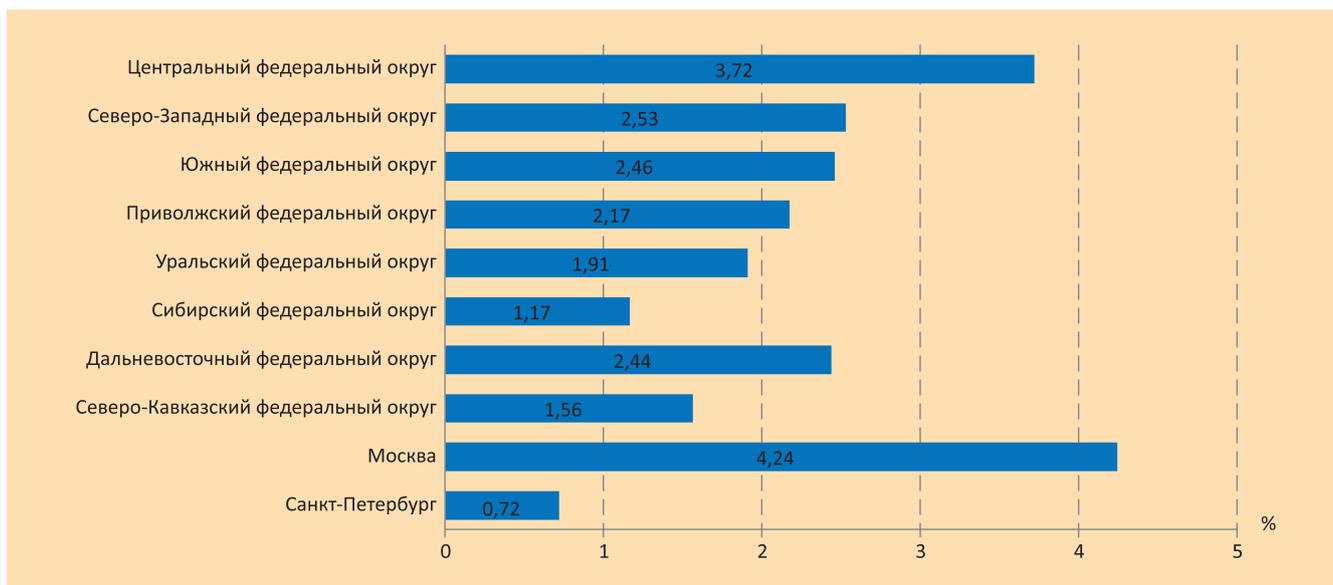


Рис. 50. Частота аллергического бронхолегочного аспергиллеза среди пациентов с муковисцидозом

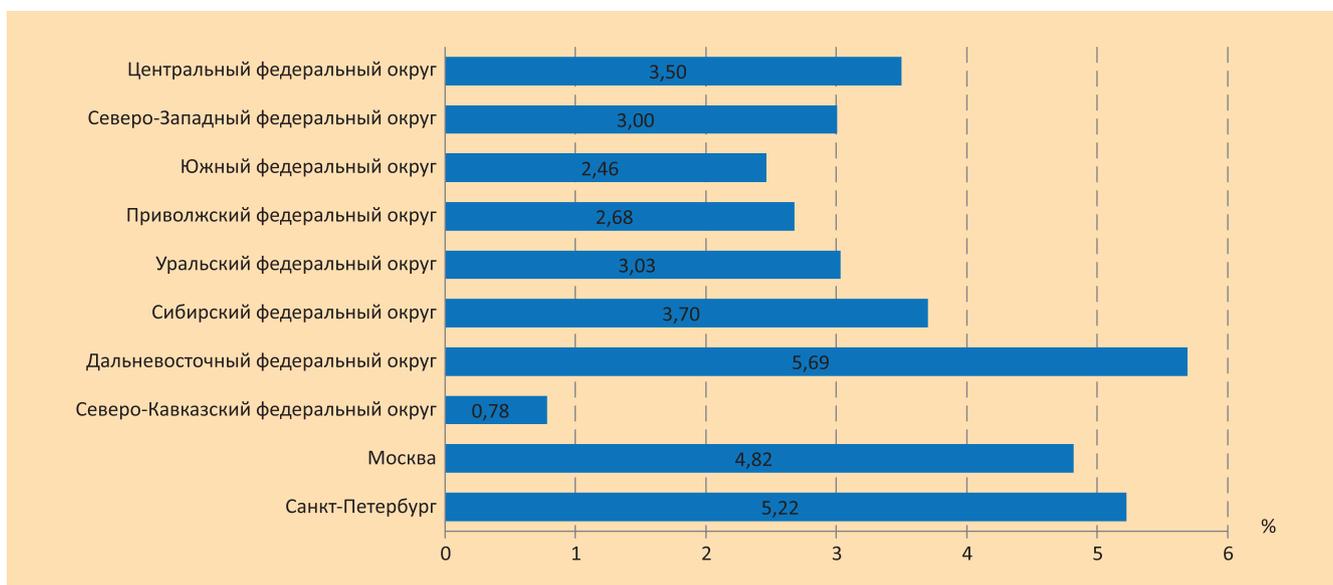


Рис. 51. Частота сахарного диабета с ежедневным приемом инсулина среди пациентов с муковисцидозом

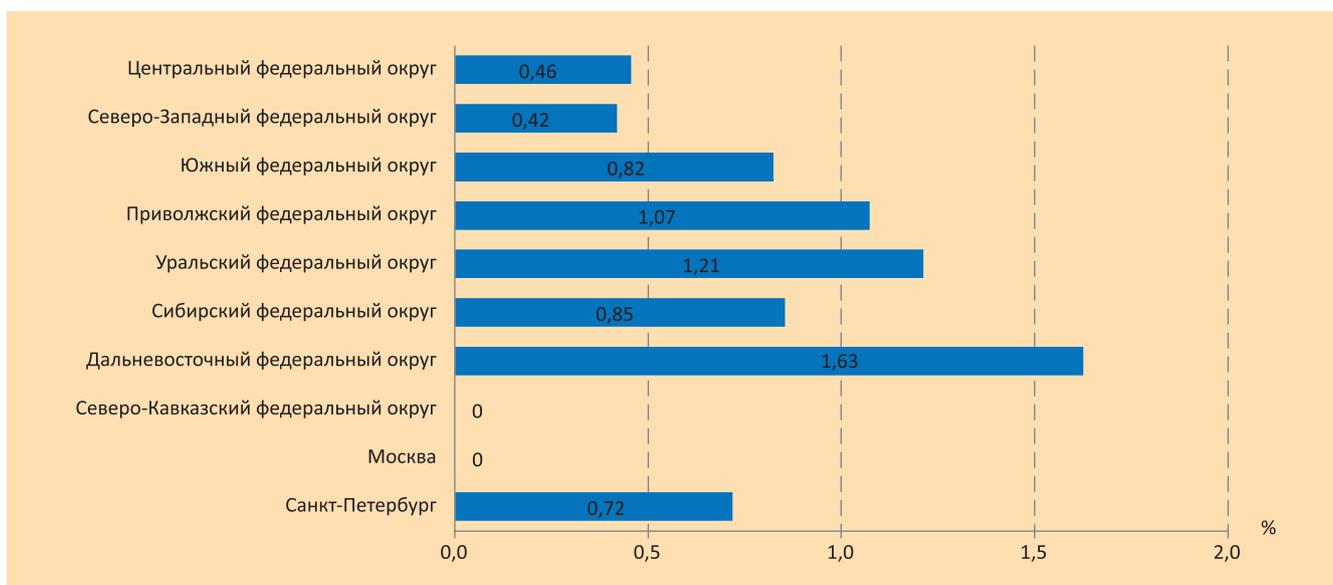


Рис. 52. Частота развития пневмоторакса с дренированием грудной клетки в отчетном году среди пациентов с муковисцидозом

Осложнения заболевания в текущем году

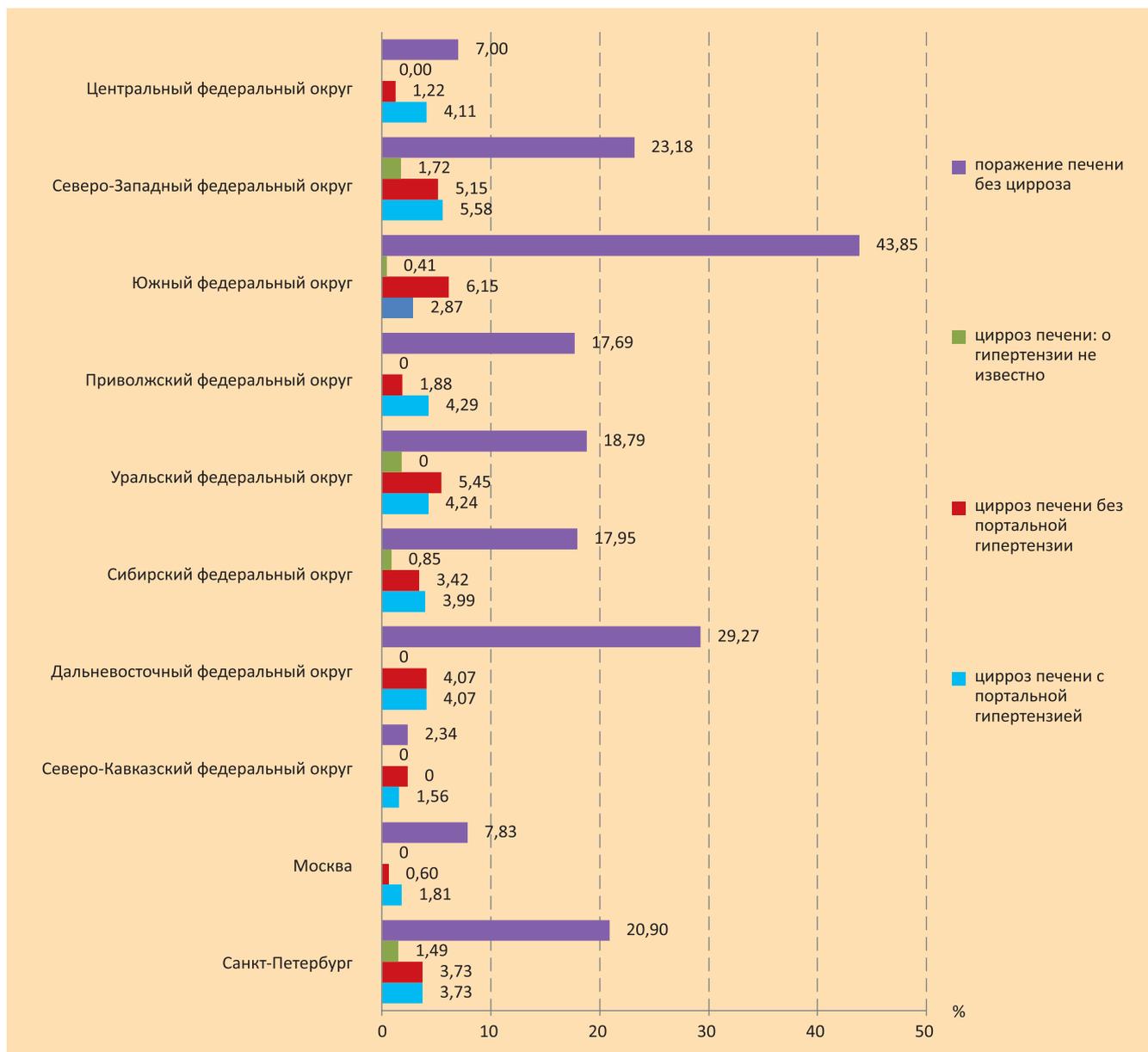


Рис. 53. Частота поражения печени среди пациентов с муковисцидозом

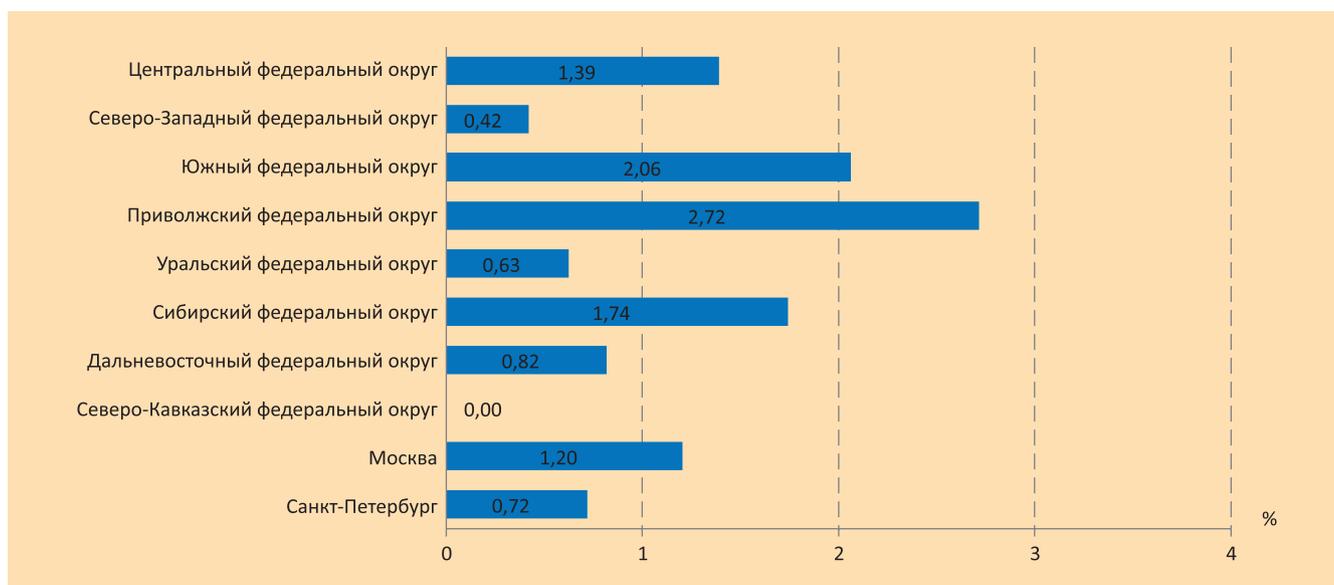


Рис. 54. Частота легочного кровотечения у пациентов с муковисцидозом

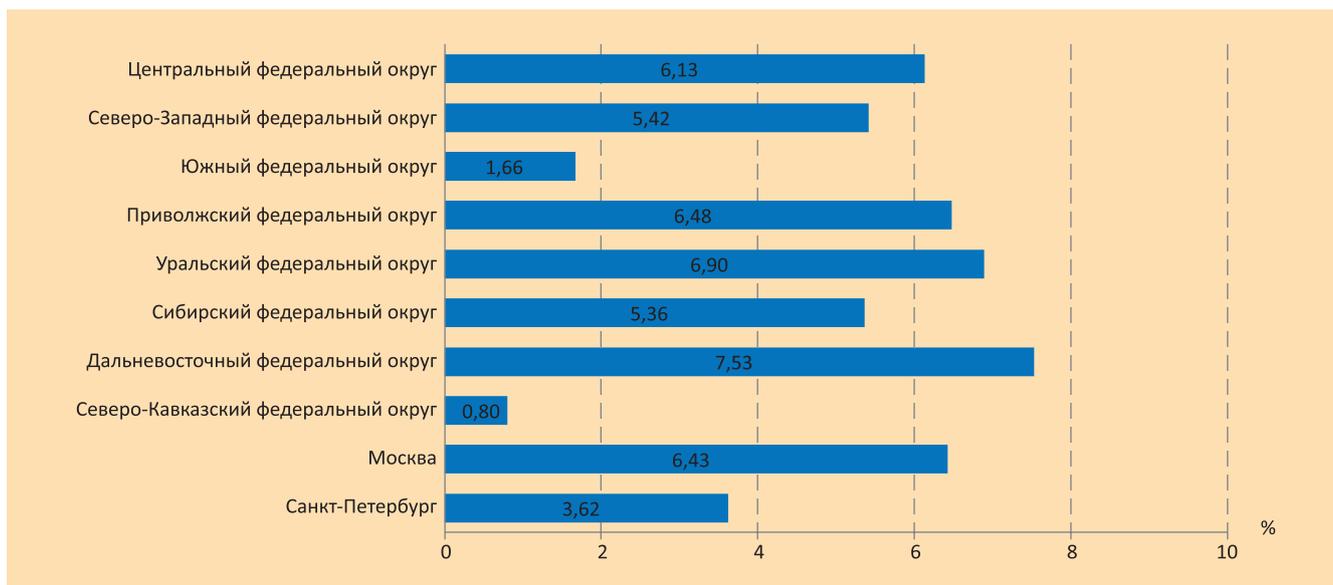


Рис. 55. Частота развития остеопороза (низкой костной массы) у пациентов с муковисцидозом

