

МУКОВИСЦИДОЗ

Регистр пациентов
с муковисцидозом в Российской
Федерации. 2021 год.



Проект Ассоциации медицинских генетиков
и Российского респираторного общества



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 фотографии на обложке регистра – Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томск
НИИ медицинской генетики – одно из ведущих медико-генетических учреждений России. Институт был основан в 1982 году и является первым специализированным институтом в области медицинской генетики на территории Сибири и Дальнего Востока. Сегодня деятельность института включает осуществление высокотехнологичной медико-генетической помощи населению, научные исследования и профессиональное образование в области медицинской генетики.

Лаборатории НИИ медицинской генетики: популяционной генетики, цитогенетики, эволюционной генетики, наследственной патологии, геномики орфанных болезней, онтогенетики.

В 1994 году на базе НИИ медицинской генетики была основана Генетическая клиника, которая в 2017 году была преобразована в медико-генетический центр. В настоящее время медико-генетический центр – это первое в России и единственное за Уралом специализированное лечебно-профилактическое учреждение, оказывающее населению региона современную медико-генетическую помощь. Основными задачами медико-генетического центра являются организация диагностики, лечения, реабилитации и профилактики наследственных и врожденных заболеваний.

С 2006 года в соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 №185 НИИ медицинской генетики осуществляет на территории Томска и Томской области массовое обследование новорожденных детей на пять наследственных заболеваний. С 2010 года на базе генетической клиники осуществляются мероприятия по проведению пренатального скрининга нарушений развития ребенка на территории Томской области в рамках проекта «Здоровье». В течение последних нескольких лет Томская область занимает лидирующие позиции по организации и проведению данных мероприятий на территории Российской Федерации

В настоящее время в институте работают высококвалифицированные специалисты: среди 36 научных сотрудников – 2 академика РАН, 5 профессоров, 8 докторов наук, 22 кандидата наук. В Медико-генетическом центре (Генетическая клиника) НИИ медицинской генетики работают: 1 доктор наук, 7 кандидатов наук, 2 заслуженных врача РФ, 16 врачей высшей категории, 4 врача первой категории.

Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год.

Проект Ассоциации медицинских генетиков,
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр
имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России,
Российского респираторного общества

Содержание

Приветственное слово

Оргкомитет Проекта Регистр пациентов с муковисцидозом РФ

Группа врачей, подготовивших раздел «Генетика»

Участники, впервые присоединившиеся к работе Рабочей группы в 2021 году

Общий список всех участников Проекта за 2021 год

Регистр пациентов с муковисцидозом в России за 2021 г

Общая информация

Возрастная и половая структура пациентов с муковисцидозом

Диагностика муковисцидоза

Диагностика в отчётном году

Потовый тест

Генетика

Микробиология

Респираторная функция

Нутритивный статус

Нутритивный статус и респираторная функция

Осложнения заболевания в текущем году

Лечение

Трансплантация

Выживаемость

Заключение

Список рекомендуемой литературы

Условные обозначения

Партнеры и спонсоры

Приложение 1

Перечень данных Российского регистра пациентов с муковисцидозом

Демографические данные

Диагноз

Генетика

Терапия

Обследование

Микробиология

Осложнения (в отчетном году)

Панкреатический статус

Трансплантация

Критерии включения пациентов в Российский регистр пациентов с муковисцидозом

Дополнительные объяснения по внесению показателей в Российский регистр

Нутритивный статус

Список рекомендуемой литературы

Приложение 2

Мутации гена CFTR пациентов с муковисцидозом, вошедших в регистр 2021 г.

Приветственное слово

Уважаемые коллеги!

Подготовлен выпуск «Регистра пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации» за 2021 год. Регистр является важнейшим источником сведений о здоровье пациентов с муковисцидозом в России. Стартовав в 2011 году, регистр охватывает все большее число центров и пациентов – в 2021 году него вошли данные о 3969 пациентов с муковисцидозом из 82 регионов страны, что составляет почти 85% от общего количества больных (4259 человек с муковисцидозом по данным «Программы 14 высокозатратных нозологий» Министерства Здравоохранения РФ).

В течение 2021 года – второго года пандемии COVID-19 – число пациентов, которые не наблюдались в текущем году оставалось неприемлемо высоким – 360 человек, однако оно значительно ниже аналогичного показателя 2020 года.

К 2021 году более, чем половине (53,5%) человек, состоящих в регистре, диагноз установлен по неонатальному скринингу, что убедительно свидетельствует об эффективности этой программы, существующей в России с 2007 года.

Охват генетическим обследованием пациентов с муковисцидозом в России составляет 93,6%, при этом доля пациентов с двумя выявленными генетическими вариантами – 84,2%. Появление CFTR-модуляторов заставляет по-новому посмотреть на эти показатели, до недавнего времени представлявшихся достаточно высокими. Полный генетический диагноз является обязательным условием назначения больному таргетной терапии, поэтому выявление обеих мутаций в гене *CFTR* – необходимость, открывающая путь к жизнеспасающему лечению для каждого пациента.

Следует отметить рост доли взрослых пациентов, составивших в отчетном году 27,4%. Тем не менее, нам многое еще предстоит сделать, чтобы выйти на среднеевропейский уровень, где детская популяция уже представляет меньшую часть людей с муковисцидозом. В нашей стране отсутствие сведений о взрослых пациентах можно объяснить не только низкой продолжительностью жизни данного контингента больных, но и недостаточной организацией помощи больным муковисцидозом старше 18 лет, отсутствием специалистов в данной области, а значит и должного учета, во многих регионах.

Объем проводимой терапии пополнился долгожданными препаратами патогенетической терапии муковисцидоза - CFTR-модуляторами. С 2020г в регистр включены сведения о первых пациентах, получающих эти препараты. В 2021г 2,72% пациентов получали Лумакафтор/Ивакафтор, 3,07% - Элексакафтор/Тезакафтор/Ивакафтор. Надеемся, что данные следующего регистра отразят рост числа пациентов, получающих патогенетическую терапию и мы сможем оценить изменения в антропометрических, функциональных и микробиологических показателях на фоне этого лечения.

Выражаю глубокую благодарность всем участникам регистра – членам оргкомитета и врачам из региональных центров, которые сделали возможным появление этого выпуска.



Назаренко Людмила Павловна

Доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ медицинской генетики Томского НМИЦ, руководитель лаборатории наследственной патологии.

Оргкомитет Проекта Регистр пациентов с муковисцидозом РФ



Кондратьева Елена Ивановна

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



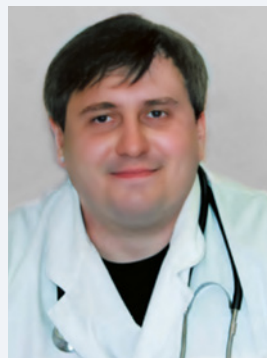
Воронкова Анна Юрьевна

секретарь оргкомитета регистра, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» и отдела наследственных и метаболических болезней ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», врач отделения муковисцидоза, врач-педиатр высшей категории, к.м.н.; e-mail: voronkova111@yandex.ru



Амелина Елена Львовна

заведующая лабораторией муковисцидоза ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России», доцент кафедры Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «МГНЦ», к.м.н., член рабочей группы экспертов по диагностике Европейского общества по муковисцидозу (ECFS); e-mail: eamelina@mail.ru



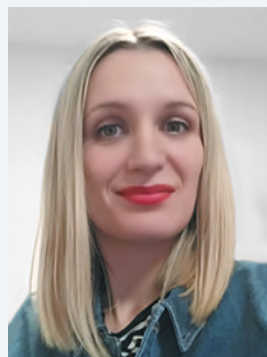
Красовский Станислав Александрович

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



Каширская Наталия Юрьевна

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 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 пациентов с муковисцидозом»; профессор, д.м.н.; e-mail: kashirskayanj@mail.ru



Старинова Марина Александровна

научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; e-mail: registrycrfr@gmail.com

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

Группа врачей, подготовившая раздел «Генетика»:

Поляков Александр Владимирович – чл.-корр. РАН, профессор, д.б.н., зав. лаб. ДНК-диагностики, главный научный сотрудник лаб. ДНК-диагностики, заведующий кафедрой молекулярной генетики и биоинформатики ИВИДПО ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России.

Щагина Ольга Анатольевна – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаб. ДНК-диагностики, заведующая, врач-лабораторной генетики лаборатории молекулярно-генетической диагностики №1 ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России.

Мельяновская Юлия Леонидовна – н.с., научно-клинический отдел муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России.

Субъект РФ

Участники

	Фамилия Имя Отчество
Алтайский край	Маштакова Алла Владимировна Сероклинов Валерий Николаевич Петрова Дина Владимировна
Архангельская область	Петрова Елена Германовна Пискун Мария Владимировна
Астраханская область	Сергиенко Диана Фикретовна
Брянская область	Сташкевич Татьяна Вадимовна
Бурятия Республика	Жамьянова Надежда Доржиевна Балданова Бальжит Цырендоржиевна
Волгоградская область	Сажнева Татьяна Владимировна Шелепова Яна Александровна
Воронежская область	Леднёва Вера Сергеевна Коломацкая Виктория Валерьевна Ульянова Людмила Владимировна
Забайкальский край	Марковская Анжелика Игоревна Петухова Снежанна Игоревна
Ивановская область	Смирнова Татьяна Леонидовна
Иркутская область	Бондаренко Татьяна Петровна Шинкарева Вера Михайловна
Калининградская область	Петров Виктор Владимирович
Калужская область	Кузьмичева Инесса Александровна
Карелия Республика	Тухканен Екатерина Викторовна Борисова Мария Игоревна Фролкова Екатерина Ивановна
Кемеровская область	Протасова Татьяна Александровна
Кировская область	Удалова Анна Вениаминовна
Краснодарский край	Лягуша Дарина Эдуардовна Брисин Виктор Юрьевич
Красноярский край	Ильенкова Наталья Анатольевна Чикунев Владимир Викторович
Крым Республика	Габитова Елена Сергеевна
Ленинградская область	Москвина Дарья Михайловна
Мордовия Республика	Дьячкова Анна Альбертовна

Москва	Воронкова Анна Юрьевна
	Горинова Юлия Викторовна
	Горяинова Анастасия Васильевна
	Жекайте Елена Кястутисовна
	Красовский Станислав Александрович
	Старинова Марина Александровна
	Фатхуллина Ирина Ринатовна
	Шерман Виктория Давидовна
Московская область	Кондратьева Елена Ивановна
	Воронкова Анна Юрьевна
	Жекайте Елена Кястутисовна
	Красовский Станислав Александрович
	Старинова Марина Александровна
	Фатхуллина Ирина Ринатовна
Нижегородская область	Шерман Виктория Давидовна
	Ерзутова Марина Валерьевна
Новосибирская область	Кондакова Юлия Александровна
	Пинегина Юлия Станиславовна
	Полойко Анастасия Анатольевна
	Сафонова Татьяна Ивановна
Омская область	Корнеева Татьяна Юрьевна
	Басюкова Наталия Александровна
	Павлинова Елена Борисовна
	Рыбалкина Марина Георгиевна
Оренбургская область	Скачкова Маргарита Александровна
	Шадрина Вера Владиславовна
Пермский край	Васильева Татьяна Геннадьевна
Приморский край	Киняйкин Михаил Фёдорович
	Наумова Ирина Викторовна
	Недашковская Наталья Геннадьевна
Ростовская область	Псюрникова Ольга Сергеевна
	Терехина Татьяна Анатольевна
Рязанская область	Смирнова Вера Владимировна
	Стежкина Елена Викторовна
	Кондратенко Ольга Владимировна
Самарская область	Васильева Елена Александровна
	Лямин Артем Викторович
	Козлов Андрей Владимирович
	Гембицкая Татьяна Евгеньевна
Санкт-Петербург	Махмутова Виктория Ринатовна
	Орлов Александр Владимирович
	Пашкевич Александр Анатольевич
	Степаненко Татьяна Александровна
Сахалинская область	Лапшина Елена Александровна
	Хижняк Юлия Юрьевна
Свердловская область	Пономарева Наталья Дмитриевна
	Шуляк Ирина Павловна
Севастополь	Ивахненко Евгений Федорович