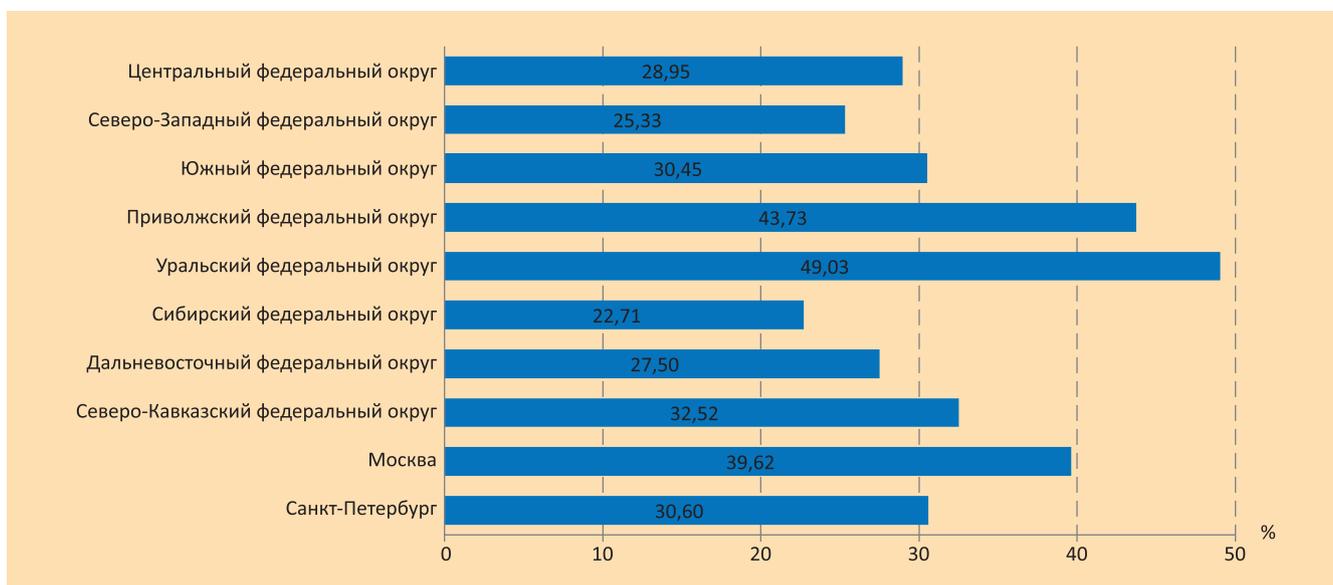


Рис. 56. Частота развития хронического полипозного риносинусита у пациентов с муковисцидозом

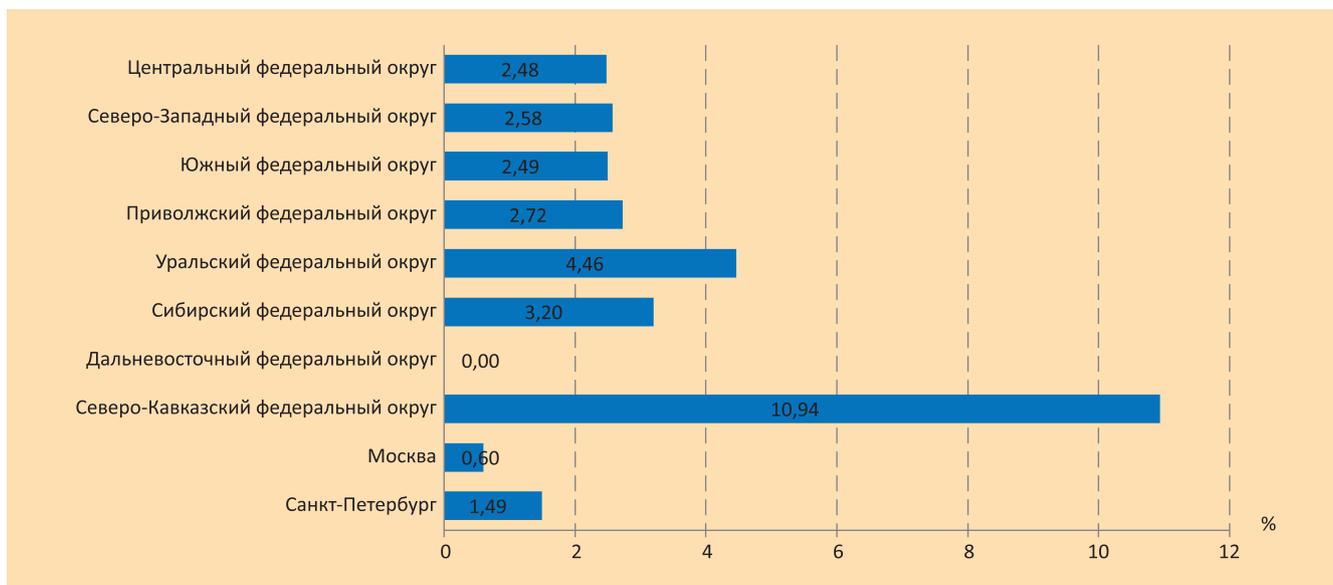


Рис. 57. Частота электролитных расстройств у пациентов с муковисцидозом

Частота электролитных расстройств в отчетном году представлена на рис. 57, которые зафиксированы у 3,1% пациентов.

Лечение

Объем терапии муковисцидоза в зависимости от возраста пациентов представлен на рис. 58 и в табл. 32.

Таблица 32

Частота применения различных видов медикаментозной и немедикаментозной терапии муковисцидоза у детей и взрослых

Терапия	Все	Дети	Взрослые
Гипертонический раствор натрия хлорида (>3мес), %	72,7	74,2	66,1
Ингаляции Маннитола (>3мес), %	3,9	3,6	5,3
Антибиотики			
ингаляционные, %	45,7	42,2	62,0
внутривенные, %	32,3	26,4	59,3
пероральные, %	57,4	52,6	79,7
Бронходилататоры, (>3мес), %	45,5	40,1	70,7
Глюкокортикостероиды(>3мес)			
ингаляционные, %	10,3	7,5	23,4
системные, %	3,6	2,6	8,1
Дорназа альфа (>3мес), %	95,2	97,0	86,9
Азитромицин (>3мес), %	26,5	22,2	46,2
Урсодезоксихолевая кислота, %	88,1	91,7	71,2
Панкреатические ферменты, %	93,3	94,8	86,1
Ингибиторы протонной помпы (>3мес), %	23,5	20,3	38,4
Жирорастворимые витамины, (>3мес) %	91,2	94,0	78,4
Кинезитерапия, %	81,6	85,4	64,5
Кислородотерапия, %	4,4	2,6	13,1
CFTR модуляторы, %			
Ивакафтор	0,31	0,05	1,47
Лумакафтор / Ивакафтор	0,26	0,05	1,23
Тезакафтор /Ивакафтор	0,22	0,11	0,74
Элексакафтор / Тезакафтор / Ивакафтор	0,22	0,11	0,74
Неинвазивная вентиляция легких, (>3мес), %			
CPAP (режим постоянного положительного давления в дыхательных путях)	0,76	0,76	0,76
BiPAP (режим двухуровневого положительного давления в дыхательных путях)	0,31	0,00	1,76

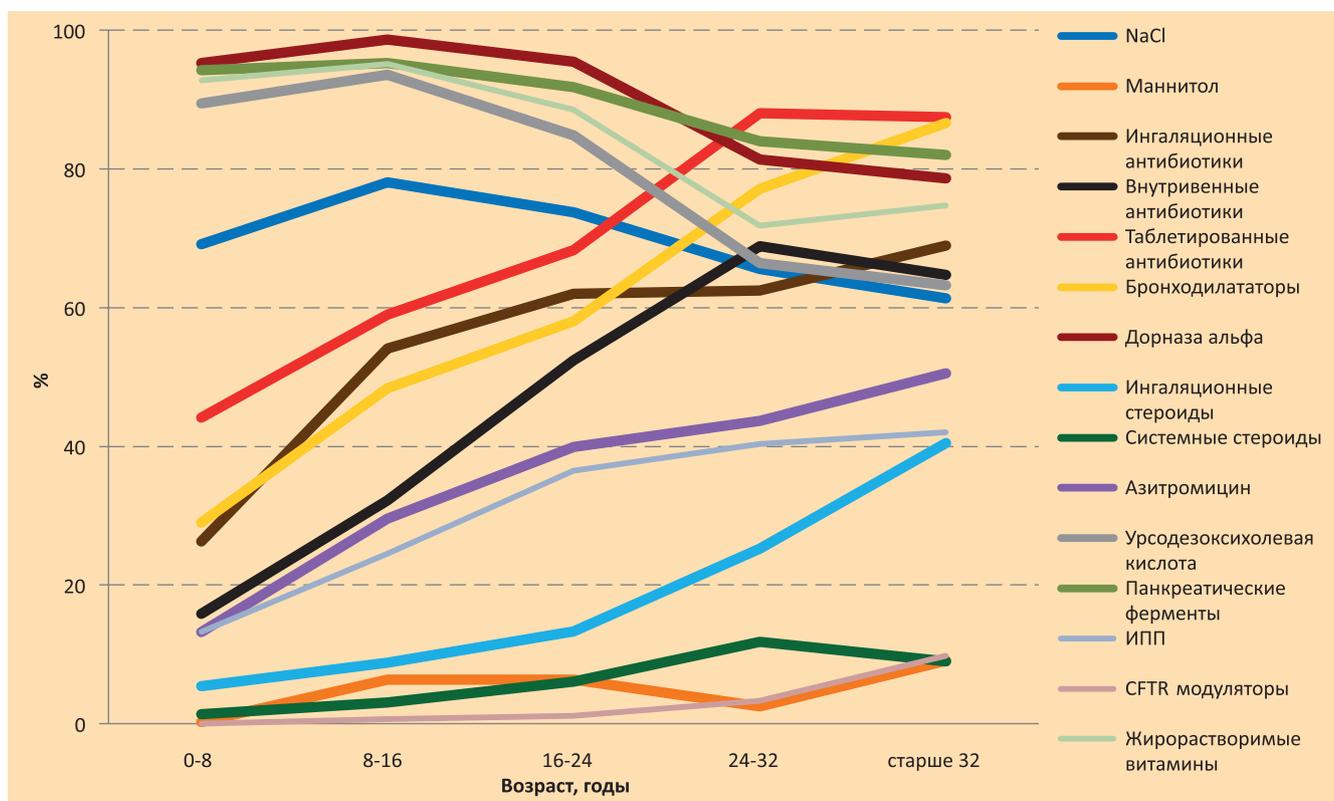


Рис. 58. Объем медикаментозной терапии в зависимости от возраста пациентов

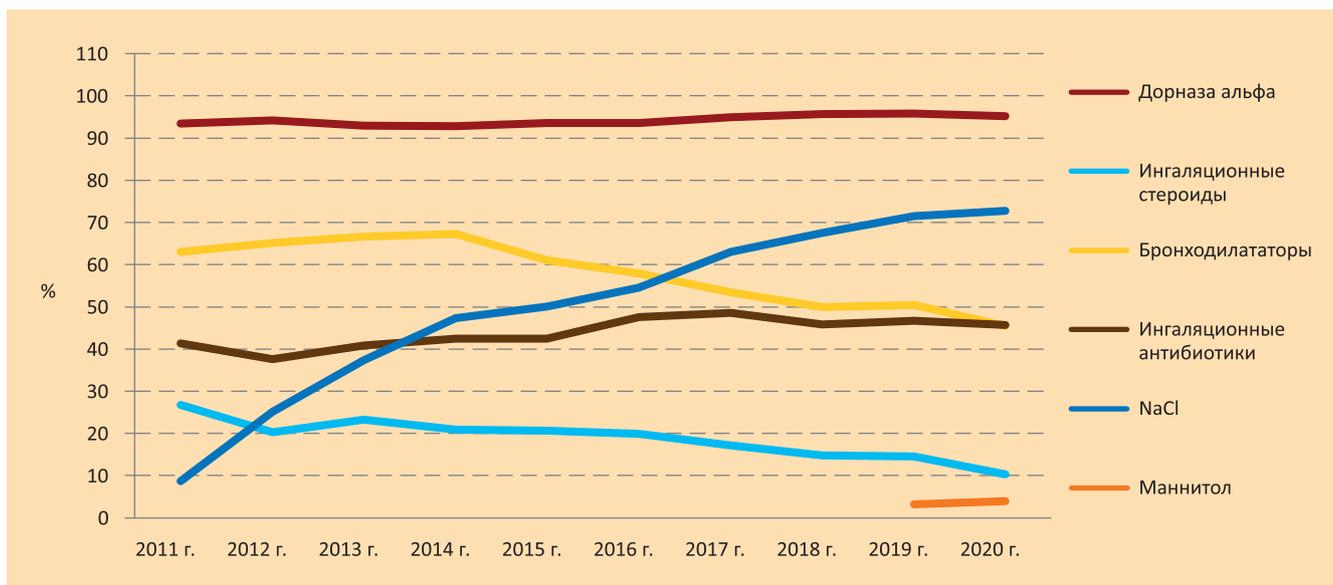


Рис. 59. Динамика назначения ингаляционной терапии в 2011–2020 гг.

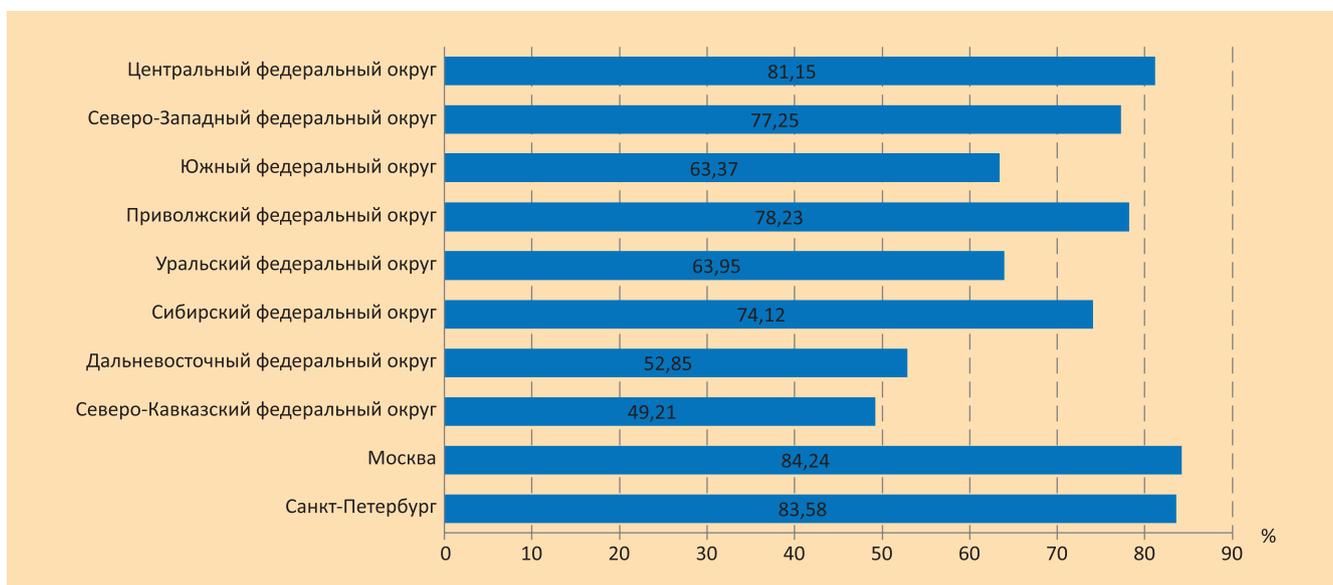


Рис. 60. Применение ингаляций гипертонического раствора натрия хлорида у пациентов с муковисцидозом

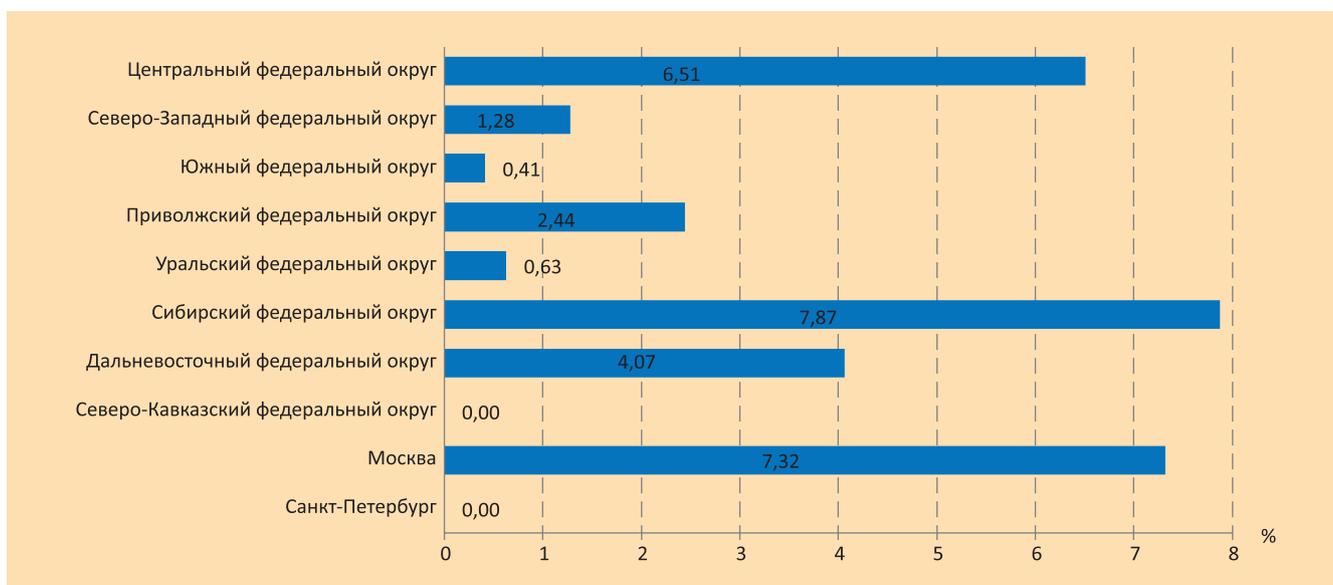


Рис. 61. Применение длительных ингаляций маннитолом у пациентов с муковисцидозом

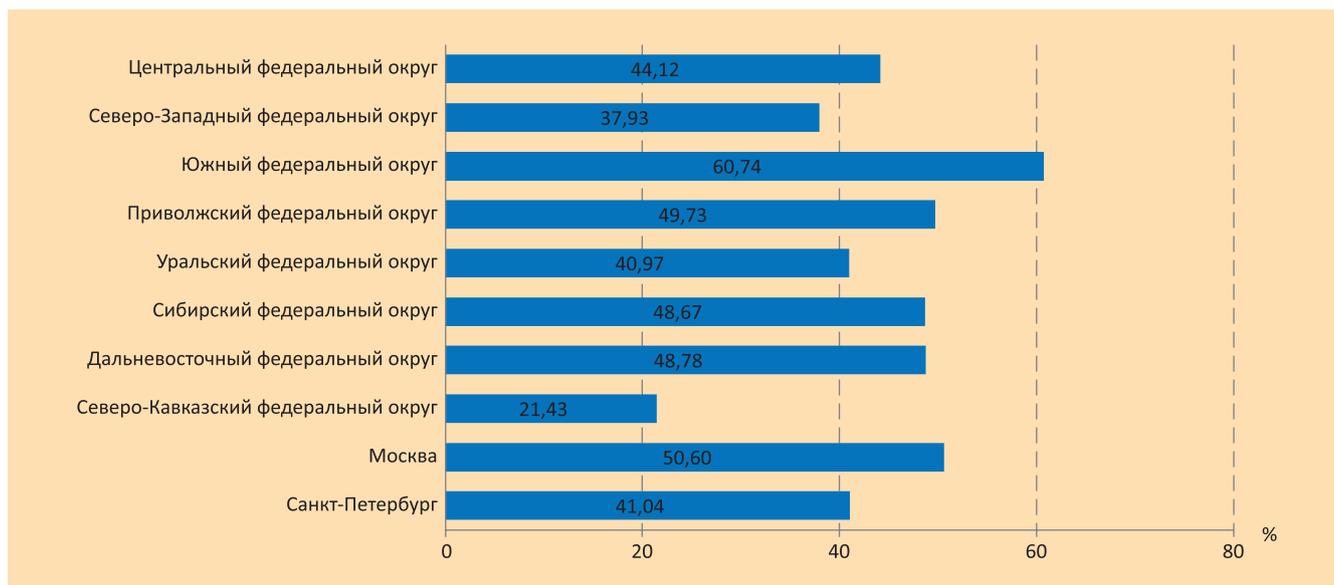


Рис. 62. Применение ингаляционных антибиотиков у пациентов с муковисцидозом

На рис. 59 представлена динамика назначения ингаляционной терапии по сравнению с регистрами 2011–2020гг.

Объем применения гипертонического раствора натрия хлорида представлен на рис. 60. Данный вид терапии применялся в отчетном году у 72,7% пациентов.

Объем применения длительных ингаляций маннитолом представлен на рис. 61. Данный вид терапии применялся в отчетном году у 3,9% пациентов.

Объем применения ингаляционных антибиотиков отражен на рис. 62. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 45,7% пациентов.

Объем применения внутривенных антибиотиков представлен на рис. 63. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 32,3% пациентов.

Объем применения пероральных антибиотиков в регионах представлен на рис. 64. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 57,4% пациентов.

Объем применения бронходилататоров отражен на рис. 65. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 45,5% пациентов.

Объем применения ингаляционных глюкокортикостероидов в регионах представлен на рис. 66. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 10,3% пациентов.

Объем применения системных глюкокортикостероидов представлен на рис. 67. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 3,6% пациентов.