Смоленская область	Новикова Ольга Борисьевна
Ставропольский край	Водовозова Элла Владимировна
Тамбовская область	Католикова Диана Евгеньевна
Татарстан Республика	Пятеркина Оксана Геннадьевна
Томская область	Назаренко Людмила Павловна
	Минайчева Лариса Ивановна
Тульская область	Калинина Юлия Эриховна
Тюменская область	Булатова Ирина Алексеевна
Удмуртская Республика	Пономарева Ольга Николаевна
	Симанова Татьяна Владимировна
Ульяновская область	Губарева Татьяна Александровна
Хабаровский край	Козлова Елена Александровна
	Сикора Наталья Владимировна
Хакасия Республика	Тогочакова Ольга Кирилловна
Ханты-Мансийский АО – Югра АО	Сацук Наталья Анатольевна
Челябинская область	Антонов Владимир Николаевич
	Каримова Ирина Петровна
	Ревель-Муроз Наталья Петровна
Чеченская Республика	Шахгиреева Мадина Руслановна
Чувашская Республика	Голубцова Ольга Игоревна
	Павлов Петр Иванович
Ямало-Ненецкий АО	Стрельцова Людмила Юрьевна
Ярославская область	Ашерова Ирина Карловна
	Зильбер Илья Ефимович
	Фатеева Елена Владимировна

Общая информация

База данных «Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации» за 2021 год

В Регистр включены данные 82 регионов-субъектов 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=1179), из них Москва = 455

СЗФО – Северо-западный федеральный округ (n=351), из них Санкт-Петербург = 183

ЮФО – Южный федеральный округ (n=426).

ПВФО – Приволжский федеральный округ (n=825).

УФО – Уральский федеральный округ (n=325).

СФО – Сибирский федеральный округ (n=459).

ДВФО – Дальневосточный федеральный округ (n=204).

СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ (n=200).

Регионы, не вошедшие в регистр 2021 года:

Ненецкий автономный округ, Чукотский автономный округ.

В Регистр 2021 года были включены данные о 3969 больных: 3563 живых и 46 умерших, наблюдавшихся в текущем году, а также 360 пациентов, которые не наблюдались в текущем году.

Общее количество пациентов с муковисцидозом в РФ (по данным «Программы 14 высокотратных нозологий» Министерства Здравоохранения РФ) составляет 4259 человек.

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

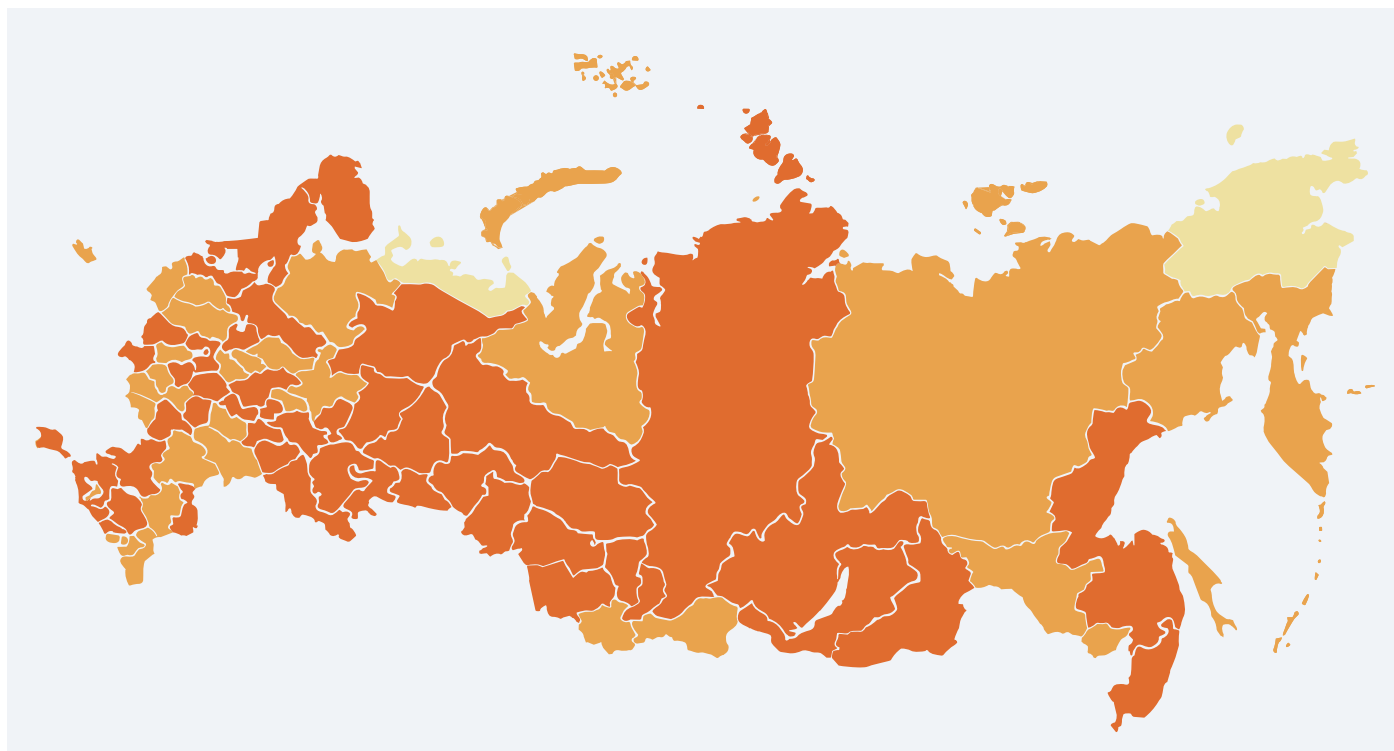


Рис. 1. Регионы, включенные в Регистр в 2021

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 никак не представлены.

Таблица 1. 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	455	170	37,4	38,6	11,5
2	Московская область	ЦФО	256	65	25,4	21,7	6,4
3	Белгородская область	ЦФО	23	8	34,8	2,0	0,6
4	Брянская область	ЦФО	21	3	14,3	1,8	0,5
5	Владимирская область	ЦФО	36	11	30,6	3,1	0,9
6	Воронежская область	ЦФО	80	22	27,5	6,8	2,0
7	Ивановская область	ЦФО	31	8	25,8	2,6	0,8
8	Калужская область	ЦФО	38	8	21,1	3,2	1,0
9	Костромская область	ЦФО	17	4	23,5	1,4	0,4
10	Курская область	ЦФО	13	2	15,4	1,1	0,3
11	Липецкая область	ЦФО	20	7	35,0	1,7	0,5
12	Орловская область	ЦФО	10	4	40,0	0,8	0,3
13	Рязанская область	ЦФО	24	6	25,0	2,0	0,6
14	Смоленская область	ЦФО	25	6	24,0	2,1	0,6
15	Тамбовская область	ЦФО	22	6	27,3	1,9	0,6
16	Тверская область	ЦФО	21	4	19,0	1,8	0,5
17	Тульская область	ЦФО	35	16	45,7	3,0	0,9
18	Ярославская область	ЦФО	52	24	46,2	4,4	1,3
19	Архангельская область	СЗФО	11	5	45,5	3,1	0,3
20	Вологодская область	СЗФО	27	6	22,2	7,7	0,7
21	Калининградская область	СЗФО	29	4	13,8	8,3	0,7
22	Республика Карелия	СЗФО	16	3	18,8	4,6	0,4
23	Республика Коми	СЗФО	17	3	17,6	4,8	0,4
24	Ленинградская область	СЗФО	31	8	25,8	8,8	0,8
25	Мурманская область	СЗФО	24	5	20,8	6,8	0,6
26	Новгородская область	СЗФО	9	3	33,3	2,6	0,2
27	Псковская область	СЗФО	4	1	25,0	1,1	0,1
28	Санкт-Петербург	СЗФО	183	50	27,3	52,1	4,6
29	Республика Адыгея	ЮФО	9	4	44,4	2,1	0,2
30	Астраханская область	ЮФО	23	6	26,1	5,4	0,6
31	Волгоградская область	ЮФО	47	7	14,9	11,0	1,2
32	Республика Калмыкия	ЮФО	5	1	20,0	1,2	0,1
33	Краснодарский край	ЮФО	141	35	24,8	33,1	3,6
34	Республика Крым	ЮФО	69	18	26,1	16,2	1,7
35	Ростовская область	ЮФО	121	28	23,1	28,4	3,0
36	Севастополь	ЮФО	11	4	36,4	2,6	0,3
37	Республика Башкортостан	ПФО	91	24	26,4	11,0	2,3
38	Кировская область	ПФО	42	9	21,4	5,1	1,1
39	Республика Марий Эл	ПФО	8	2	25,0	1,0	0,2
40	Республика Мордовия	ПФО	22	6	27,3	2,7	0,6
41	Нижегородская область	ПФО	117	27	23,1	14,2	2,9
42	Оренбургская область	ПФО	72	18	25,0	8,7	1,8
43	Пензенская область	ПФО	19	4	21,1	2,3	0,5
44	Пермский край	ПФО	63	18	28,6	7,6	1,6
45	Самарская область	ПФО	111	37	33,3	13,5	2,8
46	Саратовская область	ПФО	24	12	50,0	2,9	0,6
47	Республика Татарстан	ПФО	133	49	36,8	16,1	3,4

48	Республика Удмуртия	ПФО	36	23	63,9	4,4	0,9
49	Ульяновская область	ПФО	26	6	23,1	3,2	0,7
50	Республика Чувашия	ПФО	61	24	39,3	7,4	1,5
51	Курганская область	УФО	11	4	36,4	3,4	0,3
52	Свердловская область	УФО	109	29	26,6	33,5	2,7
53	Тюменская область	УФО	48	7	14,6	14,8	1,2
54	Ханты-Мансийский АО – Югра	УФО	61	13	21,3	18,8	1,5
55	Челябинская область	УФО	84	22	26,2	25,8	2,1
56	Ямало-Ненецкий АО	УФО	12	5	41,7	3,7	0,3
57	Алтайский край	СФО	63	7	11,1	13,7	1,6
58	Иркутская область	СФО	54	10	18,5	11,8	1,4
59	Кемеровская область	СФО	60	12	20,0	13,1	1,5
60	Красноярский край	СФО	91	12	13,2	19,8	2,3
61	Новосибирская область	СФО	80	24	30,0	17,4	2,0
62	Омская область	СФО	66	24	36,4	14,4	1,7
63	Томская область	СФО	30	4	13,3	6,5	0,8
64	Республика Тыва	СФО	2	2	100,0	0,4	0,1
65	Республика Хакасия	СФО	13	2	15,4	2,8	0,3
66	Амурская область	ДВФО	15	3	20,0	7,4	0,4
67	Республика Бурятия	ДВФО	24	7	29,2	11,8	0,6
68	Еврейская АО	ДВФО	2	1	50,0	1,0	0,1
69	Забайкальский край	ДВФО	32	5	15,6	15,7	0,8
70	Камчатский край	ДВФО	6	1	16,7	2,9	0,2
71	Магаданская область	ДВФО	1	0	0,0	0,5	0,0
72	Приморский край	ДВФО	54	22	40,7	26,5	1,4
73	Республика Саха	ДВФО	13	4	30,8	6,4	0,3
74	Сахалинская область	ДВФО	10	2	20,0	4,9	0,3
75	Хабаровский край	ДВФО	47	13	27,7	23,0	1,2
76	Республика Дагестан	СКФО	15	2	13,3	7,5	0,4
77	Республика Ингушетия	СКФО	10	0	0,0	5,0	0,3
78	Кабардино-Балкарская Республика	СКФО	5	1	20,0	2,5	0,1
79	Карачаево-Черкесская Республика	СКФО	23	1	4,3	11,5	0,6
80	Республика Осетия	СКФО	11	0	0,0	5,5	0,3
81	Ставропольский край	СКФО	75	24	32,0	37,5	1,9
82	Республика Чечня	СКФО	61	2	3,3	30,5	1,5
ИТОГО:			3969	1089	27,4		100,0

*Примечание: в т.ч. 360 пациентов, которые не наблюдались в 2021

Динамика численности пациентов в регистре с 2011 по 2021 годы представлена на рис. 2.