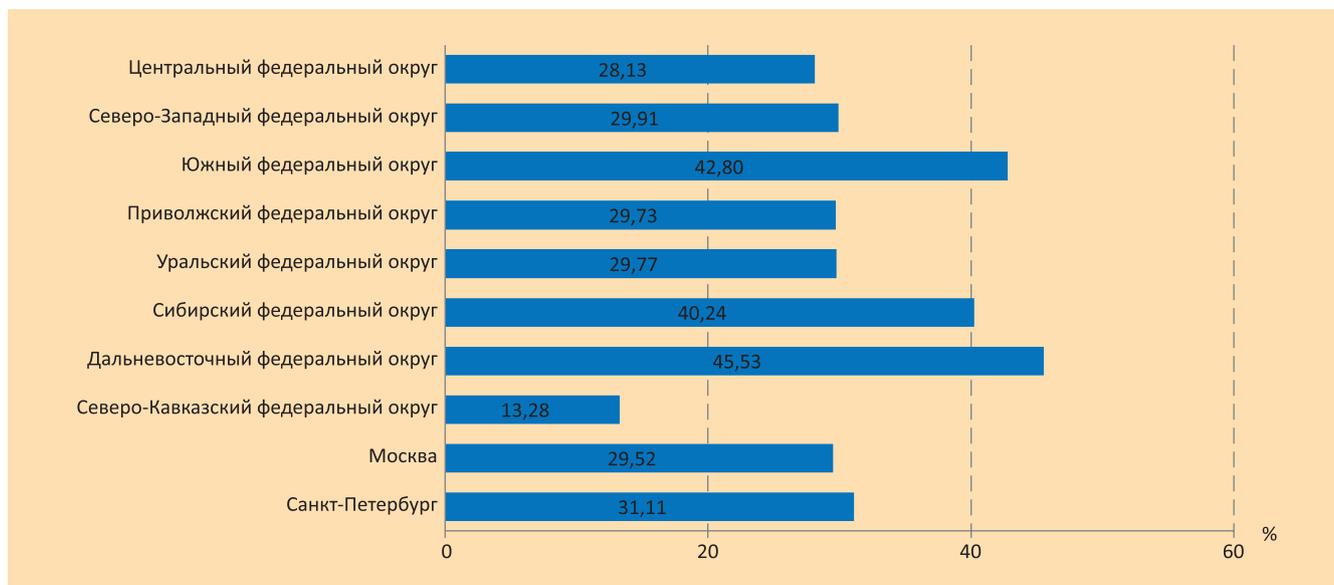


Рис. 63. Применение внутривенных антибиотиков у пациентов с муковисцидозом

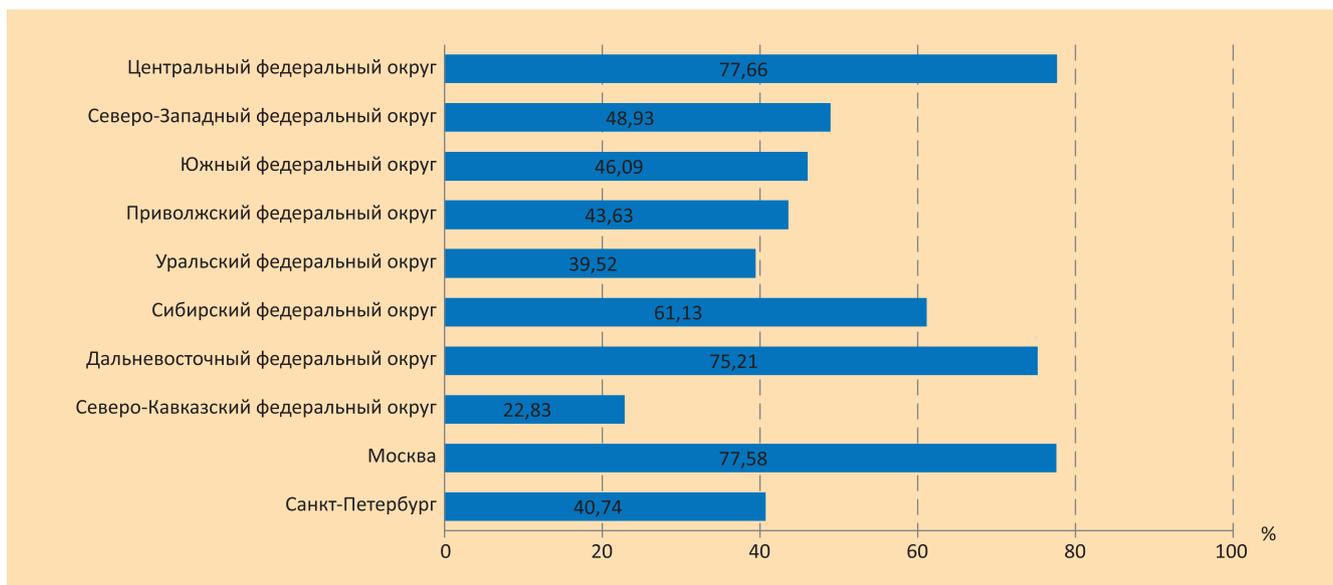


Рис. 64. Применение пероральных антибиотиков у пациентов с муковисцидозом

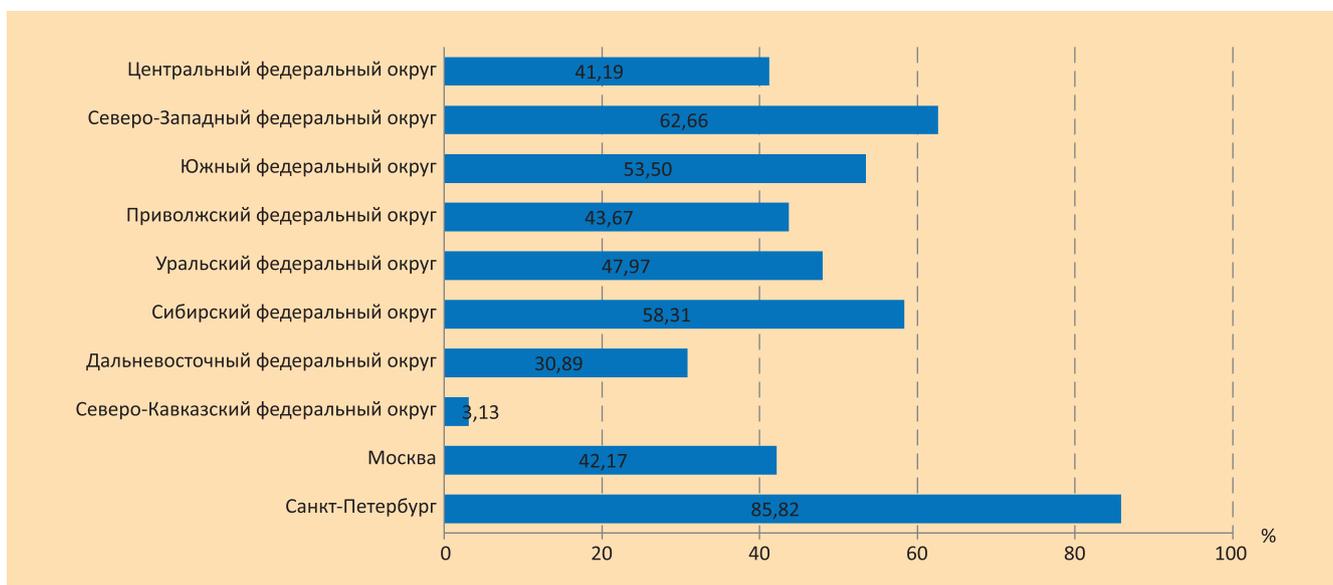


Рис. 65. Применение бронходилататоров у пациентов с муковисцидозом

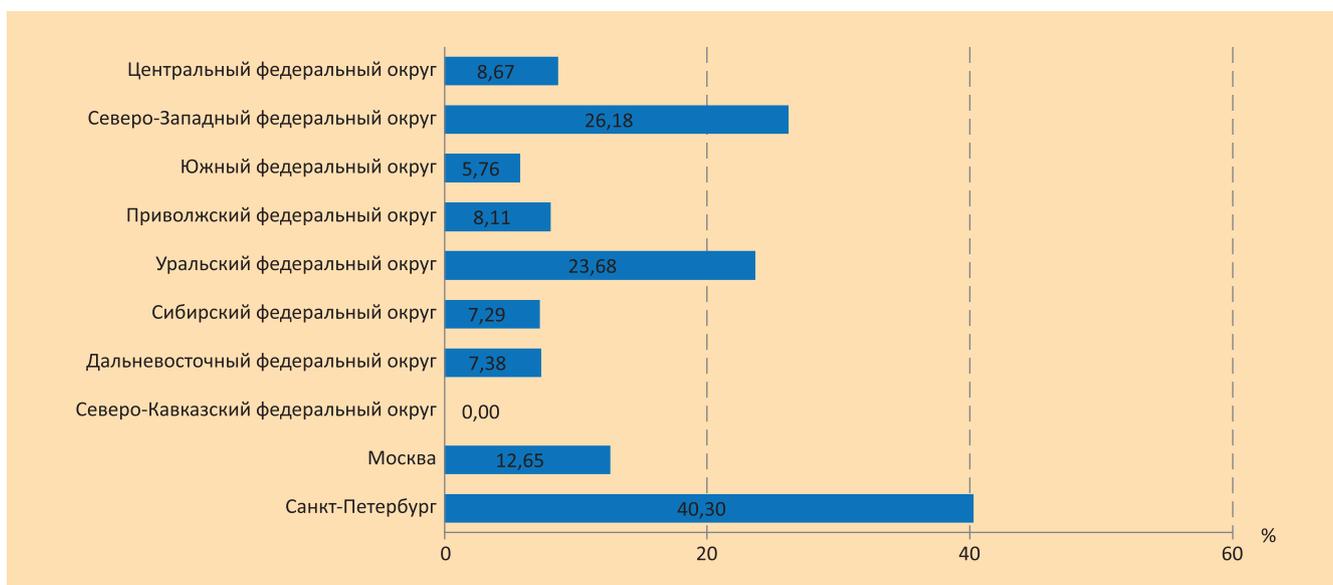


Рис. 66. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с муковисцидозом

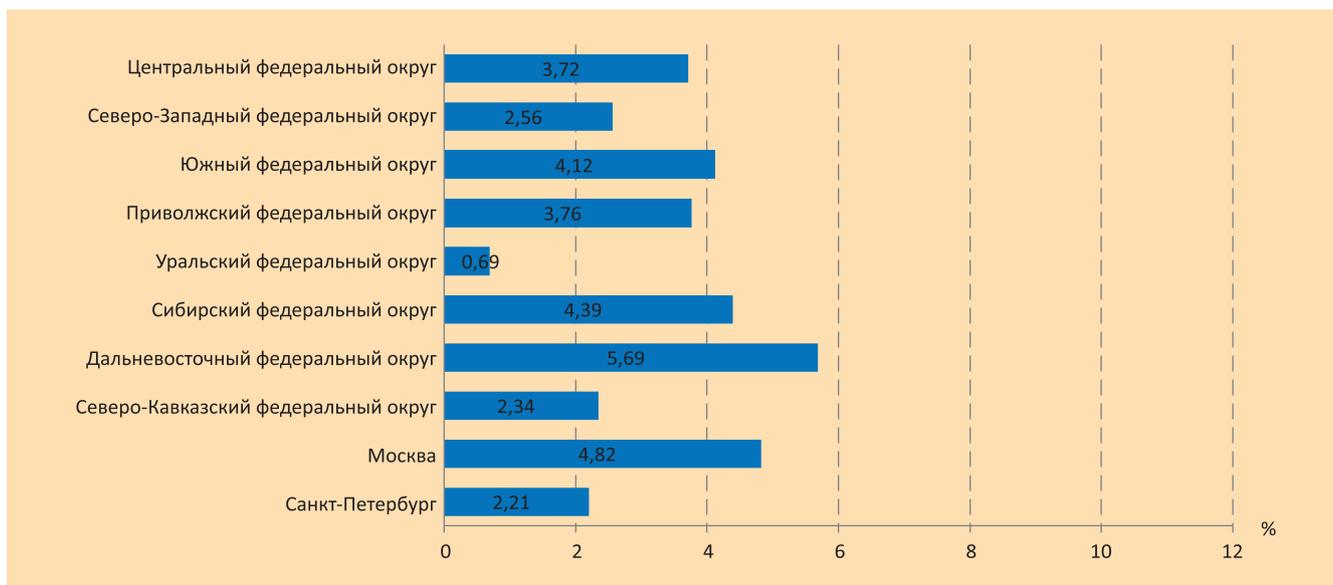


Рис. 67. Применение системных глюкокортикостероидов у пациентов с муковисцидозом

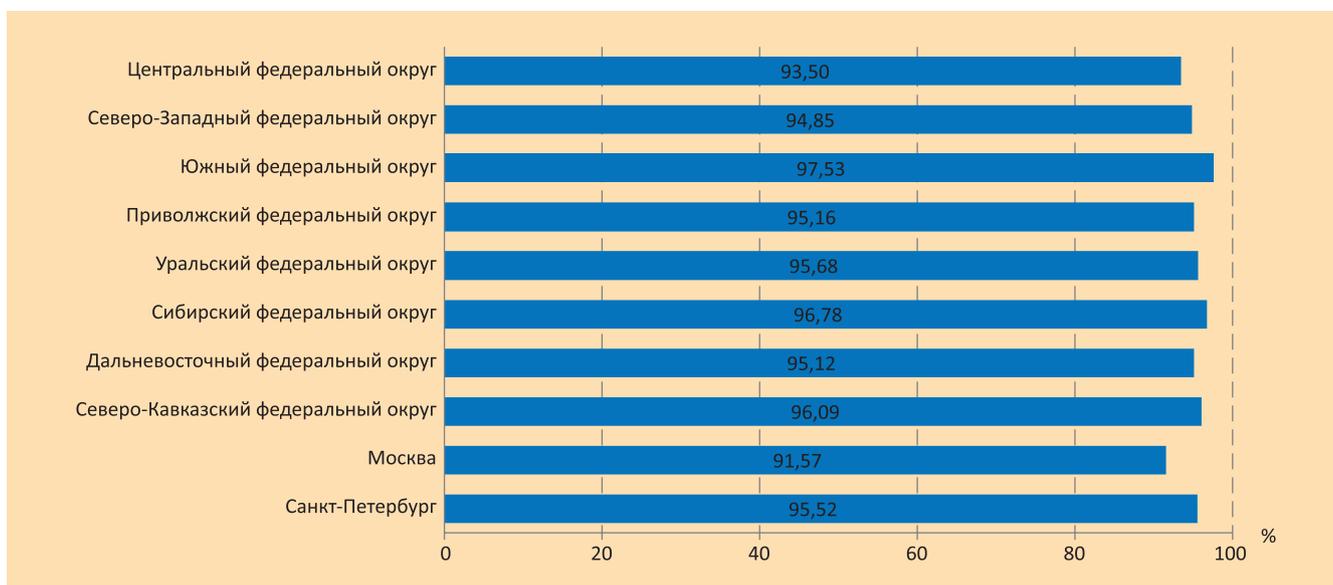


Рис. 68. Применение дорназы альфа у пациентов с муковисцидозом

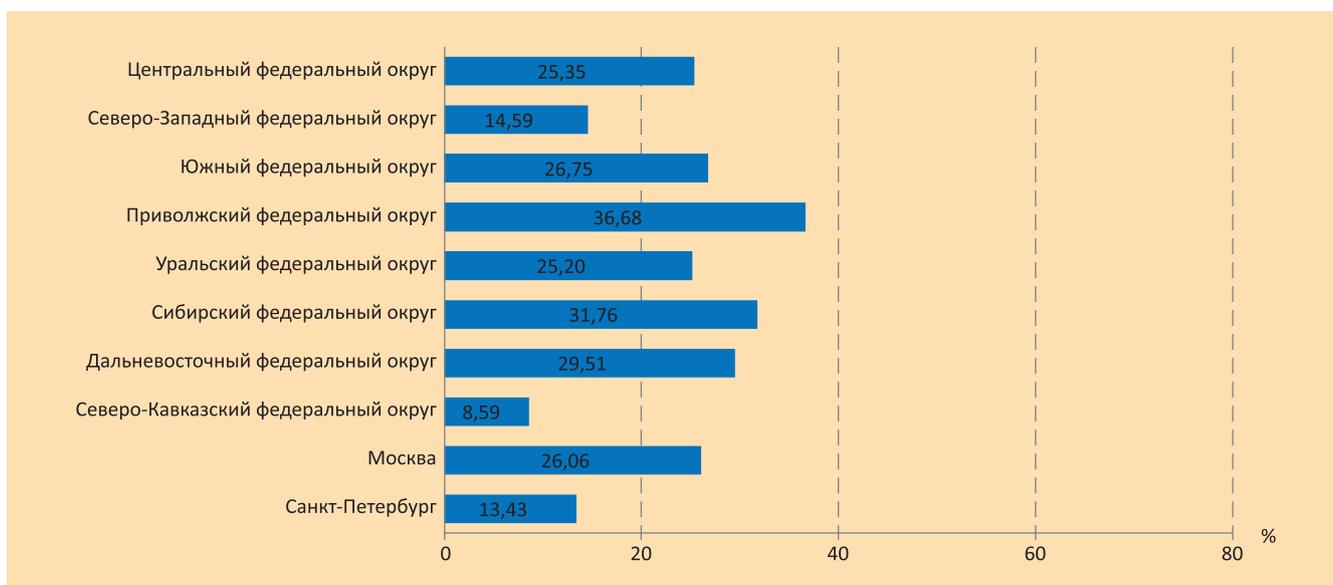


Рис. 69. Применение азитромицина в субингибирующих дозах у пациентов с муковисцидозом

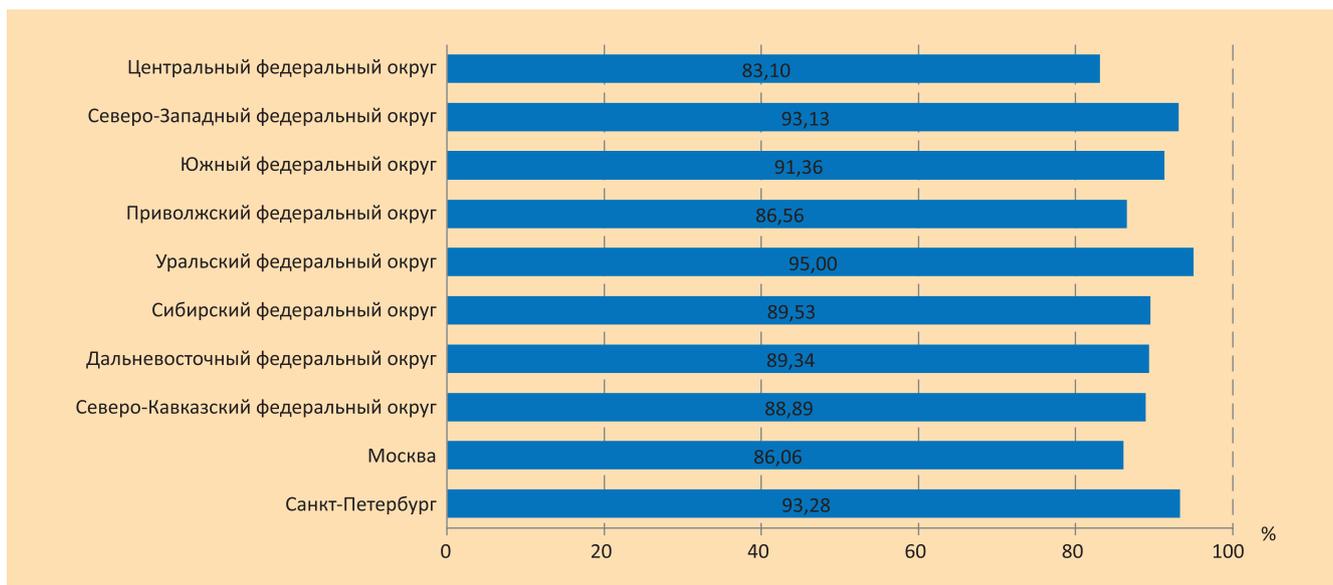


Рис. 70. Применение урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с муковисцидозом

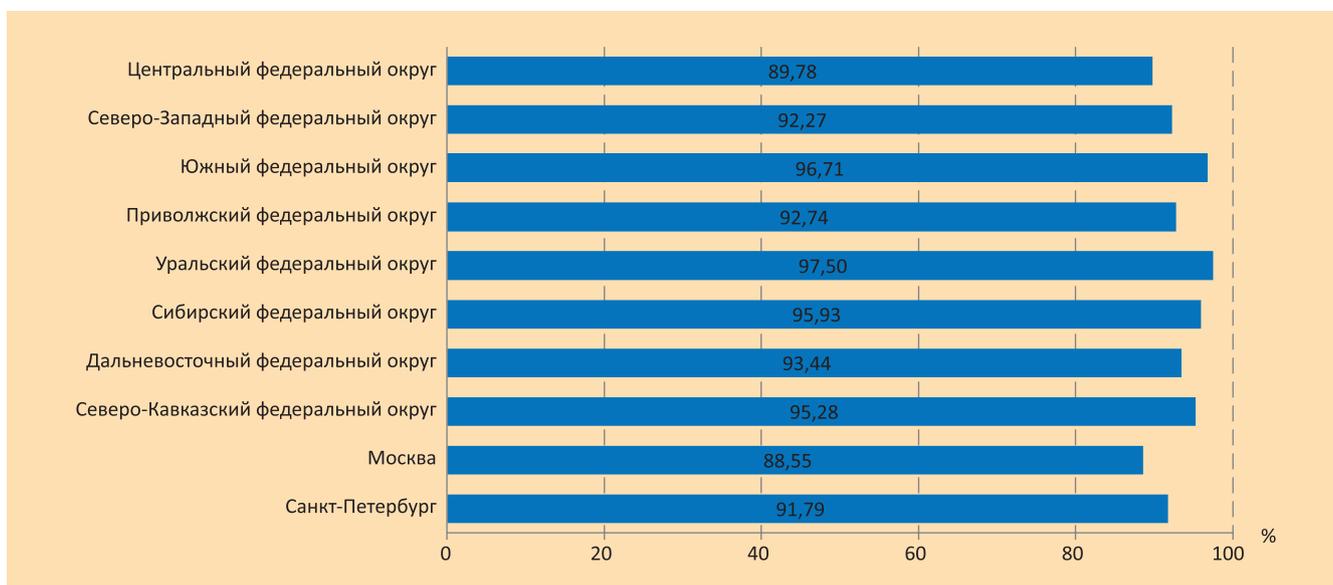


Рис. 71. Применение панкреатических ферментов у больных муковисцидозом

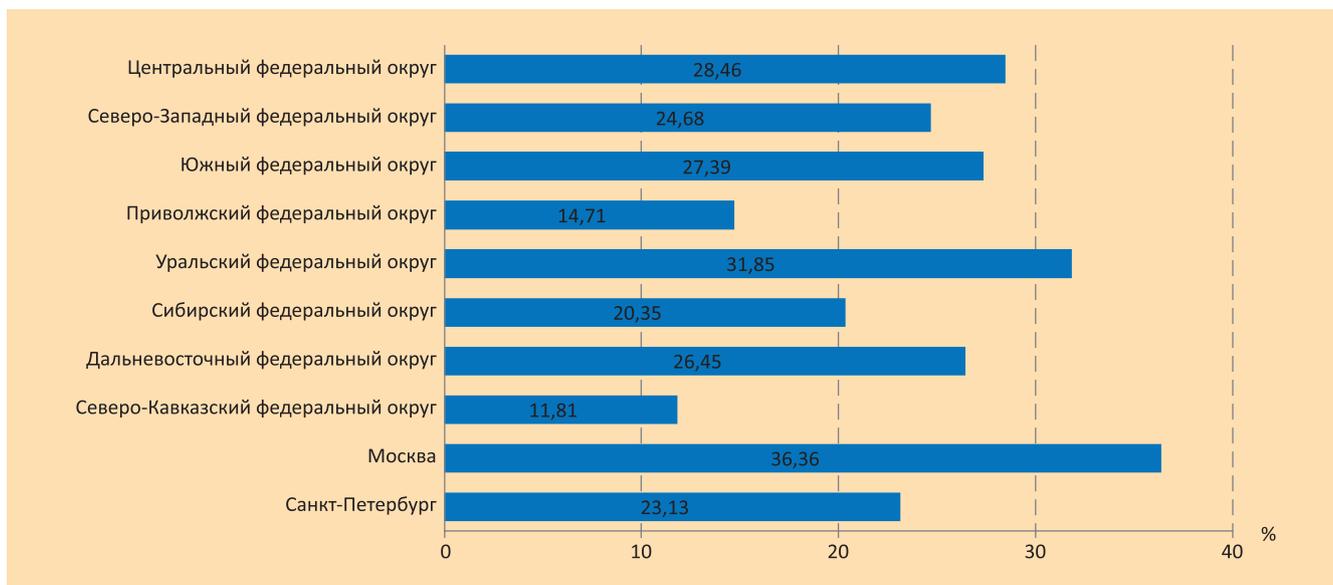


Рис. 72. Применение ингибиторов протонной помпы у больных муковисцидозом

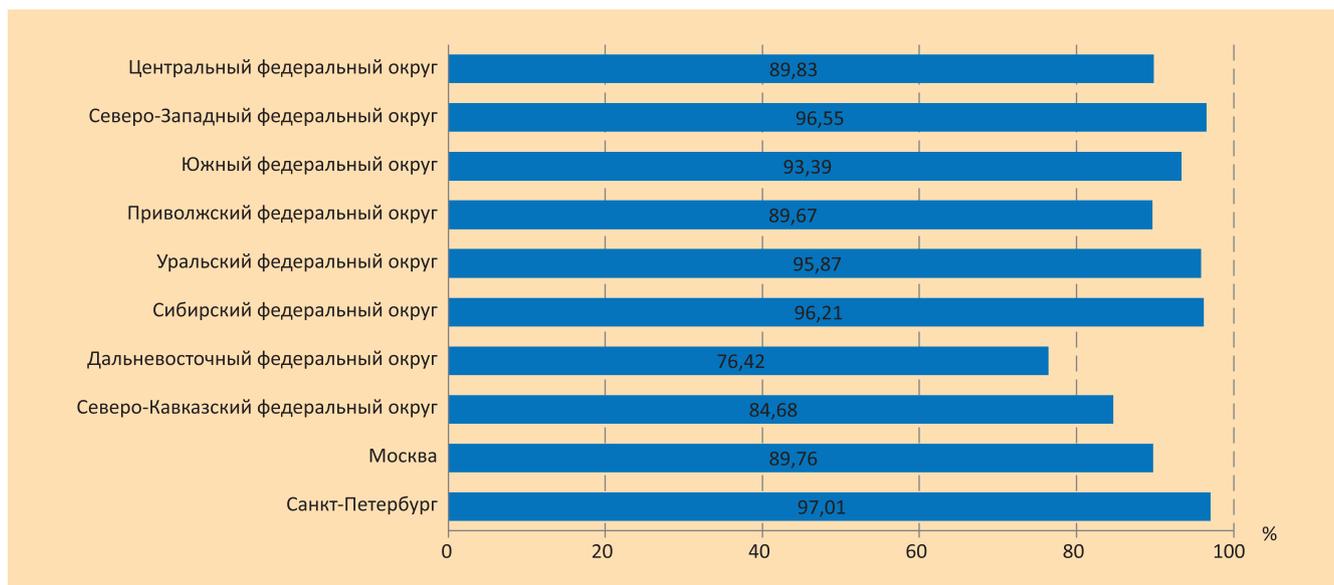


Рис. 73. Применение жирорастворимых витаминов у больных муковисцидозом

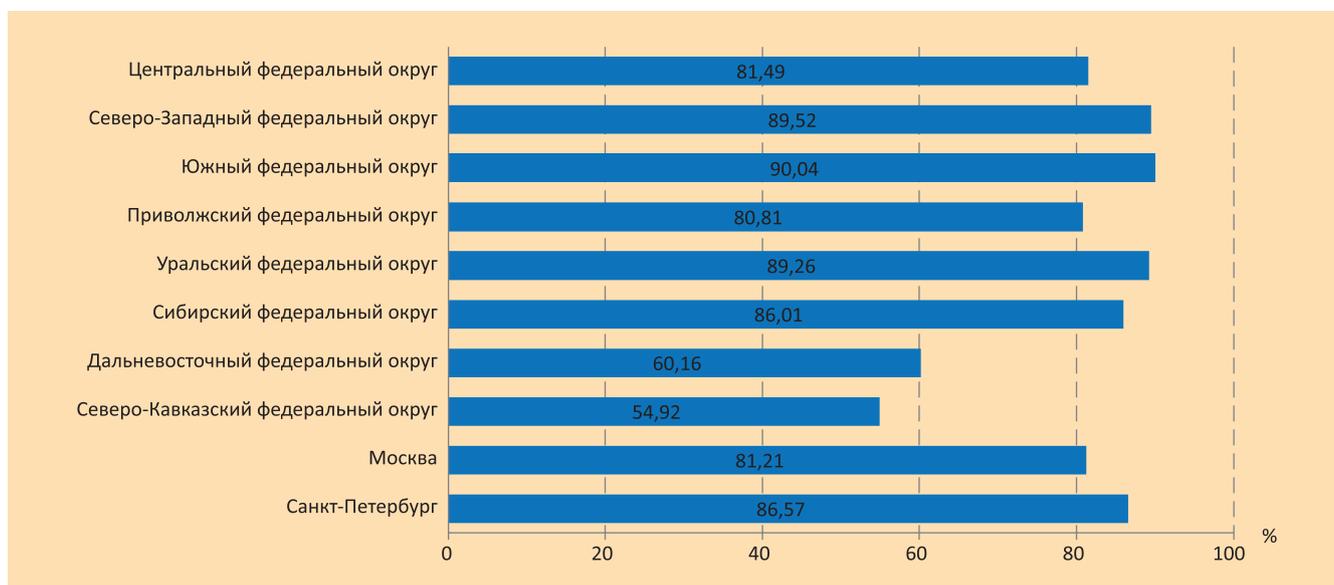


Рис. 74. Применение кинезитерапии больными муковисцидозом

Объем применения дорназы альфа представлен на рис. 68. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 95,2% пациентов.

Объем применения азитромицина в субингибирующих дозах представлен на рис. 69. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 26,5% пациентов.

Объем применения урсодезоксихолевой кислоты представлен на рис. 70. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 88,1% пациентов.

Объем применения панкреатических ферментов представлен на рис. 71. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 93,3% пациентов.

Объем применения ингибиторов протонной помпы представлен на рис. 72. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 23,5% пациентов.

Объем применения жирорастворимых витаминов представлен на рис. 73. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 91,2% пациентов.

Объем применения кинезитерапии представлен на рис. 74. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 81,6% пациентов.

Объем использования кислородотерапии представлен на рис. 75. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 4,4% пациентов.

Объем использования CFTR модуляторов представлен на рис. 76. Данный вид терапии на конец отчетного периода применялся у 23 пациентов (0,90%), из них у 17 взрослых пациентов (2,35%) и у 6 детей (0,32%).

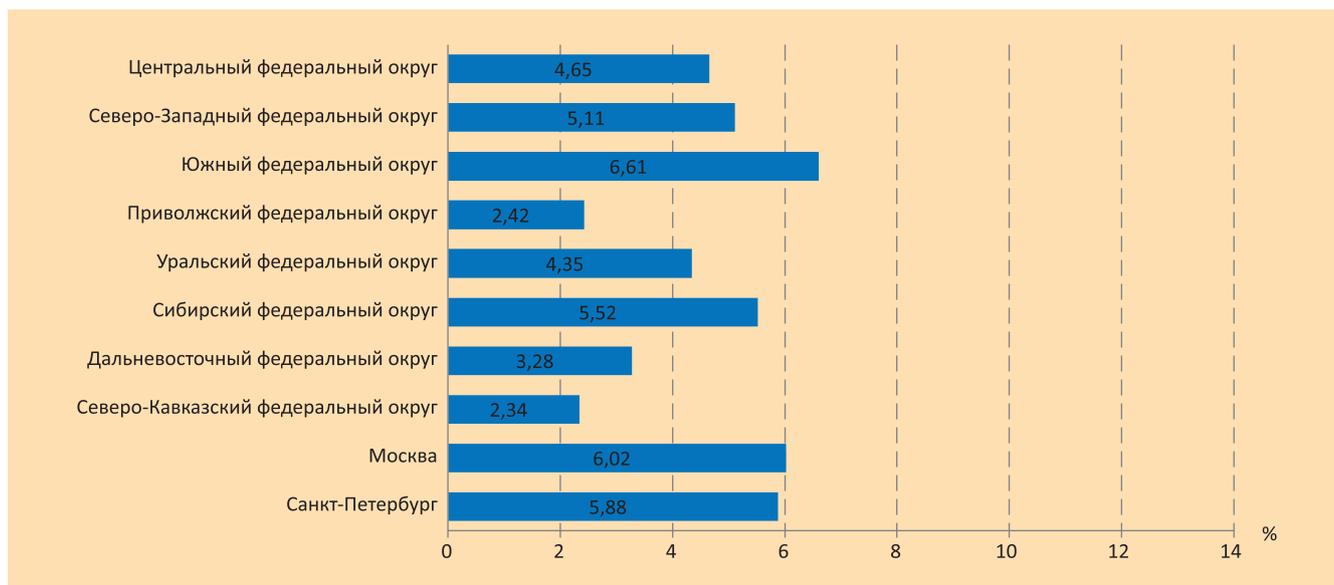


Рис. 75. Применение кислородотерапии у больных муковисцидозом

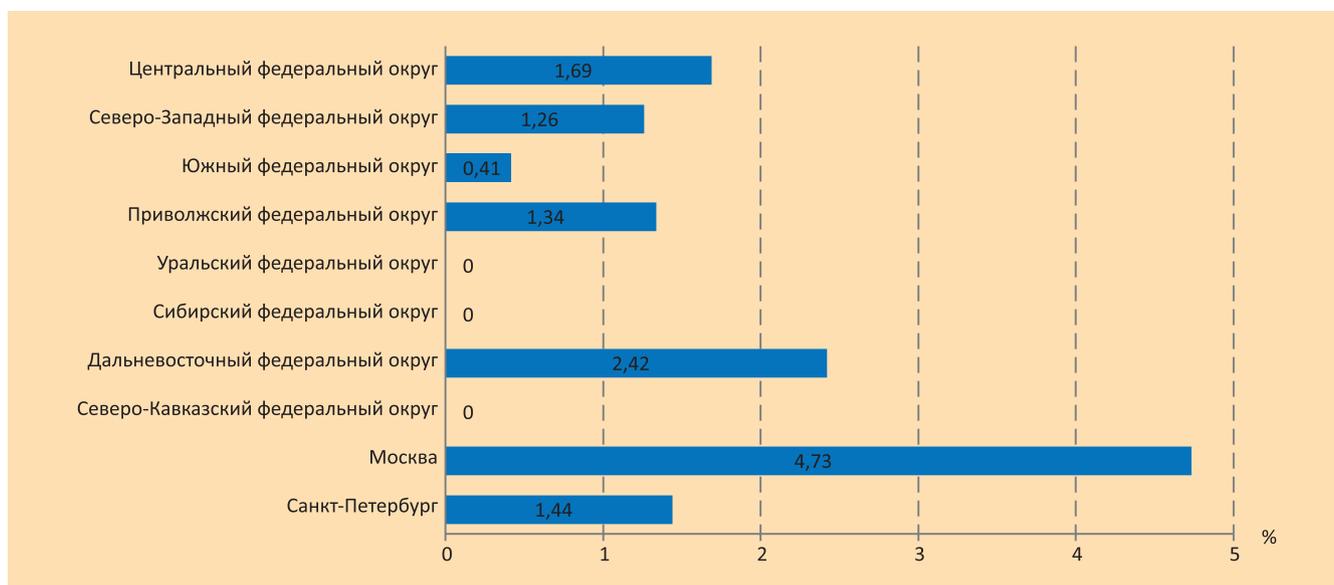


Рис. 76. Применение CFTR модуляторов у больных муковисцидозом

Трансплантация

В 2020 г. двум пациентам с муковисцидозом была проведена трансплантация печени. Число трансплантаций за 2011–2020 гг. представлено в табл. 32.

Таблица 33
Число трансплантаций легких и печени за 2011–2020 гг.

Трансплантация	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	Всего
Легких	1 (1)	2 (2)	2 (1)	1 (0)	9 (7)	6 (6)	8 (6)	9 (7)	7 (4)	5 (1)	50 (35)
Печени	0	1 (1)	0	0	3 (3)	0	0	4 (3)	2 (2)	2 (0)	13 (10)
Почек	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)

Примечание: в скобках представлено число пациентов живых после операций на 31.12.2020.
* – одна трансплантация печени была проведена еще в 2009 г.

Выживаемость

В течение 2020 г. умерло 32 пациентов (17 мужского пола), из них 15 взрослых (8 мужского пола). Причиной смерти 31 из них являлось бронхолегочное поражение.

Средний возраст смерти составил $17,3 \pm 10,7$ года, медиана возраста смерти – 15,5 (13,1) года. Минимальный возраст смерти – 0,06 лет, максимальный в 42,3 лет.

Медиана выживаемости за 2015–2019 гг. равна 33,8 лет. Доверительный интервал – 30,2–37,4 лет.

Заключение

Таким образом, в регистре представлена динамика показателей, характеризующих здоровье детей и взрослых с муковисцидозом, за прошедшие 10 лет, а также данные по 81 субъекту федерации, что призвано оценивать текущую ситуацию в стране и в регионах по оказанию медицинской помощи пациентам и ориентировать на поиск эффективных организационных, диагностических, терапевтических и профилактических мероприятий для повышения уровня здоровья, качества и продолжительности жизни людей с муковисцидозом.