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.

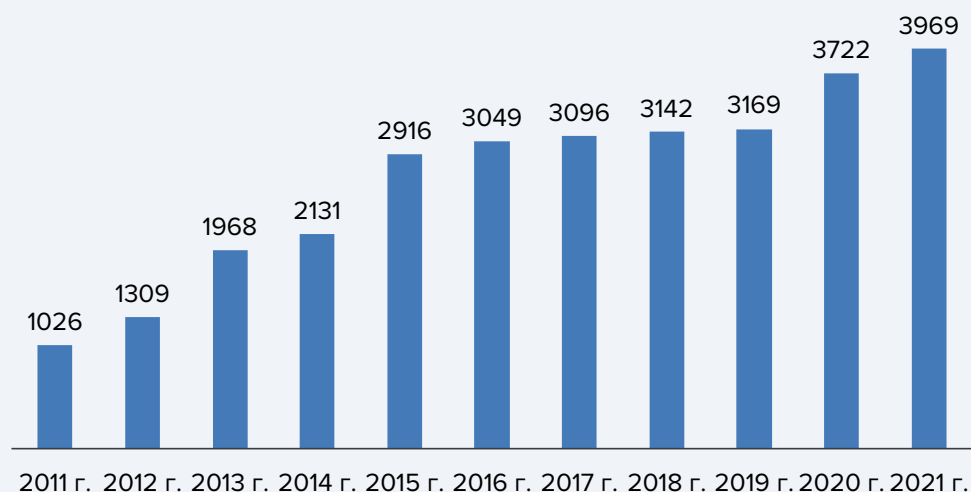


Рис. 2. Динамика численности пациентов в регистре с 2011 по 2021 годы*

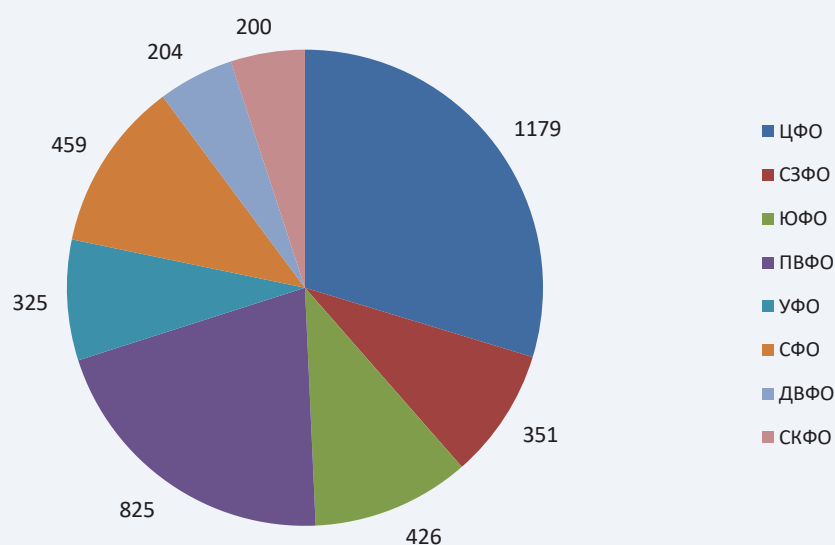


Рис. 3. Доля пациентов каждого федерального округа в общей численности пациентов РФ.



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 больным муковисцидозом и их состояние здоровья за 2011–2021 гг.

Показатель	2011	2019	2020	2021
Общее число	1026	3169	3722	3969
Статус больных				
живы, п	1 011	3117	2567	3563
умерли, п	1	52	32	46
Не наблюдались в текущем году	-	-	1123	360
Исключены из регистра, п	-	22	4	8
Возраст, годы				
M ± SD	11,5 ± 8,9	13,2 ± 9,8	13,7 ± 9,7	14,0 ± 9,8
Me (25th – 75th pctI)		10,8 (5,7-18,3)	11,4 (6,3-18,7)	11,9 (6,7-19,0)
Me (IQR)	9,5(14,0)	10,8 (12,5)	11,4 (12,4)	11,9 (12,4)
Доля пациентов в возрасте ≥ 18 лет, %	25,0	25,5	26,5	27,4
Возраст установления диагноза, годы				
M ± SD	3,3 ± 5,5	3,2 ± 6,4	3,6 ± 6,1	3,1 ± 6,2
Me (25th – 75th pctI)		0,4 (0,1-3,0)	0,4 (0,1-2,9)	0,4 (0,1-2,8)
Me (IQR)	1,0 (4,0)	0,4 (2,9)	0,4 (2,8))	0,4 (2,7)
Мекониевый илеус				
всего, %	5,4	8,7	8,9	9,2
хирургическое пособие, %	4,8	7,6	7,9	8,0
консервативная терапия, %	0,6	1,1	1,0	1,2
в отчетном году, %	8,7	15,2	15,7	12,7
хирургическое пособие, %	8,7	13,7	14,9	9,5
консервативная терапия, %	0	1,5	0,8	3,2
Диагноз по неонатальному скринингу				
всего, %	28,8	49,7	52,3	53,5
в отчетном году, %	78,3	64,9	80,2	65,8
Генетическое исследование				
охват, %	91,8	95,6	93,0	93,6
доля выявленных генетических вариантов, %	80,0	90,0	89,9	90,5
– два выявленных генетических варианта, %	69,1	83,5	83,3	84,2
– один выявленный генетический вариант, %	21,4	13,3	13,3	12,7
– оба генетических варианта не выявлены, %	9,5	3,2	3,5	3,2
F508del / F508del, %	32,1	30,0	30,0	28,2
F508del / неF508del, %	41,2	46,2	45,2	45,4
неF508del / неF508del, %	26,7	23,7	24,8	24,9
Комплексный аллель, L467F; F508del	-	-	-	1,5
F508del, аллельная частота, %	52,79	53,14	52,6	51,5
CFTRdele2,3, аллельная частота, %	6,32	6,18	6,2	6,1
E92K, аллельная частота, %	2,65	3,11	3,3	3,5
Микробиологическое исследование				
Staphylococcus aureus, %	58,4	61,5	63,1	63,1
MRSA, %	-	4,1	3,1	4,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
– хроническое инфицирование, %	32,3	34,3	34,1	33,6
– интермиттирующий высеv, %	15,1	15,8	16,9	15,4
<i>Burkholderia cepacia complex</i> , %	7,0	5,5	5,1	5,5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , %	3,4	5,9	5,3	4,3
<i>Achromobacter spp.</i> , %	-	6,6	7,6	7,6
НПГОФ, %	13,4	11,0	-	-
Легочный (нетуберкулезный) микобактериоз, %	1,6	1,0	1,7	1,2
<i>Haemophilus influenzae</i> , %	-	5,8	3,8	3,1
<i>Escherichia coli</i> , %	-	-	4,4	3,8
Респираторная функция				
ФЖЕЛ, %долж.	84,6 ± 30,1	84,6 ± 21,6	85,7 ± 22,1	86,6 ± 23,3
ОФV _L , %долж.	74,6 ± 29,4	77,6 ± 26,2	78,6 ± 26,5	79,2 ± 28,9
Нутритивный статус				
медиана перцентиля ИМТ среди детей	29,0 (55,6)	30,5 (49,5)	30,2 (52,0). 30,2	29,5 (51,0). 29,5
Me (25th – 75th pctI)		30,5 (10,6-59,9)	(10,7-62,2)	(9,9-61,0)
медиана ИМТ среди взрослых	18,8 (3,9)	19,1 (3,8)	19,1 (3,7)	19,3 (4,0)
Me (25th – 75th pctI)		19,1 (17,4-21,2)	19,1 (17,6-21,2)	19,3 (17,5-21,5)

Осложнения заболевания в отчетном году				
Аллергический бронхолегочный аспергиллез, %	1,3	2,3	2,5	2,2
Сахарный диабет с применением инсулина, %	3,2	3,3	3,2	4,2
Пневмоторакс, потребовавший дренирования, %	1,5	0,7	0,7	0,6
Цирроз печени				
– с портальной гипертензией / гиперспленизмом, %	4,2	4,9	4,0	3,9
– без портальной гипертензии / гиперспленизма, %	4,3	2,3	3,1	3,4
– о наличии гипертензии неизвестно, %	0,3	0,3	0,5	0,1
Поражение печени без цирроза, %	23,2	13,0	17,9	15,5
Легочное кровотечение, %	2,6	1,0	1,5	0,6
Остеопороз (низкая костная масса), %	14,5	6,4	5,2	6,4
Синусит с полипами, %	15,0	33,4	31,8	36,7
Синусит без полипов, %	-	-	28,0	31,0
Электролитные расстройства, %	4,0	3,2	3,1	3,7
Наличие онкологического заболевания, %	0,4	0,2	0,1	0,1
Амилоидоз, %	0,2	0,1	1,0	0,8
Синдром дистальной интестинальной обструкции, %	-	1,7	2,3	2,2
Терапия в отчетном году				
Гипертонический раствор натрия хлорида, %	8,7	71,5	72,7	70,7
Антибиотики ингаляционные, %	41,3	46,7	45,7	45,0
Антибиотики внутривенные, %	70,9	33,2	32,3	36,4
Антибиотики пероральные, %	69,1	55,0	57,4	61,4
Бронходилататоры, %	63,0	50,5	45,5	47,5
Стероиды ингаляционные, %	26,8	14,6	10,3	11,3
Стероиды системные, %	8,3	3,4	3,6	3,4
Дорназа альфа, %	93,4	95,8	95,2	95,1
Азитромицин в субингибирующей дозе, %	34,7	30,6	26,5	25,9
Урсодезоксихолевая кислота, %	93,2	87,9	88,1	86,4
Панкреатические ферменты, %	94,2	90,8	93,3	89,8
Жирорастворимые витамины, %	88,1	88,3	91,2	84,2
Кинезитерапия, %	79,9	79,4	81,6	73,1
Кислородотерапия, %	6,2	4,5	4,4	5,2
Ингибиторы протонной помпы, %	-	20,3	23,5	21,2
Ингаляционный маннитол, %	-	3,2	3,9	5,8
Трансплантация за отчетный год				
– легких, п	1	7	5	3
– печени, п	0	2	2	4
– почек, п	0	0	0	0
Смерть				
Число умерших	15	52	32	46
M ± SD, годы	15,9 ± 12,7	22,5 ± 12,2	17,3 ± 10,7	23,7 ± 10,3
Me (25th – 75th pctl)		22,4 (14,9-28,5)	15,5 (11,6-24,3)	25,8 (18,3-30,9)
Me (IQR), годы	17,4 (25,0)	22,4 (13,8)	15,5 (13,1)	25,8 (12,8)
Причины смерти				
– бронхолегочная, п	13	39	31	39
– водно-электролитные расстройства, п	1	-	-	-
– поражение печени, п	-	3	1	1
– несчастный случай, п	-	-	-	-
– связанная с трансплантацией	-	3	-	-
– острая почечная недостаточность, п	-	-	-	1
– онкология, п	-	-	-	-
– не связана с муковисцидозом	-	2	-	-
– другая, п	-	2	-	-
– причина смерти неизвестна, п	1	3	-	5

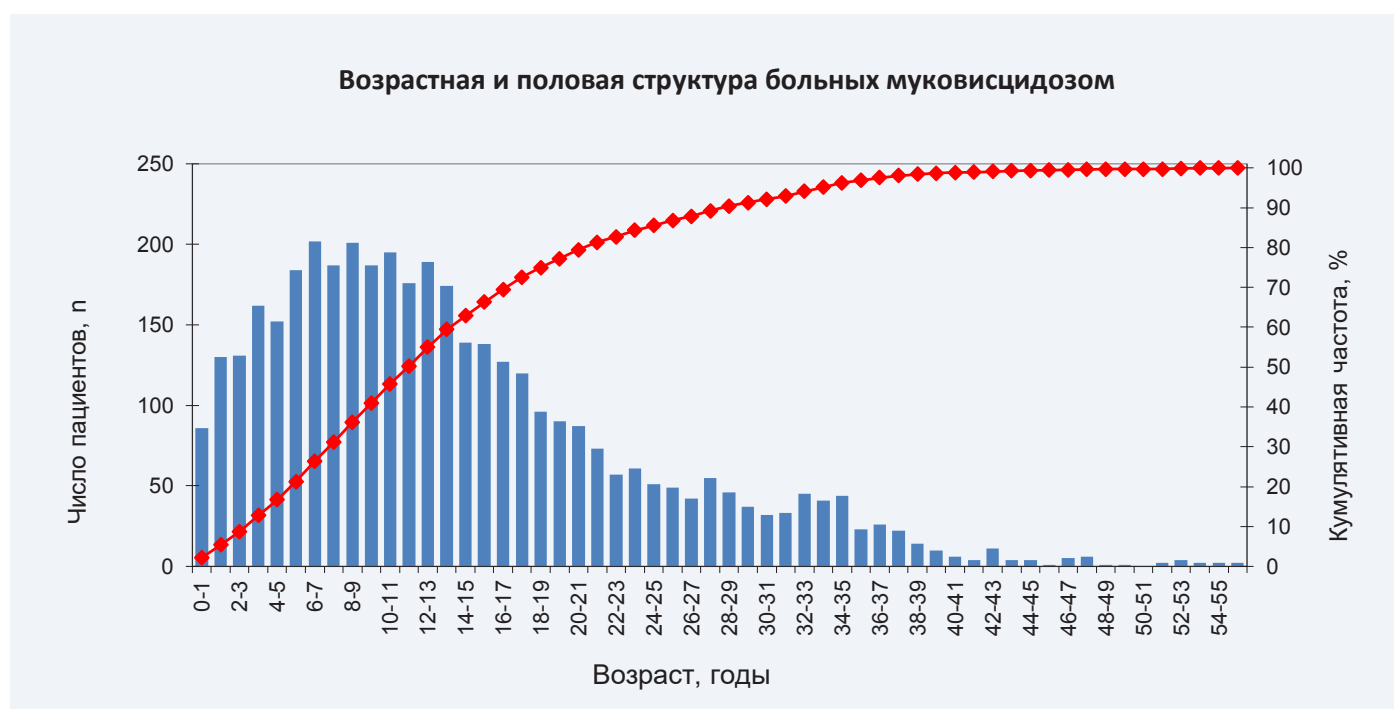


Рис. 5. Гистограмма возраста больных. Ось абсцисс – возраст, годы, ординат – число, N

Распределение пациентов с муковисцидозом в зависимости от возраста представлено на рис. 5. Средний возраст больных в 2021 году составил $14,0 \pm 9,8$ лет, медиана возраста – 11,9 (6,7-19,0) лет. Самый старший пациент в отчетном 2021 году наблюдался в Санкт-Петербурге. Его возраст – 64,1 лет, возраст самого младшего – 0,06 года. Доля взрослых пациентов (≥ 18 лет) – 27,4%. Среди пациентов с МВ незначительно преобладали мужчины и составили – 51,8%, женщины – 48,2%.

Возрастная и половая структура пациентов с муковисцидозом

Половой состав в зависимости от возраста представлен на рис. 6.
Средний возраст и медиана возраста пациентов в регионах представлены в табл. 3.

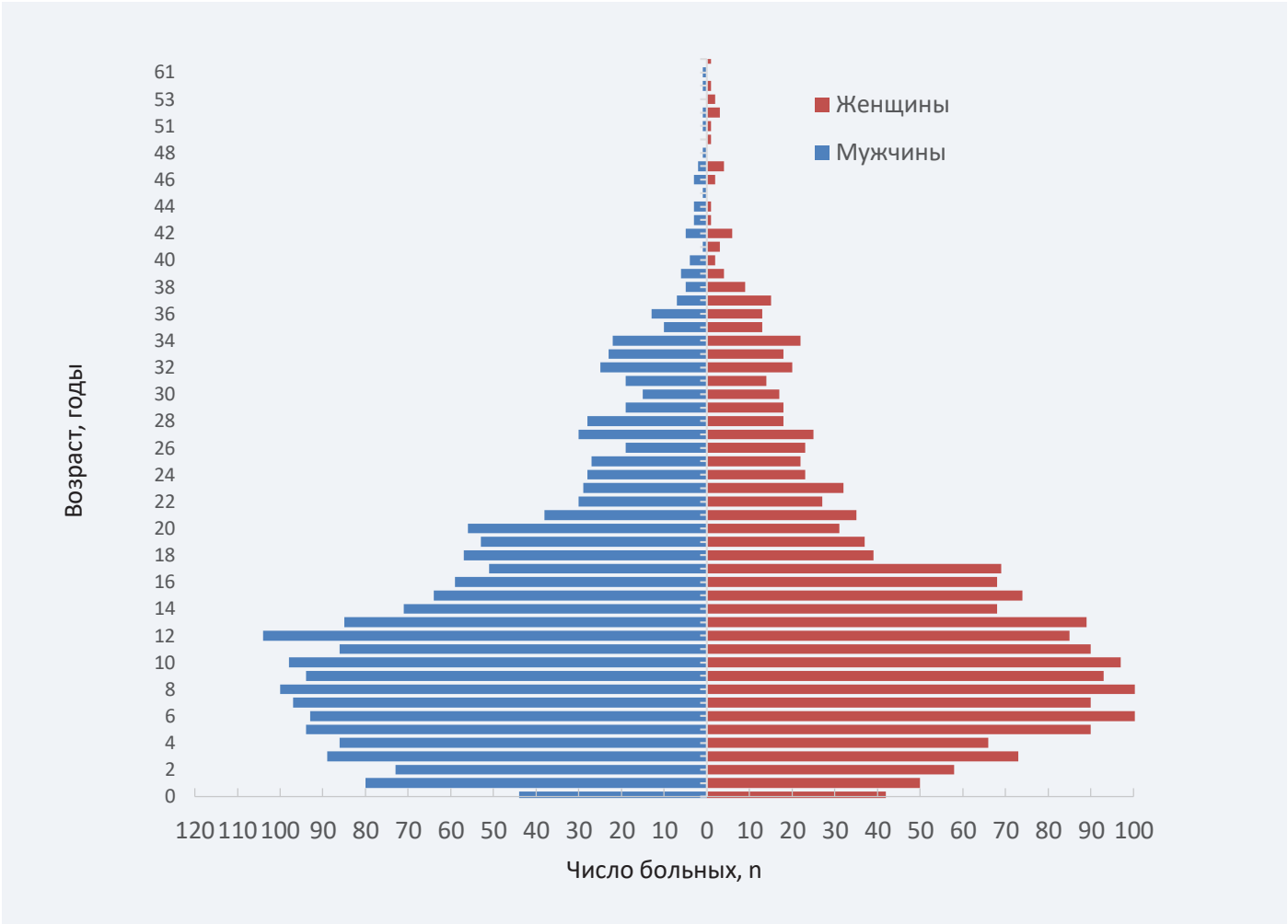


Рис. 6. Половой состав пациентов в зависимости от возраста

Таблица 3. Средний возраст и медиана возраста пациентов в регионах.

Округ	M ± SD, годы	Me, годы	IQR	25th percentile	75th percentile
Центральный ФО	15,0 ± 10,5	12,6	13,8 _ы	7,1	20,9
Северо-Западный ФО	13,3 ± 10,1	10,8	12,3	5,8	18,1
Южный ФО	13,9 ± 9,2	12,3	10,6	7,2	17,8
Приволжский ФО	14,9 ± 9,8	13,1	13,4	7,3	20,6
Уральский ФО	13,0 ± 8,7	11,2	11,6	6,3	17,8
Сибирский ФО	13,1 ± 9,3	10,9	9,9	6,8	16,7
Дальневосточный ФО	13,7 ± 9,1	12,6	12,1	6,8	18,9
Северо-Кавказский ФО	10,4 ± 8,3	8,7	9,8	4,1	13,9
г. Москва	16,8 ± 11,3	13,3	15,2	8,4	23,6
г. Санкт-Петербург	13,8 ± 11,6	9,9	14,0	4,9	18,9

Примечание: IQR – межквартильный размах

Диагностика муковисцидоза

Гистограмма возраста установления диагноза в общем по группе отражена на рис. 7. Средний возраст постановки диагноза составил $3,1 \pm 6,2$ лет, медиана возраста установления диагноза – 0,4 (0,1–2,8) лет. В возрасте после 18 лет заболевание диагностировалось у 3,3% от общего числа больных и у 12,1% от числа взрослых. Минимальный возраст установления диагноза – при рождении, максимальный – в 59,5 лет.

По неонатальному скринингу диагноз был установлен 53,5% пациентам.

На рис. 8 представлена динамика доли пациентов, диагноз которым был установлен по неонатальному скринингу в 2011–2021 гг.

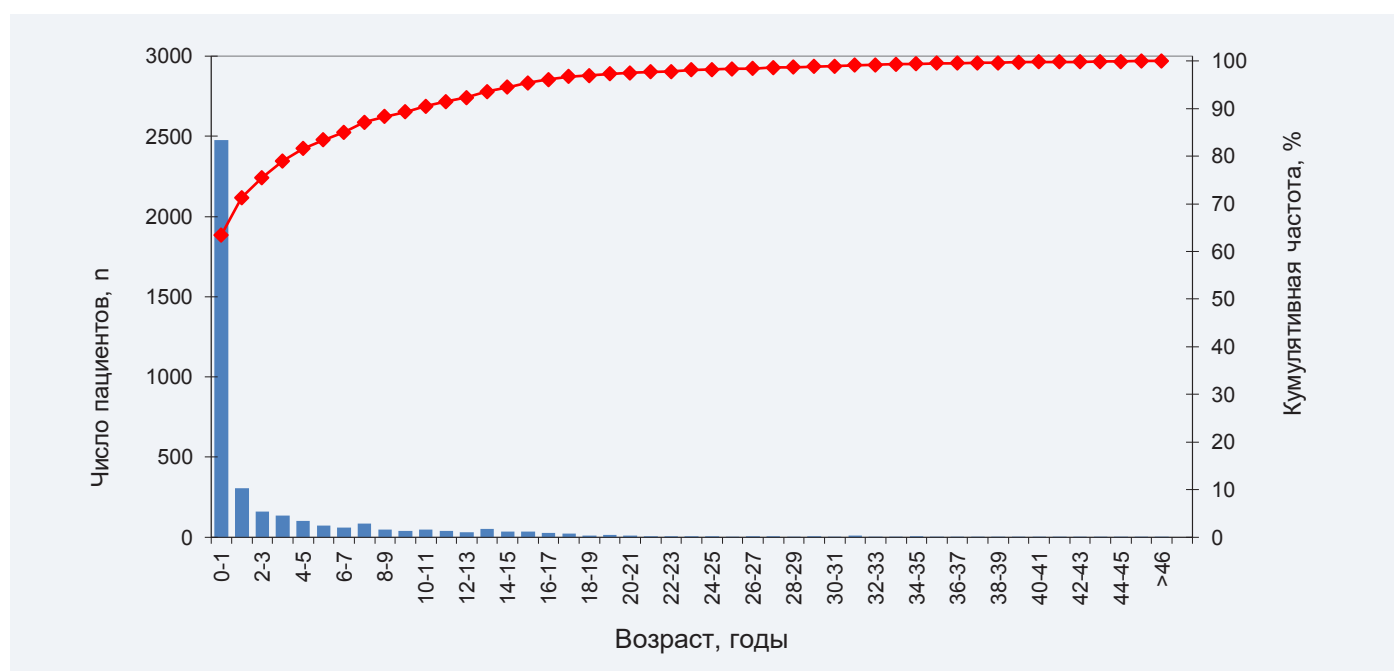


Рис. 7. Гистограмма возраста установления диагноза в различных возрастных группах