Список рекомендуемой литературы

1. Castellani C., Cuppens H., Macek M. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 8: 179–196.
2. Lee T.W.R., Brownlee K.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.
3. 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.
4. Polgar G., Promadhat V. Pulmonary function testing in children: Techniques and standards. Philadelphia: W.B.Saunders Co; 1971.
5. 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.
6. 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.
7. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018 Mar; 17(2):153–178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006. Epub 2018 Mar 3.
8. 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.
9. Stevens D.A., Moss R.B., Kurup V.P. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis – state of art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37 (Suppl.3):S225–S264.
10. Шерман В.Д. Сольтерьяющая форма муковисцидоза (синдром псевдо-Барттера). В кн.: Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. (ред.). Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014. 363–365.
11. Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям на 1 января 2021 года. Федеральная Служба Государственной Статистики(Росстат). М.; 2020
12. <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/uk-cf-registry> дата обращения 07.08.2017

Условные обозначения

$M \pm SD$ – среднее \pm стандартное отклонение;
 Me – медиана;
 IQR – интерквартильный размах;
 (25th – 75th pctl) – 25 и 75 процентиля;
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость;
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду;
 ИМТ – индекс массы тела
 ИРТ – иммунореактивный трипсин
 МВТР – муковисцидозный трансмембранный регулятор

Партнеры и спонсоры



Ассоциация Медицинских Генетиков



Российское респираторное общество



Острова

Благотворительный фонд



The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry



Abbott

ООО «Эбботт Лэбораториз»



LIFE-TRANSFORMING NUTRITION

ООО «Нутриция»



ООО «Нестле Россия»



Generium
Pharmaceutical

АО «Генериум»



Московское представительство акционерного общества ГЕН ИЛАЧ ВЕ САГЛЫК ЮРЮНЛЕРИ САНАЙИ ВЕ ТИДЖАРЕТ АНОНИМ ШИРКЕТИ



SOLOPHARM

ООО «Гротекс»

Ассоциация медицинских генетиков

Ассоциация медицинских генетиков (АМГ) – профессиональное объединение врачей-генетиков и врачей-лабораторных генетиков.

АМГ создана с целью представления и защиты профессиональных интересов медико-генетического сообщества путем консолидации, укрепления и развития профессиональных связей и гуманитарных контактов между специалистами, занятыми проблемами медицинской генетики и координации профессиональной деятельности врачей-генетиков и врачей-лабораторных генетиков, а также содействия системе медицинского образования и повышению медицинской квалификации специалистов.

АМГ способствует внедрению в практическое здравоохранение передового опыта и новейших достижений мировой науки и техники, продвижению передовых методов диагностики и лечения наследственных (орфанных) болезней в РФ, распространению актуальных знаний в области медицинской генетики среди медицинского сообщества, участвует в организации и проведении научных съездов, конференций, симпозиумов, семинаров, школ и выставок.

С 2016 года АМГ выполняет совместный с ФГБНУ «МГНЦ» проект по формированию уникальной базы данных пациентов с врожденными и наследственными орфанными заболеваниями – «Аудит диагностики и оказания медицинской помощи пациентам с наследственными орфанными болезнями». Проект имеет огромное научно-практическое

значение и позволяет обобщать и анализировать имеющиеся данные по распространенности, методам диагностики и эффективности лечения тяжелых наследственных (орфанных) заболеваний, включая ФКУ, МПС, болезни Помпе, Ниманна–Пика тип С, Фабри в субъектах Российской Федерации.

МОО «Российское респираторное общество»

Профессиональная общественная организация, объединяющая в своих рядах специалистов в области респираторной медицины: смежных специальностей: а также всех врачей: интересующихся вопросами пульмонологии. В своей составе общество насчитывает более 2000 врачей различных специальностей. Российское респираторное общество ведет ряд регистров, таких, как регистры тяжелой бронхиальной астмы, идиопатического легочного фиброза, ХОБЛ и другие. Члены общества активные участники ведения регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации. Общество ведет широкую образовательную программу в виде таких проектов, как «Пульмонология мегаполиса», «Проблемы и решения в респираторной медицине». Общество выпускает два профессиональных журнала. Более двух десятилетий общество ежегодно проводит Конгресс по болезням органов дыхания, пользующийся высокой популярностью среди врачей различных специальностей. Специалисты общества – авторы многих клинических рекомендаций, а также профессионального стандарта врача-пульмонолога

АО «Астон Консалтинг»

Компания АО «Астон Консалтинг» (Aston Health®) с 2021 года обеспечивает оперативный сбор и анализ базы данных «Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации» с использованием собственной технологической on-line платформы «QUINTA®», а также оказывает информационно-логистическую связь всех участников.

Соблюдение вопросов этики и безопасности является абсолютным приоритетом для компании:

- АО «Астон Консалтинг» является сертифицированным оператором персональных данных (номер записи 77-14-002874 в реестре «Роскомнадзора»);
- аттестат соответствия обеспечения информационной безопасности объекта информатизации подсистемы «Универсальный программный комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределёнными клинико-эпидемиологическими данными в режиме удалённого доступа «Quinta®» требованиям безопасности №11/20-021АТТ;
- шифрование данных проводится в соответствии с ГОСТ Р 34.10-2021 256 бит, установлен TLS-шлюз;
- сертификат ключа проверки электронной подписи в соответствии с лицензией Центра по лицензированию, сертификации и защите государственной тайны ФСБ России ЛСЗ №0011811, рег. №14365Н.

Контакты:

115184, Россия, г. Москва, Малая Ордынка 39, стр.1

+7(495) 620-09-14

info@aston-health.com

aston-health.com

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Перечень данных Российского регистра больных муковисцидозом

Демографические данные

Город, в котором расположен центр
 ФИО пациента
 Регион проживания
 Год наблюдения
 Год рождения
 Месяц рождения
 Число рождения
 Пол
 Возраст (на 31 декабря отчетного года)
 Статус пациента:
 – жив на 31 декабря отчетного года;
 – погиб в отчетном году
 Если умер, то заполняется дата смерти:
 – год;
 – месяц;
 – число
 Причина смерти:
 – бронхолегочная;
 – печень;
 – травма;
 – суицид;
 – трансплантация;
 – другая, связанная с муковисцидозом, следует указать какая (например, синдром псевдо-Барттера, амилоидоз, онкология и др.);
 – другая, не связанная с муковисцидозом

Диагноз

Диагноз подтвержден:
 – да;
 – нет;
 – будет подтвержден
 Возраст на момент установления диагноза в годах
 Дата установления диагноза в формате: ДД.ММ.ГГГГ

Генетика

Проводилось ли генетическое исследование:
 – да;
 – нет
 Первый генетический вариант нуклеотидной последовательности гена *CFTR*
 Первый генетический вариант нуклеотидной последовательности гена *CFTR2* (если на одной хромосоме два генетических варианта, то здесь пишется название второго генетического варианта. Если его название нет в международной базе данных <http://www.genet.sickkids.on.ca>, то в первом столбце пишется: другой, а во втором — название генетического варианта)
 Второй генетический вариант нуклеотидной последовательности гена *CFTR*
 Второй генетический вариант нуклеотидной последовательности гена *CFTR 2* (по аналогии с первой мутацией)
 Неонатальный скрининг:
 – положительный;

– отрицательный;
 – результат неизвестен;
 – не делали

Нарушение трансэпителиального ионного транспорта (разность назальных потенциалов, биопсии толстой кишки):

– положительная;
 – отрицательная;
 – не делали

Потовый тест:

– титрование;
 – проводимость;
 – не делали

Электролиты

– хлориды;
 – другие;
 – не делали

Уровень хлоридов

Потовый тест повторный:

– титрование;
 – проводимость;
 – не делали

Электролиты повторные:

– хлориды;
 – другие;
 – не делали

Уровень хлоридов повторный

Мекониевый илеус:

– да, оперирован;
 – да, не оперирован;
 – да, не известно, была ли операция;
 – нет

Терапия

Ингаляции гипертонического раствора NaCl в отчетном году:

– да (если суммарное число дней ингаляций — более 3 мес.);
 – нет;
 – не знаю

Ингаляции маннитола:

– да (если суммарное число дней ингаляций — более 3 мес.);
 – нет;
 – не знаю

Повторные курсы ингаляционных антибиотиков в отчетном году:

– да (если суммарное число дней ингаляций — более 3 мес.);
 – нет;
 – не знаю

Внутривенные антибиотики в отчетном году:

– да (даже если проведен один курс внутривенной терапии);
 – нет;
 – не знаю

Таблетированные антибиотики в отчетном году:

- да (даже если проведен один курс антибиотиков внутрь);
- нет;
- не знаю

Длительные (повторные) курсы ингаляционных бронходилататоров в отчетном году:

- да (если суммарное число дней ингаляций – более 3 мес.);
- нет;
- не знаю

Повторные курсы (длительное применение) ингаляционных стероидов:

- да (если суммарное число дней ингаляций – более 3 мес.);
- нет;
- не знаю

Повторные курсы (длительное применение) системных стероидов:

- да (если суммарное число дней терапии – более 3 мес. или проведено не менее 3 курсов в год парентерально продолжительностью не менее 14 дней);
- нет;
- не знаю

Кислородотерапия в отчетном году:

- да (если суммарное число дней кислородотерапии в год более 3 мес., из расчета не менее 12 ч кислородотерапии в сутки)
- нет;
- не знаю

Дорназа альфа в отчетном году:

- да (если суммарное число дней ингаляций более 3 мес.)
- нет;
- не знаю

Постоянное применение азитромицина (или другого макролида) в отчетном году:

- да (если суммарное число дней приема – более 3 мес.);
- нет;
- не знаю

Урсодезоксихолевая кислота в отчетном году:

- да (если суммарное число дней приема – более 3 мес.);
- нет;
- не знаю

Панкреатические ферменты в отчетном году:

- да (если суммарное число дней приема – более 3 мес.);
- нет;
- не знаю

Ингибиторы протонной помпы в отчетном году:

- да (если суммарное число дней приема – более 3 мес.);
- нет;
- не знаю

Жирорастворимые витамины

- да (если суммарное число дней приема – более 3 мес.);
- нет;

– не знаю

Кинезитерапия

- да (если суммарное число дней проведения – более 3 мес.);
- нет;
- не знаю

CFTR модуляторы:

- Ивакафтор
- Люмакафтор / Ивакафтор
- Тезакафтор /Ивакафтор
- Другое

Неинвазивная вентиляция легких(если суммарное число дней проведения – более 3 мес.):

- СРАР (режим постоянного положительного давления в дыхательных путях)
- BiPAP (режим двухуровневого положительного давления в дыхательных путях)

Обследование

Масса тела, имевшаяся в день лучшего показателя ОФВ₁, если не делали ФВД, то последнее значение массы тела в отчетном году.

Рост, имевшийся в день лучшего показателя ОФВ₁, если не делали ФВД, то последнее значение роста в отчетном году.

Месяц лучшего показателя ОФВ₁ в отчетном году, если не делали ФВД, то дата измерения роста и массы тела.

Число лучшего показателя ОФВ₁ в отчетном году, если не делали ФВД, то дата измерения роста и массы тела.

Лучший показатель ОФВ₁ в отчетном году (в литрах)

Лучший показатель ФЖЕЛ в отчетном году (в литрах)

Лучший показатель ОФВ₁ в отчетном году (в %)

Лучший показатель ФЖЕЛ в отчетном году (в %)

Микробиология

Критерии хронической инфекции отражены в разделе «Микробиология»

Хроническое инфицирование *P.aeruginosa*:

- да (более половины высевов за отчетный год, при условии проведения не менее 4 посевов);
- нет;
- не знаю

Интермиттирующая инфекция *P.aeruginosa*:

- да (более половины высевов за отчетный год, при условии проведения не менее 4 посевов);
- нет;
- не знаю

Хроническая инфекция *S.aureus*

- да (более половины высевов за отчетный год, при условии проведения не менее 4 посевов);
- нет;
- не знаю

Хроническая инфекция *B.ceraciacomplex*

- да (более половины высевов за отчетный год, при условии проведения не менее 4 посевов);
- нет;
- не знаю

Нетуберкулезные микобактерии

- да (более половины высево в за отчетный год, при условии проведения не менее 4 посевов);
- нет;
- не знаю

S. maltophilia в отчетном году

- да (более половины высево в за отчетный год, при условии проведения не менее 4 посевов);
- нет;
- не знаю

Escherichia coli

- да (более половины высево в за отчетный год, при условии проведения не менее 4 посевов), обязательно указание латинского названия микроорганизма;
- нет;
- не знаю

Haemophilus influenzae

- да (более половины высево в за отчетный год, при условии проведения не менее 4 посевов);
- нет;
- не знаю

Осложнения (в отчетном году)

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (критерии отражены в разделе «Осложнения»)

- в настоящий момент;
- нет;
- не знаю

Диабет

- нет;
- да, лечение инсулином ежедневно;
- да, лечение таблетированными гипогликемическими препаратами
- да, только диета
- да, лечение неизвестно

Пневмоторакс, потребовавший дренирования

- да;
- нет;
- не знаю

Поражение печени (о критериях в разделе «Осложнения»):

- цирроз с гипертензией/гиперспленизмом;
- цирроз без гипертензии/гиперспленизма;
- цирроз без информации о гипертензии/гиперспленизме;
- поражение печени без цирроза;
- нет;
- не знаю

Выраженное легочное кровотечение (более 250 мл одномоментно):

- да, хотя бы один раз;
- нет;
- не знаю

Наличие онкологического заболевания (в отчетном году или когда-либо в жизни пациента):

- да;
- нет;
- не знаю

Панкреатический статус

Фекальная эластаза 1:

- < 200нг/г однократно;
- < 200нг/г дважды;
- ≥ 200 нг/г однократно;
- ≥ 200 нг/г дважды;
- не определялась

Электrolитные расстройства (синдром псевдо-Барттера):

- да;
- нет;
- не знаю

Остеопороз (низкая костная масса):

- да (если Z-критерий при проведении остеоденситометрии ниже 2);
- нет;
- не знаю

Синусит:

- синусит с полипами;
- синусит без полипов;
- не знаю

Амилоидоз в отчетном году

- да;
- нет;
- не знаю

Синдром дистальной интестинальной обструкции:

- да;
- нет;
- не знаю

Трансплантация

Трансплантация печени:

- да;
- нет;
- не знаю

Дата (год) последней трансплантации печени (если проводилась до или в течение отчетного года)

Трансплантация легких

- да;
- нет;
- не знаю

Дата (год) последней трансплантации легких (если проводилась до или в течение отчетного года)

Трансплантация почек

- да;
- нет;
- не знаю

Дата (год) последней трансплантации почек (если проводилась до или в течение отчетного года)

Критерии включения пациентов в Российский регистр больных муковисцидозом

В регистр включаются пациенты только с подтвержденным диагнозом. Диагноз подтверждается в соответствии со следующим критериями:

1. Двукратный положительный потовый тест:
 - хлориды > 60 ммоль/л;
 - или
 - проводимость пота > 80 ммоль/л;
 - или
 - хлориды > 60 ммоль/л + проводимость пота > 80 ммоль/л.
2. Однократный потовый тест с хлоридами > 60 ммоль/л или проводимость пота > 80 ммоль/л и ДНК-анализ с одним или двумя идентифицированными генетическими вариантами в гене *CFTR*.
3. Однократный потовый тест с хлоридами > 60 ммоль/л или проводимость пота > 80 ммоль/л и положительный результат неонатального скрининга (ИРТ-1 ≥ 70 нг/мл; ИРТ-2 ≥ 40 нг/мл).
4. Однократный потовый тест с хлоридами > 60 ммоль/л или проводимость пота > 80 ммоль/л и клиническая картина с характерными симптомами муковисцидоза.
5. Значение хлоридов в потовом тесте ≤ 60 ммоль/л или проводимость пота ≤ 80 ммоль/л: тогда нужно иметь 2 из 4 следующих критериев:
 - ДНК-анализ с одним или двумя идентифицированными генетическими вариантами, вызывающими муковисцидоз;
 - положительный результат неонатального скрининга (ИРТ-1 ≥ 70 нг / мл; ИРТ-2 ≥ 40 нг / мл);
 - показатель разности трансэпителиальных (назальных) потенциалов, подтверждающий диагноз муковисцидоз;
 - клиническая картина, с характерными симптомами муковисцидоза.