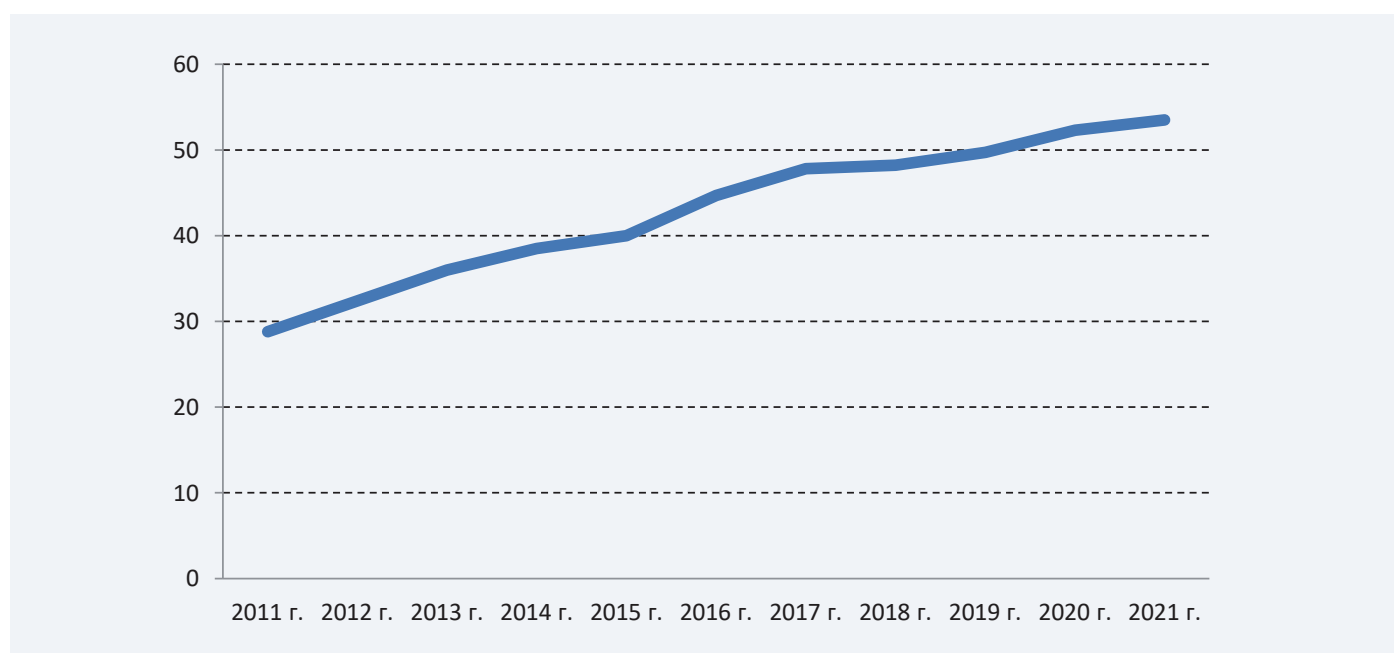


Рис. 8. Доля пациентов с установленным диагнозом по неонатальному скринингу в общей популяции пациентов с муковисцидозом за 2011–2021 гг.



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. 9 представлена доля больных, 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	3,5 ± 7,0	0,4	3,3	0,1	3,4
Северо-Западный ФО	3,1 ± 6,9	0,3	1,7	0,1	1,8
Южный ФО	2,8 ± 5,1	0,5	2,8	0,2	3,0
Приволжский ФО	3,4 ± 6,1	0,5	3,3	0,2	3,5
Уральский ФО	2,4 ± 4,4	0,4	2,1	0,1	2,1
Сибирский ФО	2,5 ± 5,7	0,2	1,6	0,1	1,6
Дальневосточный ФО	2,8 ± 5,3	0,4	2,6	0,1	2,6
Северо-Кавказский ФО	2,5 ± 5,6	0,4	1,1	0,2	1,2
г. Москва	4,3 ± 8,5	0,4	4,3	0,1	4,3
г. Санкт-Петербург	4,0 ± 8,8	0,2	1,4	0,1	1,5

Примечание: IQR – межквартильный размах

Диагностика в 2021 году

За отчетный год диагноз муковисцидоза впервые установлен 158 пациентам (средний возраст составил $4,0 \pm 6,8$ лет, медиана возраста – 0,9 (1,9) лет): 151 пациенту до 18 лет и 7 пациентам старше 18 лет. По неонатальному скринингу диагноз был установлен 104 пациентам, что составило 65,8% от всех выявленных случаев муковисцидоза за отчетный год.

Мекониевый илеус был диагностирован при рождении у 359 наблюдаемых больных, 313 из них потребовалось хирургическое пособие. Доля больных с мекониевым илеусом в регионах отражена на рис. 10.

Мекониевый илеус был диагностирован у 20 пациентов (12,7% от числа установленных диагнозов), 15 больным потребовалось хирургическое пособие. Минимальный возраст установления диагноза в отчетном году – при рождении, максимальный – в 37,0 лет. Гистограмма возраста установления диагноза в отчетном году отражена на рис. 11.

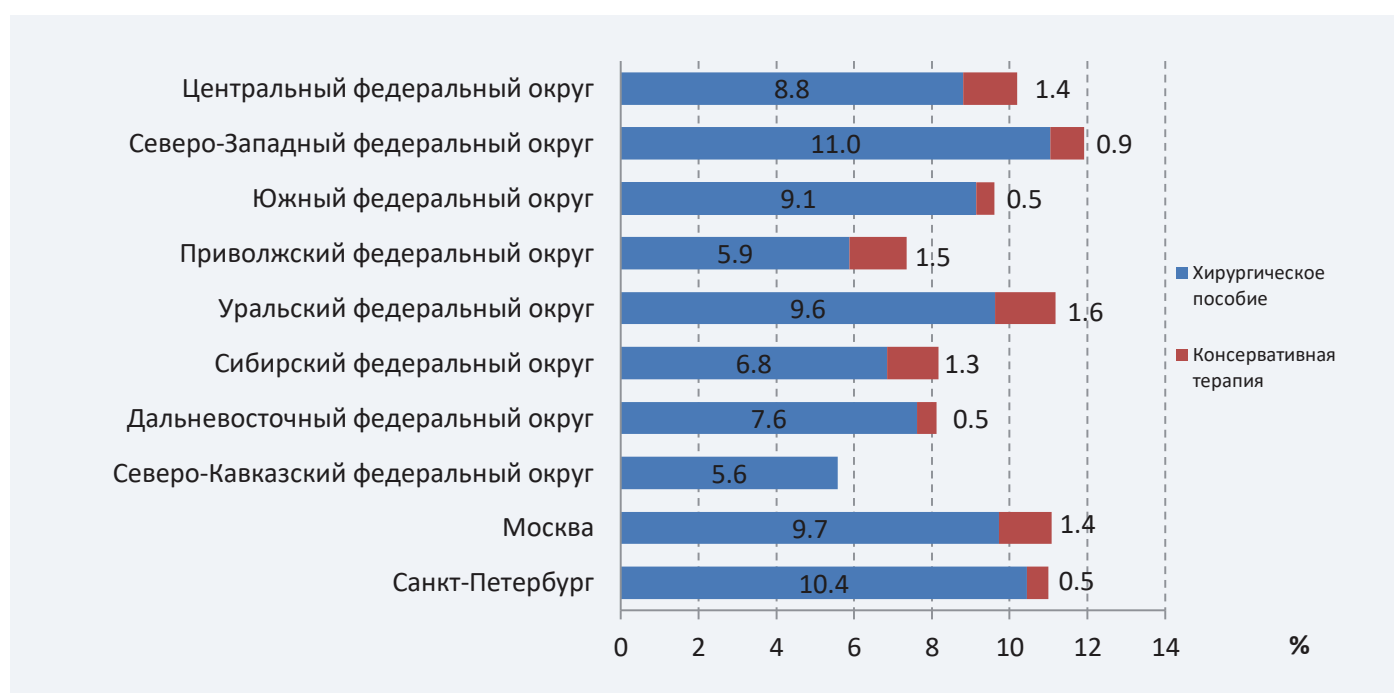


Рис. 10. Доля пациентов с мекониевым илеусом.

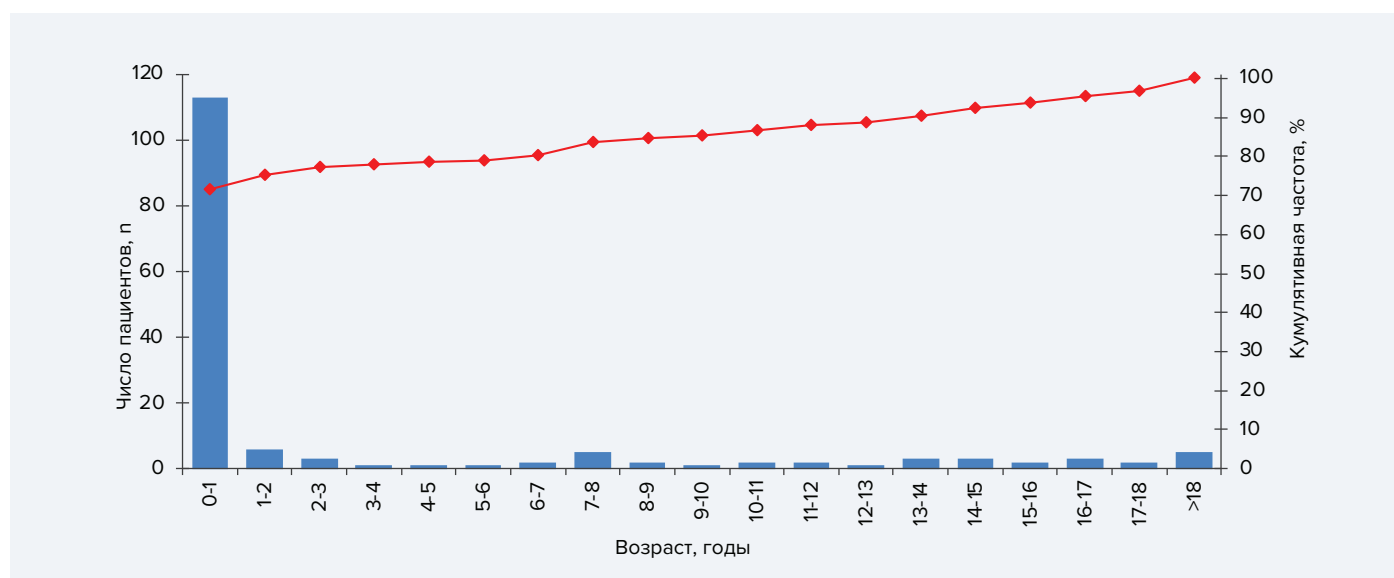


Рис. 11. Гистограмма возраста установления диагноза в 2021 году

Потовый тест

На рис. 12 представлено соотношение типа потового теста, а в табл. 5 и табл. 6 различия между детьми и взрослыми. Среди заполненных данных у 6,0% пациентов в регистре не зафиксировано ни одного положительного потового теста, у 38,7% больных отмечен хотя бы один положительный потовый тест, у 55,3% – 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.

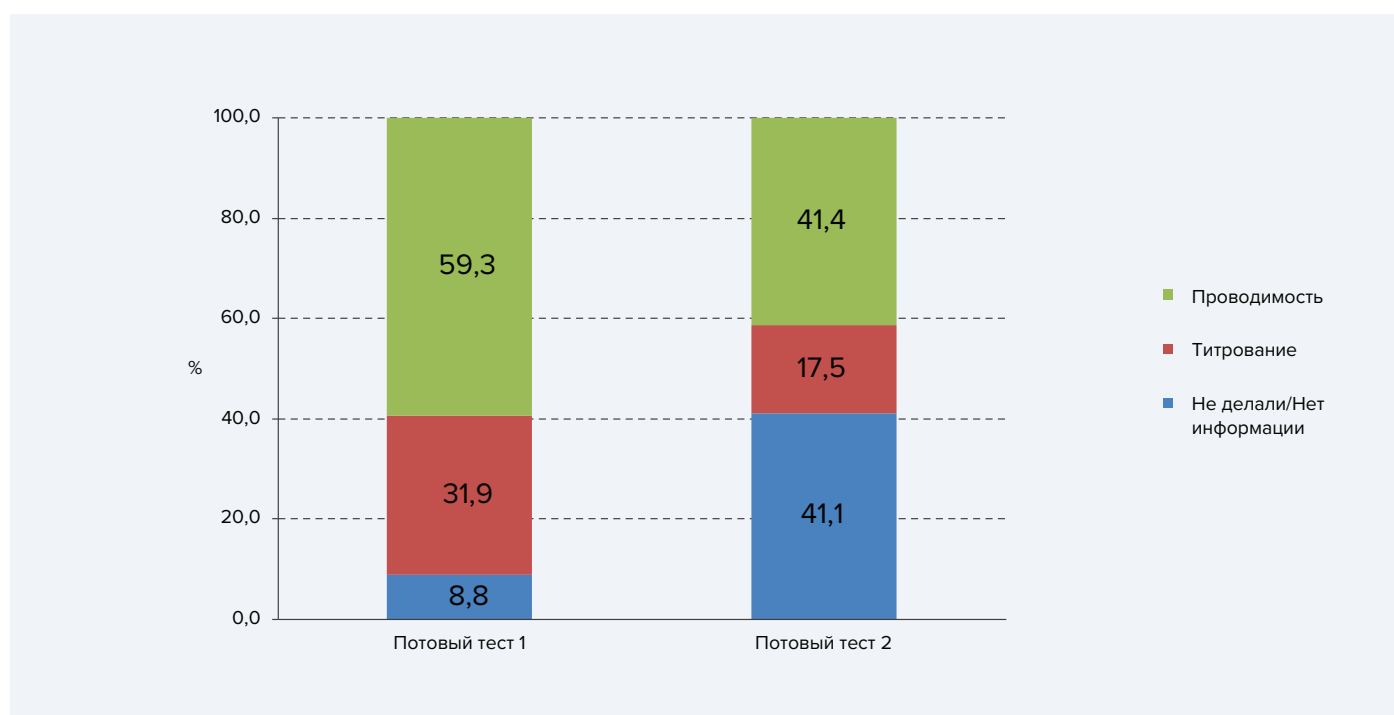


Рис. 12. Характеристика потового теста 1 и 2

Таблица 5. Характеристика по проведению потового теста 1 у детей и взрослых.

Группа	Нет информации/Не делали, n (%)	Титрование, n (%)	Проводимость, n (%)
Дети	205 (7,1)	657 (22,8)	2018 (70,1)
Взрослые	146 (13,4)	608 (55,8)	335 (30,8)

Таблица 6. Характеристика по проведению потового теста 2 у детей и взрослых.

Группа	Нет информации/Не делали, n (%)	Титрование, n (%)	Проводимость, n (%)
Дети	1076 (37,4)	437 (15,2)	1367 (47,5)
Взрослые	556 (51,1)	256 (23,5)	277 (25,4)

Таблица 7. Соотношение положительных потовых тестов у детей и взрослых.

Группа	Ни одного положительного теста, n (%)	Один потовый тест положительный, n (%)	Два потовых теста положительны, n (%)
Дети	147 (5,5)	964 (36,0)	1564 (58,5)
Взрослые	70 (7,4)	438 (46,4)	435 (46,1)

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

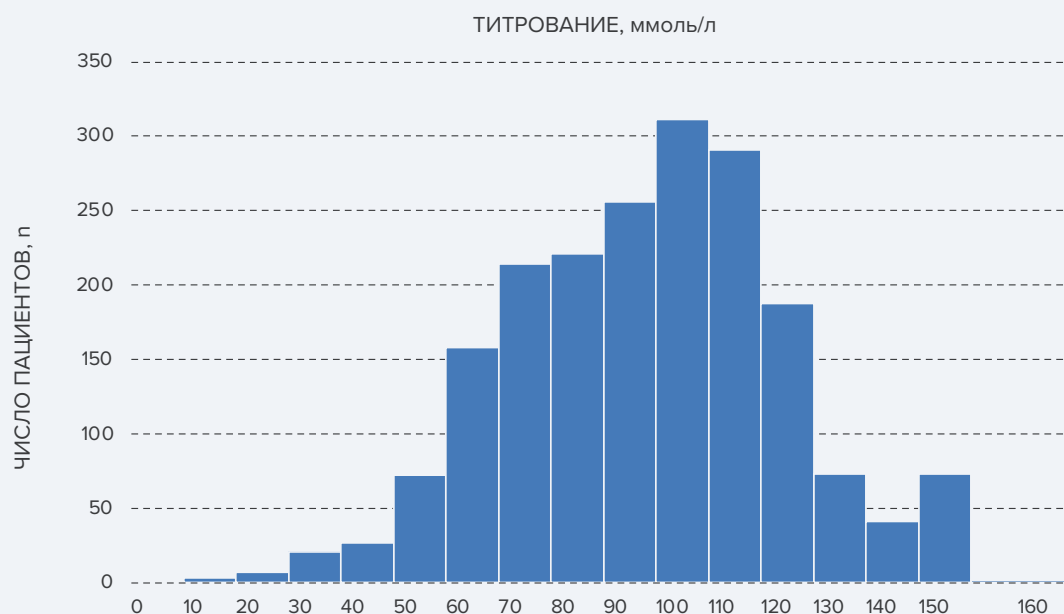


Рис. 13. Показатели потового теста, проведенного титрованием.

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

Средние показатели потового теста 1 методом титрования составили $101,2 \pm 24,8$ ммоль/л, медиана 104,0 (31,0) ммоль/л, у детей – $102,3 \pm 24,6$ ммоль/л, медиана 106,0 (29,2) ммоль/л, у взрослых – $100,0 \pm 24,9$ ммоль/л, медиана 102,0 (32,0) ммоль/л.

Средние показатели потового теста 2 методом титрования составили $104,5 \pm 24,1$ ммоль/л, медиана 106,0 (31,0) ммоль/л, у детей – $104,5 \pm 24,7$ ммоль/л, медиана 106,0 (30,0) ммоль/л, у взрослых – $104,5 \pm 23,2$ ммоль/л, медиана 106,0 (32,0) ммоль/л.

Таблица 8. Структура значений потового теста, проведенного титрованием.

Значение, ммоль/л	Число пациентов, n	Доля пациентов, %
0-10	0	0,00
10-20	3	0,15
20-30	7	0,36
30-40	21	1,07
40-50	27	1,38
50-60	72	3,68
60-70	158	8,07
70-80	214	10,93
80-90	221	11,29
90-100	256	13,07
100-110	311	15,88
110-120	291	14,86
120-130	188	9,60
130-140	73	3,73
140-150	41	2,09
150-160	73	3,73
160-170	2	0,10



Рис. 14. Показатели потового теста, проведенного методом проводимости.

Таблица 9. Структура значений потового теста, проведенного методом проводимости.

Значение, ммоль/л	Число пациентов, n	Доля пациентов, %
0-10	0	0,00
10-20	1	0,03
20-30	6	0,15
30-40	28	0,70
40-50	35	0,88
50-60	64	1,60
60-70	123	3,08
70-80	168	4,20
80-90	319	7,98
90-100	448	11,21
100-110	767	19,19
110-120	975	24,39
120-130	654	16,36
130-140	263	6,58
140-150	82	2,05
150-160	38	0,95
160-170	26	0,65

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

Средние показатели потового теста 1 методом проводимости составили $104,2 \pm 23,1$ ммоль/л, медиана 108,0 (30,0) ммоль/л, у детей – $103,8 \pm 23,3$ ммоль/л, медиана 107,0 (29,0) ммоль/л, у взрослых – $106,9 \pm 21,6$ ммоль/л, медиана 110,0 (24,8) ммоль/л.

Средние показатели потового теста 2 методом проводимости составили $105,0 \pm 22,1$ ммоль/л, медиана 108,0 (27,0) ммоль/л, у детей – $104,4 \pm 22,4$ ммоль/л, медиана 107,0 (27,0) ммоль/л, у взрослых – $107,3 \pm 20,4$ ммоль/л, медиана 110,0 (27,0) ммоль/л.

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 7 апреля 2023 года на веб-сайте международного проекта CFTR2 (<https://cftr2.org>) представлен 719 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».

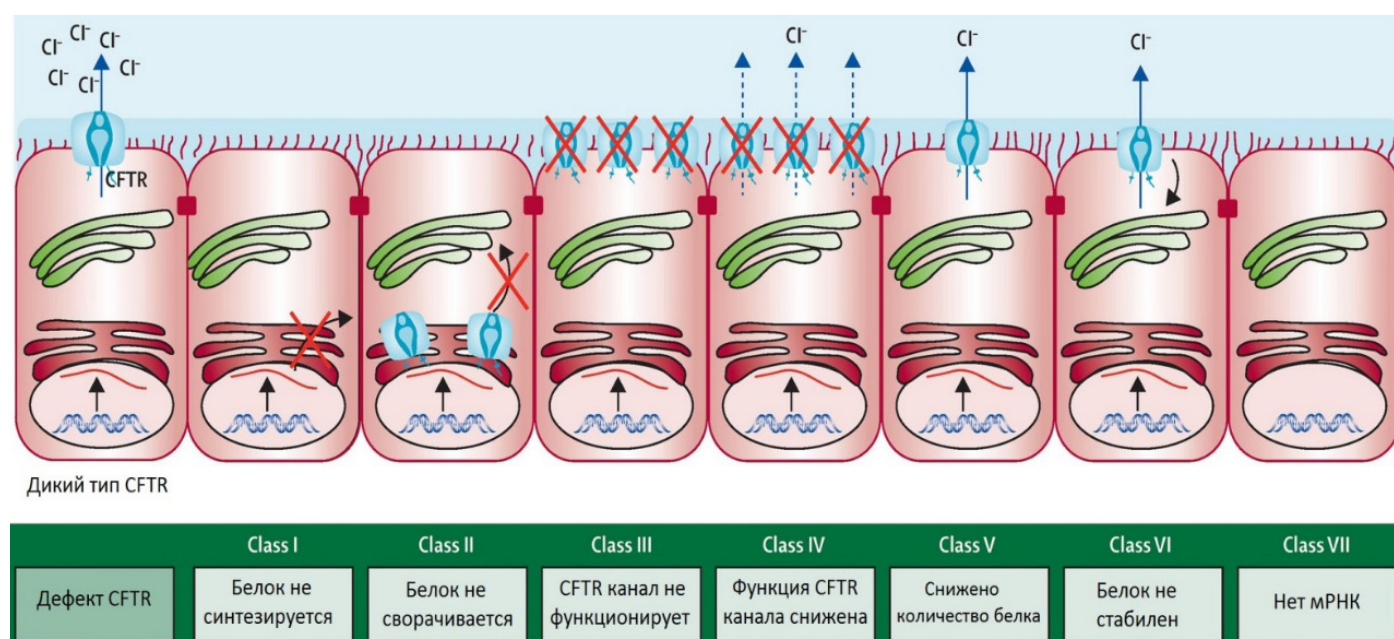


Рис. 15. Распределение патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* (мутаций) CFTR по классам (рисунок заимствован De Boeck, K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. Acta Paediatr. 2020; 109: 893–899. <https://doi.org/10.1111/apa.15155>; Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. Front. Pharmacol. 2016; 7: 275. DOI: 10.3389/fphar.2016.00275. 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 93,6% больным. Детям данное исследование было проведено в 94,4%, взрослым – в 91,3% случаев.