Дополнительные объяснения по внесению показателей в Российский регистр

Потовый тест

Если потовый тест не был проведен, отмечайте «не делали». Если потовый тест «не делали», то должны быть указаны обе мутации в гене муковисцидоза.

Потовый тест: заносится тип потового теста (титрование или проводимость).

Электролиты: предпочтительным является измерение концентрации хлоридов.

Уровень хлоридов: заносите уровень хлоридов в миллимолях на литр (ммоль/л). Если в один и тот же день были сделаны две пробы, заносится более высокий показатель.

Возможно определение проводимости, эквивалентной уровню хлоридов (ммоль/л). Если в один и тот же день были сделаны две пробы, заносится более высокий показатель.

Оптимально сочетание двух методик: определение хлоридов и определение проводимости.

Примечание: уровень значений хлоридов может быть от 1 до 160 ммоль/л; проводимости от 1 до 170 ммоль/л. Если у пациента хлориды > 160 ммоль/л, а проводимость > 170 ммоль/л, потовый тест нужно переделать.

Спирометрия

Цель учета данных по спирометрии в Российском регистре больных муковисцидозом – получение стандартизированных показателей для сравнения с другими центрами/странами и для использования этой информации в специальных эпидемиологических исследованиях. Некоторые показатели, получаемые в отдельных центрах, могут не соответствовать запрашиваемым (см. ниже). В связи с этим в регистр могут быть занесены только те показатели, которые соответствуют его критериям.

Спирометрия должна проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного обществ (ATS/ERSguidelines):

1. Общие принципы определения функциональных показателей легких (<http://www.ers-education.org/pages/default.aspx?id=2005&idBrowse=37467&det=1>).
2. Стандартизация спирометрии (<http://www.ers-education.org/pages/default.aspx?id=2005&idBrowse=37466&det=1>).
Более того, для заполнения регистра должны быть соблюдены следующие критерии:
 1. *Перед измерением необходимо:*
 - а) указать дату рождения, пол и рост пациента для расчета должных значений;
 - б) спирометрия должна проводиться без применения бронходилататоров (время с момента последнего приема препаратов короткого действия должно составлять не менее 4 ч, длительного действия – не менее 12 ч).
 2. *Результаты:*
 - а) из данных, занесенных в регистры региональных центров, для Российского регистра, должны быть выбраны наилучшие в отчетном году показатели $ОФВ_1$ (%долж.), выраженные в литрах;
 - б) каждый показатель $ОФВ_1$ и $ФЖЕЛ$ должен быть представлен в литрах с указанием значений до сотых (2 знака после запятой);
 - в) показатель $ФЖЕЛ$ должен быть больше или равен показателю $ОФВ_1$;
 - г) при занесении показателей спирометрии необходимо указывать дату проведения теста, массу тела и рост пациента в момент исследования для вычисления процентов от должных значений;
 - д) следует использовать только те тесты, которые соответствуют рекомендациям Американского торакального и Европейского респираторного обществ (ATS/ERSguidelines).
 3. *Расчет процентов от должных значений.*
При расчете необходимо использовать стандартный набор должных значений:
 - а) для детей от 5 до 18 лет – G.Polgaretal. (1971);
 - б) для взрослых ≥ 18 лет – рабочей группы Европейского сообщества стали и угля (ECCS, 1993);
 - в) для детей < 5 лет показатели не будут рассчитываться.

Нутритивный статус

Нутритивный статус больных муковисцидозом рассчитывался с помощью индекса массы тела (ИМТ) на основании данных массы тела, роста и возраста пациента. Измерения осуществляются согласно следующим рекомендациям:

- масса тела определяется при снятой верхней одежде и обуви;
- рост – без обуви – ростомером; верхняя часть головы должна касаться верхней планки при небольшом ее надавливании;
- показатели должны соответствовать величинам в день проведения заносимой в регистр спирограммы, если измерение $ФВД$ не проводили, то следует внести последние значения масса тела и роста.

При оценке нутритивного статуса детей ИМТ оценивался в системе перцентилей. Расчет перцентилей ИМТ проводился при помощи 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/>). Для оценки показателей роста и массы тела детей раннего возраста (до 2 лет) ИМТ не применяется.

Список рекомендуемой литературы

1. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F. et al. Standardisation of spirometry. Series «ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing». Eur.Respir. J. 2005; 26: 319–338.
2. 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.
3. Polgar G., Promadhat V. Pulmonary Function Testing in Children: Techniques and Standards. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1971.
4. 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.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Характеристика вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR*
у пациентов с муковисцидозом в РФ в 2020 г.

№	Название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Класс	Фенотип	Клиническая значимость по базе CFTR2	n	%
1	F508del	c.1521_1523delCTT	p.(Phe508del)	II	тяжелый	патогенный	3644	52,61
2	CFTRdele2,3	c.54-5940_273+10250del21kb	p.(Ser18Argfs*16)	I	тяжелый	патогенный	426	6,15
3	E92K	c.274G>A	p.(Glu92Lys)	неизвестно	мягкий	патогенный	225	3,25
4	1677delTA	c.1545_1546delTA	p.(Tyr515*)	I	тяжелый	патогенный	147	2,12
5	3849+10kbC->T	c.3718-2477C>T	No protein name	V	мягкий	патогенный	146	2,11
6	2143delT	c.2012delT	p.(Leu671*)	I	тяжелый	патогенный	140	2,02
7	2184insA	c.2052_2053insA (c.2052dupA)	p.(Gln685Thrfs*4)	I	тяжелый	патогенный	134	1,93
8	W1282X	c.3846G>A	p.(Trp1282*)	I	тяжелый	патогенный	120	1,73
9	L138ins	c.413_415dupTAC	p.(Leu138dup)	IV	мягкий	патогенный	106	1,53
10	N1303K	c.3909C>G	p.(Asn1303Lys)	II	тяжелый	патогенный	106	1,53
11	G542X	c.1624G>T	p.(Gly542*)	I	тяжелый	патогенный	101	1,46
12	394delTT	c.262_263delTT	p.(Leu88Ilefs*22)	I	тяжелый	патогенный	59	0,85
13	R334W	c.1000C>T	p.(Arg334Trp)	IV	мягкий	патогенный	51	0,74
14	S466X(TGA);R1070Q	c.[1397C>G;3209G>A]	p.(Ser466*;Arg1070Gln)	неизвестно	неизвестно	патогенный	41	0,59
15	W1282R	c.3844T>C	p.(Trp1282Arg)	II	тяжелый	не описан	38	0,55
16	3821delT	c.3691delT	p.(Ser1231Profs*4)	I	тяжелый	патогенный	35	0,51
17	S1196X	c.3587C>G	p.(Ser1196*)	I	тяжелый	патогенный	31	0,45
18	1367del5	c.1545_1546delTA	p.(Tyr515*)	I	тяжелый	патогенный	28	0,40
19	2789+5G>A	c.2657+5G>A	No protein name	V	мягкий	патогенный	26	0,38
20	R1066C	c.3196C>T	p.(Arg1066Cys)	II	тяжелый	патогенный	26	0,38
21	3272-16T>A	c.3140-16T>A	No protein name	V	мягкий	не описан	23	0,33
22	W1310X	c.3929G>A	p.(Trp1310*)	I	тяжелый	не описан	22	0,32
23	3944delGT	c.3816_3817delGT	p.(Ser1273Leufs*28)	I	тяжелый	не описан	20	0,29
24	712-1G->T	c.580-1G>T	No protein name	I	тяжелый	патогенный	15	0,22
25	621+1G->T	c.489+1G>T	No protein name	I	тяжелый	патогенный	14	0,20
26	R553X	c.1657C>T	p.(Arg553*)	I	тяжелый	патогенный	14	0,20
27	4015delA	c.3883delA	p.(Ile1295Phefs*33)	I	тяжелый	патогенный	12	0,17
28	L1335P	c.4004T>C	p.(Leu1335Pro)	IV	мягкий	патогенный	12	0,17
29	R785X	c.2353C>T	p.(Arg785*)	I	тяжелый	патогенный	12	0,17
30	R1162X	c.3484C>T	p.(Arg1162*)	I	тяжелый	патогенный	11	0,16
31	S466X	c.1397C>G	p.(Ser466*)	I	тяжелый	патогенный	11	0,16
32	1898+1G->C	c.1766+1G>C	No protein name	I	тяжелый	патогенный	10	0,14
33	CFTRdup7-11(6b-10*)	c.(743+1_744-1)(1584+1_1585-1)dup	No protein name	I	тяжелый	патогенный	10	0,14
34	1898+1G->A	c.1766+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	9	0,13
35	R347P	c.1040G>C	p.(Arg347Pro)	IV	мягкий	патогенный	9	0,13
36	3667ins4	c.3535_3536insTCAA (c.3532_3535dupTCAA)	p.(Thr1179Ilefs*17)	I	тяжелый	патогенный	8	0,12
37	3849G->A	c.3717G>A	No protein name	неизвестно	мягкий	патогенный	8	0,12
38	G85E	c.254G>A	p.(Gly85Glu)	II	тяжелый	патогенный	8	0,12
39	S1159F	c.3476C>T	p.(Ser1159Phe)	неизвестно	мягкий	патогенный	8	0,12
40	2183AA->G	c.2051_2052delAAinsG	p.(Lys684Serfs*38)	I	тяжелый	патогенный	7	0,10
41	R1070Q	c.3209G>A	p.(Arg1070Gln)	IV	мягкий	различные клинические варианты	7	0,10
42	R117C	c.349C>T	p.(Arg117Cys)	IV	мягкий	патогенный	7	0,10
43	S945L	c.2834C>T	p.(Ser945Leu)	неизвестно	мягкий	патогенный	7	0,10

Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год

№	Название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Класс	Фенотип	Клиническая значимость по базе CFTR2	n	%
44	3659delC	c.3528delC	p.(Lys1177Serfs*15)	I	тяжелый	патогенный	6	0,09
45	4016insT	c.3889dupT	p.(Ser1297Phefs*5)	I	тяжелый	патогенный	6	0,09
46	c.1766+2T>C	c.1766+2T>C	No protein name	I	тяжелый	не описан	6	0,09
47	D110H	c.328G>C	p.(Asp110His)	неизвестно	мягкий	патогенный	6	0,09
48	D1152H	c.3454G>C	p.(Asp1152His)	IV	мягкий	различные клинические варианты	6	0,09
49	E217G	c.650A>G	p.(Glu217Gly)	неизвестно	неизвестно	не патогенный	6	0,09
50	R1158X	c.3472C>T	p.(Arg1158*)	I	тяжелый	патогенный	6	0,09
51	1248+1G->A	c.1116+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	5	0,07
52	175delC	c.43delC	p.(Leu15Phefs*10)	I	тяжелый	не описан	5	0,07
53	2721del11	c.2589_2599delAATTGGTGCT	p.(Ile864Serfs*28)	I	тяжелый	патогенный	5	0,07
54	574delA	c.442delA	p.(Ile148Leufs*5)	I	тяжелый	патогенный	5	0,07
55	A96E	c.287C>A	p.(Ala96Glu)	неизвестно	мягкий	не описан	5	0,07
56	L732X	c.2195T>G	p.(Leu732*)	I	тяжелый	патогенный	5	0,07
57	p.Tyr84X	c.252T>A	p.(Tyr84*)	I	тяжелый	не описан	5	0,07
58	S1455X	c.4364C>G	p.(Ser1455*)	неизвестно	неизвестно	различные клинические варианты	5	0,07
59	1717-1G->A	c.1585-1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	4	0,06
60	4382delA	c.4251delA	p.(Glu1418Argfs*14)	VI	мягкий	патогенный	4	0,06
61	604insA	c.472dupA	p.(Ser158Lysfs*5)	I	тяжелый	не описан	4	0,06
62	G194R	c.580G>A	p.(Gly194Arg)	неизвестно	неизвестно	патогенный	4	0,06
63	R117H-T7	c.350G>A	p.(Arg117His)	IV	мягкий	различные клинические варианты	4	0,06
64	R792X	c.2374C>T	p.(Arg792*)	I	тяжелый	патогенный	4	0,06
65	S1159P	c.3475T>C	p.(Ser1159Pro)	неизвестно	мягкий	патогенный	4	0,06
66	1259insA	c.1127_1128insA	p.(Gln378Alafs*4)	I	тяжелый	патогенный	3	0,04
67	185+1G->T	c.53+1G>T	No protein name	I	тяжелый	патогенный	3	0,04
68	2043delG	c.1911delG	p.(Gln637Hisfs*26)	I	тяжелый	не описан	3	0,04
69	3272-26A->G	c.3140-26A>G	No protein name	V	мягкий	патогенный	3	0,04
70	4428insGA	c.4296_4297insGA (c.4300_4301dupGA)	p.(Ser1435Glyfs*14)	I	мягкий	патогенный	3	0,04
71	CFTRdele4-11(4-10*)	c.(273+1_274-1)(1679+1_1680-1)del	No protein name	I	тяжелый	патогенный	3	0,04
72	D579Y	c.1735G>T	p.(Asp579Tyr)	неизвестно	тяжелый	не описан	3	0,04
73	G509R	c.1525G>C	p.(Gly509Arg)	неизвестно	мягкий	не описан	3	0,04
74	G551D	c.1652G>A	p.(Gly551Asp)	III	тяжелый	патогенный	3	0,04
75	K710X	c.2128A>T	p.(Lys710*)	I	тяжелый	патогенный	3	0,04
76	p.Leu581X	c.1742T>G	p.(Leu581*)	I	тяжелый	не описан	3	0,04
77	Q290X	c.868C>T	p.(Gln290*)	I	тяжелый	не описан	3	0,04
78	Q39X	c.115C>T	p.(Gln39*)	I	тяжелый	патогенный	3	0,04
79	Q98R	c.293A>G	p.(Gln98Arg)	неизвестно	мягкий	патогенный	3	0,04
80	1716+1G->A	c.1584+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	2	0,03
81	1811+1,6kbA->G	c.1679+1634A>G	No protein name	V	мягкий	не описан	2	0,03
82	2184delA	c.2052delA	p.(Lys684Asnfs*38)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03
83	3120+1G->A	c.2988+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	2	0,03
84	3130delA	c.2998delA	p.(Ile1000Leufs*2)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03
85	3271+1G>T	c.3139+1G>T	No protein name	I	тяжелый	не описан	2	0,03
86	365-366insT	c.233dup	p.(Trp79Leufs*32)	неизвестно	тяжелый	патогенный	2	0,03
87	4374+1G->A	c.4242+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	2	0,03
88	5T;TG12	c.[1210-12[5];1210-34TG[12]]	No protein name	V	мягкий	различные клинические варианты	2	0,03
89	681delC	c.550delC	p.(Leu184Phefs*5)	I	тяжелый	не описан	2	0,03
90	A141D	c.422C>A	p.(Ala141Asp)	неизвестно	мягкий	патогенный	2	0,03