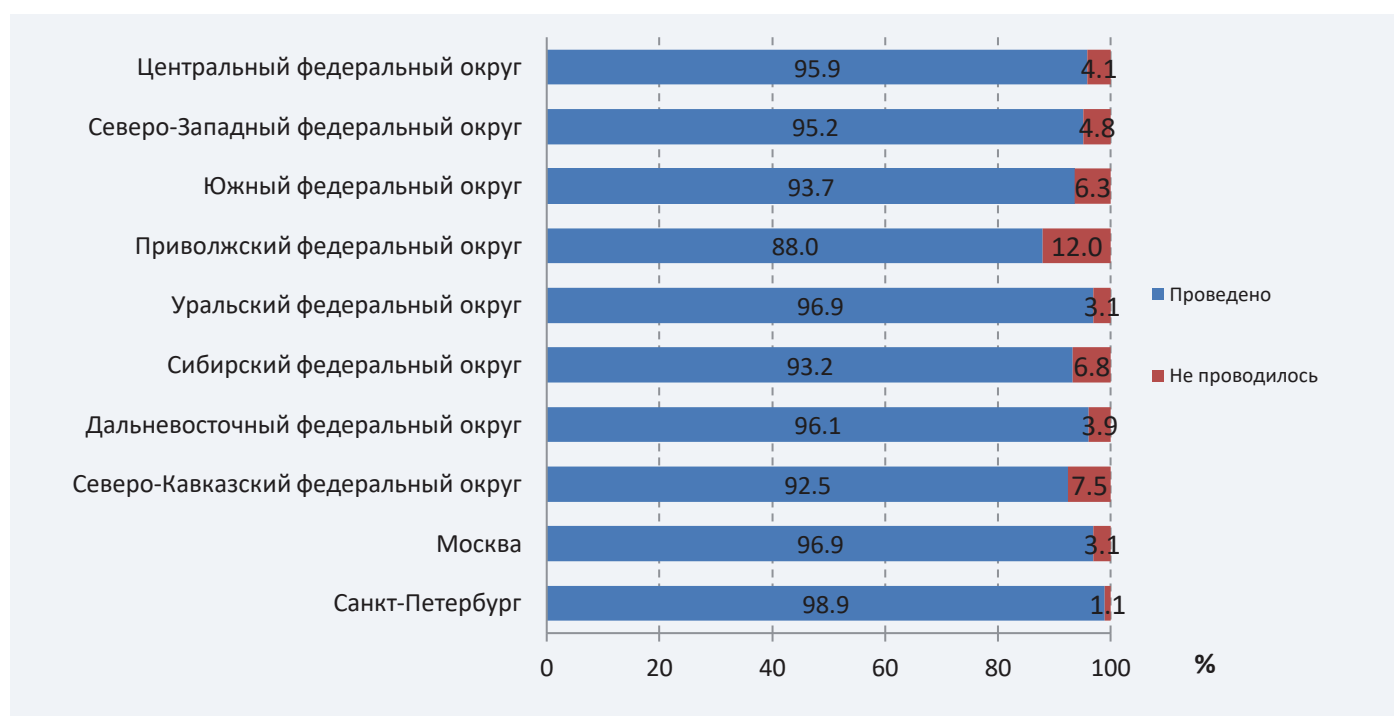


Рис. 16. Охват генетическим исследованием пациентов с муковисцидозом.

Охват генетическим исследованием в регионах представлен на рис. 16.

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

Общая суммарная частота идентифицированных аллелей составила 90,5%. У детей идентифицировано 91,5% аллелей, у взрослых – 90,2%.

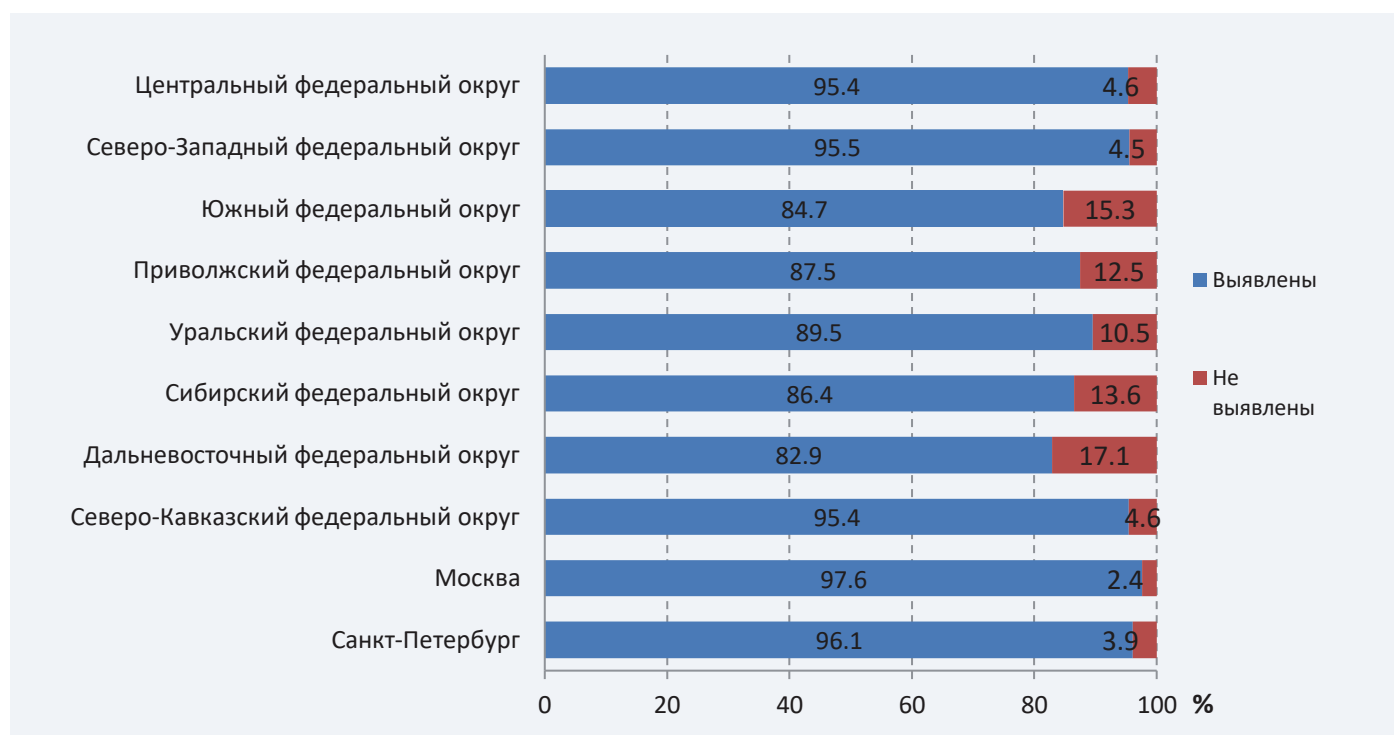


Рис. 17. Доля выявленных генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR*.

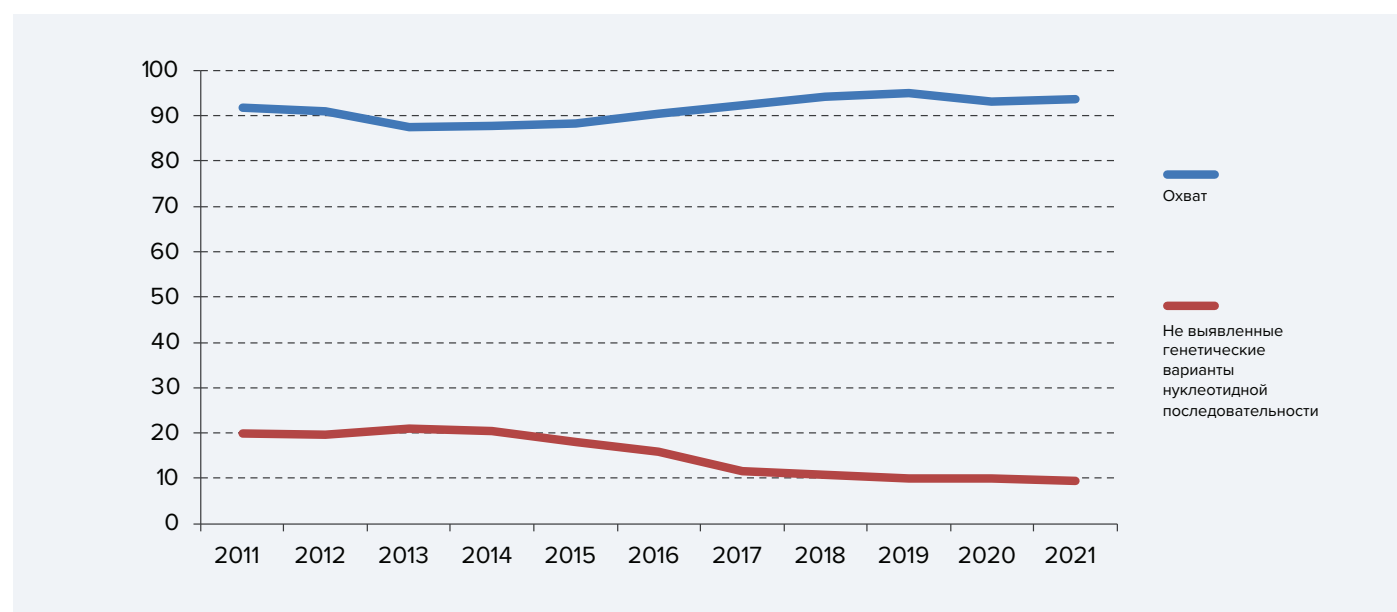


Рис. 18. Динамика охвата генетическим исследованием и доли не выявленных генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в 2011–2021 гг.

Динамика охвата генетическим исследованием и доли не выявленных генетических вариантов гена *CFTR* в 2011–2021 гг. представлена на рис. 18.

Частота патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в стране в порядке убывания представлена в табл. 10. Всего выявлено 233 патогенных вариантов и 132 из них неоднократно. 47 генетических вариантов отсутствуют в международных базах CFTR — W1282R, 3272-16T>A, A96E, D579Y, G509R, E403D, G1047S, G480S, I175V, p.Asp993Ala, p.Gly509Val, p.Pro205Thr, p.Trp277X, Q493R, R153I, Y569H, -461A->G, -741T->G, c.1584+18672A>G, c.1761del, c.2312delA, c.264_268del, c.353delC, c.3615_3625del, c.3717+1219C>A, c.37dupT, c.3873+4485A>T, c.3983T>A, c.546T>A, c.743+2T>A, C590Y, D572N, F1286S, G1249E, G314R, G509D;E217G, I506T, L1093P, L159S, L233F, L568F, p.Asn505His, p.Glu1433Gly, p.Lys1468Asn, p.Phe1078Ile, T604I, V392G. Все варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR* представлены в Приложении 2.