Приложения

№	Название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Класс	Фенотип	Клиническая значимость по базе CFTR2	n	%
91	c.1219delG	c.1219delG	p.(Glu407Asnfs*35)	I	тяжелый	не описан	2	0,03
92	c.1329_1350delTATTAATTC AAGATA	c.1329_1350delTATTAATTC AAGATAGAAAGA	p.(Asp443Glufs*19)	I	тяжелый	не описан	2	0,03
93	c.1608delA	c.1608delA	p.(Asp537Thrfs*3)	I	тяжелый	не описан	2	0,03
94	c.1708_1712delTTATT	c.1708_1712delTTATT	p.(Leu570Argfs*17)	неизвестно	тяжелый	не описан	2	0,03
95	c.174_177delTAGA	c.174_177delTAGA	p.(Asp58Glufs*32)	неизвестно	тяжелый	патогенный	2	0,03
96	c.2619+1G>A	c.2619+1G>A	No protein name	I	тяжелый	не описан	2	0,03
97	c.3325delA	c.3325delA	p.(Ile1109Serfs*12)	I	тяжелый	не описан	2	0,03
98	c.3815_3816insTTG	c.3815_3816insTTG	p.(Val1272-Ser1273insTrp)	неизвестно	тяжелый	не описан	2	0,03
99	c.869+2T>G	c.869+2T>G	No protein name	I	тяжелый	не описан	2	0,03
100	CFTRdup7-8 (6b,7*)	c.(743+1_744-1)_(1116+1_1117-1)dup	No protein name	I	тяжелый	патогенный	2	0,03
101	E403D	c.1209G>C	p.(Glu403Asp)	неизвестно	тяжелый	не описан	2	0,03
102	E831X	c.2491G>T	p.(Glu831*)	I	мягкий	патогенный	2	0,03
103	E92X	c.274G>T	p.(Glu92*)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03
104	G1047S	c.3139G>A	p.(Gly1047Ser)	неизвестно	неизвестно	не описан	2	0,03
105	G480S	c.1438G>A	p.(Gly480Ser)	неизвестно	неизвестно	не описан	2	0,03
106	K598ins	c.1795_1796insAAA	p.(Lys598dup)	неизвестно	тяжелый	не описан	2	0,03
107	p.Asp993Ala	c.2978A>C	p.(Asp993Ala)	неизвестно	мягкий	не описан	2	0,03
108	p.Gly509Val	c.1526G>T	p.(Gly509Val)	неизвестно	неизвестно	не описан	2	0,03
109	p.Pro205Thr	c.613C>A	p.(Pro205Thr)	неизвестно	мягкий	не описан	2	0,03
110	p.Trp277X	c.831G>A	p.(Trp277*)	I	тяжелый	не описан	2	0,03
111	p.Trp361X	c.1083G>A	p.(Trp361*)	I	тяжелый	не описан	2	0,03
112	P205S	c.613C>T	p.(Pro205Ser)	неизвестно	мягкий	патогенный	2	0,03
113	Q493R	c.1478A>G	p.(Gln493Arg)	неизвестно	неизвестно	не описан	2	0,03
114	R75X	c.223C>T	p.(Arg75*)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03
115	S1255P	c.3763T>C	p.(Ser1255Pro)	III	тяжелый	патогенный	2	0,03
116	T1036N	c.3107C>A	p.(Thr1036Asn)	неизвестно	мягкий	патогенный	2	0,03
117	W79X	c.236G>A	p.(Trp79*)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03
118	Y1092X	c.3276C>A	p.(Tyr1092*)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03
119	Y362X	c.1086T>A	p.(Tyr362*)	I	тяжелый	не описан	2	0,03
120	Y569H	c.1705T>C	p.(Tyr569His)	неизвестно	мягкий	не описан	2	0,03
121	1078delT	c.948delT	p.(Phe316Leufs*12)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01
122	1525-1G->A	c.1393-1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	1	0,01
123	1660delG	c.1528delG	p.(Val510Phefs*17)	I	тяжелый	не описан	1	0,01
124	2114delT	c.1982delT	p.(Ile661Thrfs*2)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01
125	2185insC	c.2053_2054insC* (c.2045_2046insA)	p.(Gln685Profs*84)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01
126	2221insA	c.2089dup	p.(Arg697Lysfs*33)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01
127	2790-2A->G	c.2658-2A>G	No protein name	V	неизвестно	не описан	1	0,01
128	296+1G->T	c.164+1G>T	No protein name	I	тяжелый	патогенный	1	0,01
129	3121-2A->G	c.2989-2A>G	No protein name	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,01
130	3272-11A->G	c.3140-11A>G	No protein name	V	мягкий	не описан	1	0,01
131	3601-65C/A	c.3469-65C>A	No protein name	неизвестно	мягкий	не патогенный	1	0,01
132	3791delC	c.3659delC	p.(Thr1220Lysfs*8)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01
133	4005+1G>T	c.3873+1G>T	No protein name	I	тяжелый	не описан	1	0,01
134	4022insT	c.3890_3891insT	p.(Gly1298Trpfs*4)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01
135	4040delA	c.3908delA	p.(Asn1303Thrfs*25)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01
136	406-1G->A	c.274-1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	1	0,01
137	4095+1G->T	c.3963+1G>T	No protein name	I	тяжелый	не описан	1	0,01
138	-461A->G	c.-593A>G	No protein name	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01
139	541del4	c.409_412delCTCC	p.(Leu137Tyrfs*15)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01

Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год

№	Название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Класс	Фенотип	Клиническая значимость по базе CFTR2	n	%
140	5T	c.1210-12[5]	No protein name	V	мягкий	различные клинические варианты	1	0,01
141	624delT	c.494delT	p.(Leu165*)	I	тяжелый	не описан	1	0,01
142	663delT	c.531delT	p.(Ile177Metfs*12)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01
143	-741T>G	c.-812T>G	No protein name	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01
144	A455E	c.1364C>A	p.(Ala455Glu)	V	мягкий	патогенный	1	0,01
145	c.1279delA	c.1279delA	p.(Ser427Alafsx16)	I	тяжелый	не описан	1	0,01
146	c.1580dupA	c.1580dupA	p.(Glu528Argfs*40)	I	тяжелый	не описан	1	0,01
147	c.1584+18672A>G	c.1584+18672A>G	No protein name	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01
148	c.1679+2T>C	c.1679+2T>C	No protein name	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01
149	c.1680-1G>C	c.1680-1G>C	No protein name	I	тяжелый	не описан	1	0,01
150	c.1761del	c.1761del	p.(Phe587Leufs*8)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01
151	c.2312delA	c.2312delA	p.Asn771ThrfsX2	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01
152	c.264_268delATATT	c.264_268delATATT	p.(Leu88Phefs*21)	I	тяжелый	не описан	1	0,01
153	c.3229_3230delCT	c.3229_3230delCT	p.(Leu1077Valfs*78)	I	тяжелый	не описан	1	0,01
154	c.353delC	c.353delC	p.(Ser118Leufs*6)	I	тяжелый	не описан	1	0,01
155	c.3615_3625del	c.3615_3625del	p.Ser1206AsnfsX55	I	тяжелый	не описан	1	0,01
156	c.3717+1219C>A	c.3717+1219C>A	No protein name	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01
157	c.37dupT	c.37dupT	p.(Ser13fs)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01
158	c.3873+4485A>T	c.3873+4485A>T	No protein name	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01
159	c.3893delG	c.3893delG	p.(Gly1298Glufs*30)	I	тяжелый	не описан	1	0,01
160	c.3927_3938delGTGGAGTGATCA	c.3927_3938delGTGGAGTGATCA	p.(Trp1310_Gln1313del)	I	тяжелый	не описан	1	0,01
161	c.3983T>A	c.3983T>A	p.(Ile1328Lys)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01
162	c.4078delG	c.4078delG	p.(Val1360Phefs*20)	I	тяжелый	не описан	1	0,01
163	c.4094delA	c.4094delA	p.(Lys1365Argfs*15)	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,01
164	c.527delG	c.527delG	p.(Ser176Thrfs*25)	I	тяжелый	не описан	1	0,01
165	c.546T>A	c.546T>A	p.Ser182Arg	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01
166	c.583delC	c.583delC	p.(Ala196Hisfs*19)	I	тяжелый	не описан	1	0,01
167	c.743+2T>A	c.743+2T>A	No protein name	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01
168	C590Y	c.1769G>A	p.(Cys590Tyr)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01
169	CFTRdel4-8(4-7*);del10-11(9-10*)	c.(273-1_274+1)_ (869+1_870-1)del (1209-1_1210+1)_ (1392+1_1393+1)del	No protein name	I	тяжелый	патогенный	1	0,01
170	CFTRdele1-11 (1-10*)	c.(?-1)_(1584+1_1585-1) del	No protein name	I	тяжелый	патогенный	1	0,01
171	CFTRdele12,13(11-12*)	c.(1679-1_1680+1)_ (2490+1_2491-1)	No protein name	I	тяжелый	не описан	1	0,01
172	CFTRdele2(2*)	c.(53+1_54-1) (164+1_165-1)del	No protein name	I	тяжелый	патогенный	1	0,01
173	CFTRdele2-8(2-7*)	c.(53+1_54-1) (1116+1_1117-1)del	No protein name	I	тяжелый	не описан	1	0,01
174	CFTRdele8(7*)	c.(868+1_870-1) (1116+1_1117-1)del	No protein name	I	тяжелый	патогенный	1	0,01
175	CFTRdele8-9(7-8*)	c.(1116+1_1117-1) (1209+1_1210-1)	No protein name	I	тяжелый	не описан	1	0,01
176	D572N	c.1714G>A	p.(Asp572Asn)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01
177	D806G	c.2417A>G	p.(Asp806Gly)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01
178	E1104X	c.3310G>T	p.(Glu1104*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01
179	F1052V	c.3154T>G	p.(Phe1052Val)	неизвестно	неизвестно	различные клинические варианты	1	0,01
180	F1286S	c.3857T>C	p.(Phe1205Ser)	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01
181	G1249E	c.3746G>A	p.(Gly1249Glu)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01
182	G178R	c.532G>A	p.(Gly178Arg)	III	тяжелый	патогенный	1	0,01
183	G27X	c.79G>T	p.(Gly27*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01

Приложения

№	Название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Класс	Фенотип	Клиническая значимость по базе CFTR2	n	%
184	G314R	c.940G>C	p.(Gly314Arg)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01
185	G509D	c.1526G>A	p.(Gly509Asp)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01
186	G970D	c.2909G>A	p.(Gly970Asp)	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,01
187	I506T	c.1517T>C	p.(Ile506Thr)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01
188	K598X	c.1792A>T	p.(Lys598*)	I	тяжелый	не описан	1	0,01
189	L1093P	c.3278T>C	p.(Leu1093Pro)	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01
190	L159S	c.476T>C	p.(Leu159Ser)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01
191	L218X	c.653T>A	p.(Leu218*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01
192	L233F	c.697C>T	p.(Leu233Phe)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01
193	L568F	c.1704G>T	p.(Leu568Phe)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01
194	p.Asn505His	c.1513A>C	p.(Asn505His)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01
195	p.Gln1038X	c.3112C>T	p.(Gln1038*)	I	тяжелый	не описан	1	0,01
196	p.Gln378X	c.1132C>T	p.(Gln378*)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01
197	p.Glu1433Gly	c.4298A>G	p.Glu1433Gly	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01
198	p.Glu402X	c.1204G>T	p.(Glu402*)	I	тяжелый	не описан	1	0,01
199	p.Glu92Ala	c.275A>C	p.(Glu92Ala)	неизвестно	тяжелый	патогенный	1	0,01
200	p.Leu812X	c.2435T>A	p.(Leu812*)	I	тяжелый	не описан	1	0,01
201	p.Lys1468Asn	c.4404A>C	p.(Lys1468Asn)	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01
202	p.Phe1078Ile	c.3232T>A	p.(Phe1078Ile)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01
203	p.Pro988Arg	c.2963C>G	p.(Pro988Arg)	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01
204	P5L	c.14C>T	p.(Pro5Leu)	неизвестно	неизвестно	различные клинические варианты	1	0,01
205	Q1291R	c.3872A>G	p.(Gln1291Arg)	неизвестно	неизвестно	различные клинические варианты	1	0,01
206	Q1412X	c.4234C>T	p.(Gln1412*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01
207	Q1476X	c.4426C>T	p.(Gln1476*)	неизвестно	мягкий	различные клинические варианты	1	0,01
208	Q359K/T360K	c.[1075C>A;1079C>A]	p.[Gln359Lys;Thr360Lys]	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,01
209	R1066H	c.3197G>A	p.(Arg1066His)	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,01
210	R1070W	c.3208C>T	p.(Arg1070Trp)	IV	мягкий	различные клинические варианты	1	0,01
211	R1102X	c.3304A>T	p.(Arg1102*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01
212	R117H	c.350G>A	p.(Arg117His)	IV	мягкий	различные клинические варианты	1	0,01
213	R153I	c.458G>T	p.(Arg153Ile)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01
214	R347H	c.1040G>A	p.(Arg347His)	IV	мягкий	патогенный	1	0,01
215	R668C	c.2002C>T	p.(Arg668Cys)	неизвестно	неизвестно	не патогенный	1	0,01
216	R709X	c.2125C>T	p.(Arg709*)	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,01
217	R851X	c.2551C>T	p.(Arg851*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01
218	S434X	c.1301C>G	p.Ser434X	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,01
219	S549N	c.1646G>A	p.(Ser549Asn)	III	тяжелый	патогенный	1	0,01
220	T604I	c.1811C>T	p.(Thr604Ile)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01
221	TG13T5	c.1210-33_1210-6GT[13] T[4]	No protein name	V	мягкий	различные клинические варианты	1	0,01
222	V392G	c.1175T>G	p.(Val392Gly)	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01
223	W1063X	c.3189G>A	p.(Trp1063*)	I	тяжелый	не описан	1	0,01
224	W277R	c.829T>A	p.(Trp277Arg)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01
225	W401X	c.1202G>A or c.1203G>A*	p.(Trp401*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01
226	W57G	c.169T>G	p.(Trp57Gly)	неизвестно	тяжелый	патогенный	1	0,01
227	W882X	c.2645G>A	p.(Trp882*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01
228	Y1032C	c.3095A>G	p.(Tyr1032Cys)	неизвестно	мягкий	различные клинические варианты	1	0,01
229	Y569C	c.1706A>G	p.(Tyr569Cys)	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,01
230	Y569D	c.1705T>G	p.(Tyr569Asp)	III	тяжелый	патогенный	1	0,01

ISBN 978-5-98803-456-8



Подписано в печать 07.06.2022 года.
Формат 60x90/8. Гарнитура Newton. Печать офсетная.
Бумага мелованная. Печ. л. 8,5. Тираж 150 экз.
Заказ 2393.

Издательский Дом «МЕДПРАКТИКА-М», г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Перово, Мартеновская ул., д. 5, помещ. I, ком. 8, офис 6А.
Тел. (985)413-23-38, E-mail: id@medpractika.ru, www.medpractika.ru

Отпечатано в типографии «ТДДС-Столица-8»
111024, г. Москва, шоссе Энтузиастов, дом 11А, корп. 1
Тел. (495) 363-48-84
www.capitalpress.ru