Примечание: * – комплексный аллель L467F; F508del

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

1. Petrova NV, Kashirskaya NY, Krasovskiy SA, et al. Clinical Presentation of the c.3844T>C (p.Trp1282Arg, W1282R) Variant in Russian Cystic Fibrosis Patients. *Genes (Basel)*. 2020;11(10):1137. Published 2020 Sep 27. doi:10.3390/genes11101137
2. Kondratyeva, E.; Bukharova, T.; Efremova, A.; Melyanovskaya, Y.; Bulatenko, N.; Davydenko, K.; Filatova, A.; Skoblov, M.; Krasovsky, S.; Petrova, N.; Polyakov, A.; Adyan, T.; Amelina, E.; Shadrina, V.; Zhekaite, E.; Zodbinova, A.; Chernyak, A.; Zinchenko, R.; Kutsev, S.; Goldshtein, D. Health Characteristics of Patients with Cystic Fibrosis whose Genotype Includes a Variant of the Nucleotide Sequence c.3140-16T>A and Functional Analysis of this Variant. *Genes* 2021, 12, 837. <https://doi.org/10.3390/genes12060837>

Таблица 10. 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	51,55
2	CFTRdele2,3	c.54-5940_273+10250del21kb	p.(Ser18Argfs*16)	notfound	6,11
3	E92K	c.274G>A	p.(Glu92Lys)	rs121908751	3,46
4	1677delTA	c.1545_1546delTA	p.(Tyr515*)	rs121908776	2,25
5	3849+10kbC->T	c.3718-2477C>T	No protein name	rs75039782	2,22
6	2143delT	c.2012delT	p.(Leu671*)	rs121908812	1,98
7	2184insA	c.2052_2053insA (c.2052dupA)	p.(Gln685Thrfs*4)	rs121908786	1,94
8	W1282X	c.3846G>A	p.(Trp1282*)	rs77010898	1,72
9	L138ins	c.413_415dupTAC	p.(Leu138dup)	rs397508679	1,64
10	N1303K	c.3909C>G	p.(Asn1303Lys)	rs80034486	1,52
11	G542X	c.1624G>T	p.(Gly542*)	rs113993959	1,49
12	394delTT	c.262_263delTT	p.(Leu88Ilefs*22)	rs121908769	0,85
13	L467F;F508del#	c.[1399C>T;1521_1523delCTT]	p.[Leu467Phe;Phe508del]	notfound	0,74
14	R334W	c.1000C>T	p.(Arg334Trp)	rs121909011	0,70
15	W1282R ¹	c.3844T>C	p.(Trp1282Arg)	rs121908805	0,65
16	3821delT	c.3691delT	p.(Ser1231Profs*4)	rs397508616	0,57
17	S466X(TGA);R1070Q##	c.[1397C>G;3209G>A]	p.(Ser466*;Arg1070Gln)	rs121908783	0,51
18	S1196X	c.3587C>G	p.(Ser1196*)	rs121908763	0,43
19	1367del5	c.1545_1546delTA	p.(Tyr515*)	rs397508184	0,42
20	R1066C	c.3196C>T	p.(Arg1066Cys)	rs78194216	0,40
21	2789+5G>A	c.2657+5G>A	No protein name	rs80224560	0,39
22	3272-16T>A ²	c.3140-16T>A	No protein name	rs767232138	0,32
23	W1310X	c.3929G>A	p.(Trp1310*)	notfound	0,31
24	3944delIGT	c.3816_3817delIGT	p.(Ser1273Leufs*28)	rs397508612	0,28
25	712-1G->T	c.580-1G>T	No protein name	rs121908793	0,24
26	621+1G->T	c.489+1G>T	No protein name	rs78756941	0,19
27	S466X	c.1397C>G	p.(Ser466*)	rs397508630	0,18
28	R553X	c.1657C>T	p.(Arg553*)	rs74597325	0,18
29	4015delA	c.3883delA	p.(Ile1295Phefs*33)	rs397508658	0,18
30	L1335P	c.4004T>C	p.(Leu1335Pro)	rs374946172	0,16
31	R785X	c.2353C>T	p.(Arg785*)	rs74767530	0,16
32	R1162X	c.3484C>T	p.(Arg1162*)	rs121908748	0,15
33	1898+1G->C	c.1766+1G>C	No protein name	notfound	0,12
34	CFTRdup7-11(6b-10*)	c.(743+1_744-1)_(1584+1_1585-1)dup	No protein name	rs121908748	0,12
35	1898+1G->A	c.1766+1G>A	No protein name	rs144781064	0,12
36	R347P	c.1040G>C	p.(Arg347Pro)	rs77932196	0,12
37	3849G->A	c.3717G>A	No protein name	rs397508573	0,12
38	S1159F	c.3476C>T	p.(Ser1159Phe)	rs75961395	0,12
39	D1152H	c.3454G>C	p.(Asp1152His)	rs75961395	0,12
40	3667ins4	c.3535_3536insTCAA (c.3532_3535dupTCAA)	p.(Thr1179Ilefs*17)	rs387906378	0,11
41	G85E	c.254G>A	p.(Gly85Glu)	notfound	0,11
42	2183AA->G	c.2051_2052delAAinsG	p.(Lys684Serfs*38)	notfound	0,11
43	S945L	c.2834C>T	p.(Ser945Leu)	notfound	0,11
44	c.1766+2T>C	c.1766+2T>C	No protein name	notfound	0,11

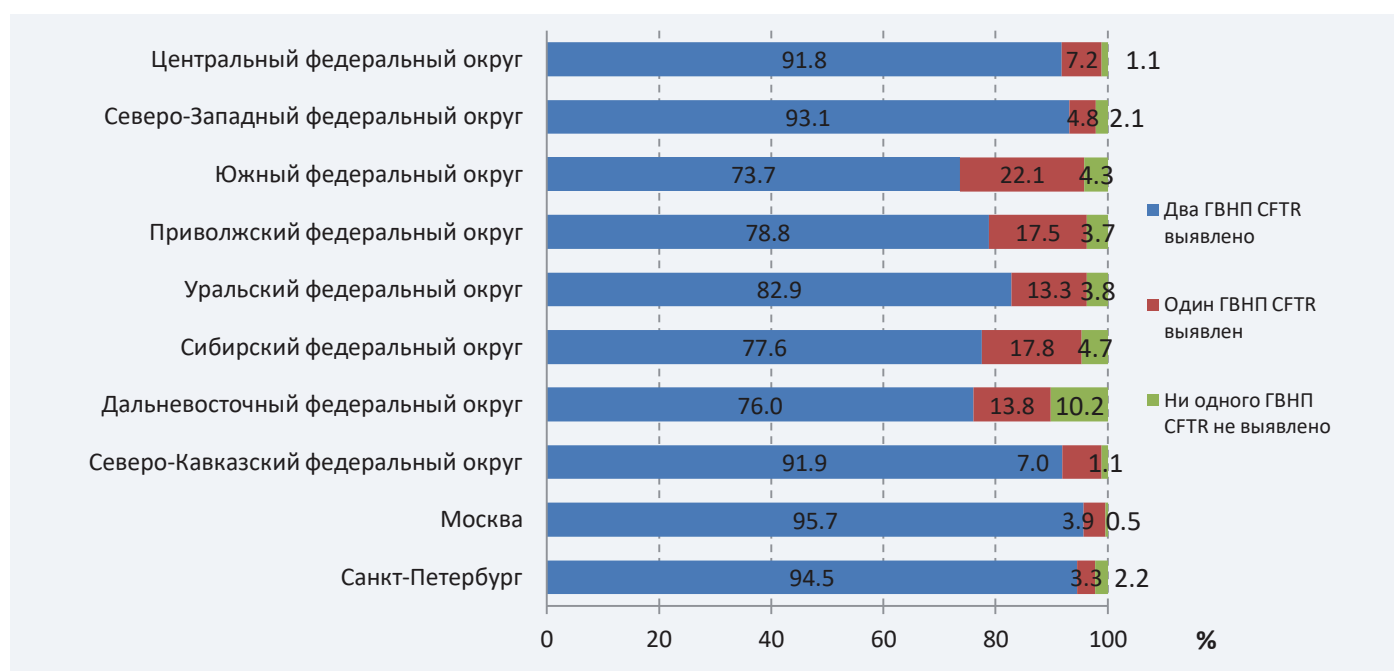


Рис. 19. Доля больных в зависимости от числа выявленных ГВНП CFTR в генотипе.

Два варианта нуклеотидной последовательности гена (ГВНП) *CFTR* определены у 84,2% от числа больных, которым проводилось генетическое исследование, один – у 12,7%, ни одного генетического варианта не удалось выявить у 3,2% пациентов.

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

Два генетических варианта нуклеотидной последовательности гена *CFTR* выявлены у 84,2% детей и 84,3% взрослых, один – у 13,6% и 10,0%, ни одного – у 2,2% и 5,7% детей и взрослых, соответственно.

В Центральном федеральном округе генетическое исследование проведено 95,9% больным (табл. 11). В 4,6% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 75,5% пациентов.

В Северо-Западном федеральном округе генетическое исследование проведено 95,2% больным (табл. 12). В 4,5% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 81,4% 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	52,1
2	CFTRdele2,3	7,8
3	2143delT	2,6
4	3849+10kbC->T	2,4
5	2184insA	2,2
6	N1303K	1,9
7	L138ins	1,9
8	E92K	1,8
9	G542X	1,8
10	W1282X	1,4
11	1677delTA	1,3

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	56,1
2	CFTRdele2,3	4,9
3	2184insA	3,0
4	2143delT	2,7
5	G542X	2,4
6	3849+10kbC->T	2,1
7	N1303K	1,8
8	W1282X	1,6
9	394delTT	1,3
10	L138ins	1,2
11	E92K	1,0
12	R334W	1,0

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	55,3
2	CFTRdele2,3	6,4
3	3849+10kbC->T	3,4
4	2184insA	2,1
5	2143delT	2,0
6	G542X	1,6
7	W1282X	1,6
8	1677delTA	1,5
9	L138ins	1,1
10	E92K	1,0

Таблица 14. Частота вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в Приволжском федеральном округе (представлены генетические варианты с частотой более 1,0%).

N	Генетический вариант гена <i>CFTR</i>	Частота, %
1	F508del	50,4
2	E92K	9,2
3	CFTRdele2,3	5,2
4	3849+10kbC->T	2,7
5	L138ins	2,3
6	2143delT	1,7
7	N1303K	1,7
8	L467F;F508del	1,4
9	394delTT	1,0

В Южном федеральном округе генетическое исследование проведено 93,7% больным (табл. 13). В 15,3% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Вариант F508del встречался у 76,7% больных.

В Приволжском федеральном округе генотипирование проведено 88,0% больным (табл. 14). В 12,5% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Вариант F508del встречался у 72,7% больных.

В Уральском федеральном округе генетическое обследование проведено 96,9% больным (табл. 15). В 10,5 % случаев мутантный аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 74,9% больных.

В Сибирском федеральном округе генетическое исследование проведено 93,2% больным (табл. 16). В 13,6% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Вариант F508del встречался у 78,3% больных.

Таблица 15. Частота вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в Уральском федеральном округе (представлены генетические варианты с частотой более 1,0%).

N	Генетический вариант гена <i>CFTR</i>	Частота, %
1	F508del	53,8
2	CFTRdele2,3	4,8
3	L138ins	2,9
4	E92K	2,5
5	2184insA	2,5
6	3849+10kbC->T	1,7
7	2143delT	1,7
8	1677delTA	1,6
9	L467F;F508del	1,3
10	394delTT	1,0
11	G542X	1,0
12	W1282R	1,0

Таблица 16. Частота вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в Сибирском федеральном округе (представлены генетические варианты с частотой более 1,0%).

N	Генетический вариант гена <i>CFTR</i>	Частота, %
1	F508del	55,4
2	CFTRdele2,3	6,4
3	E92K	2,7
4	2184insA	1,8
5	G542X	1,8
6	N1303K	1,5
7	3849+10kbC->T	1,4
8	2143delT	1,3
9	394delTT	1,2
10	R1066C	1,2
11	L138ins	1,1
12	W1282X	1,1

Таблица 17. Частота вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в Дальневосточном федеральном округе (представлены генетические варианты с частотой более 1,0%).

N	Генетический вариант гена <i>CFTR</i>	Частота, %
1	F508del	53,6
2	CFTRdele2,3	6,9
3	2184insA	2,0
4	2143delT	1,8
5	N1303K	1,5
6	W1282X	1,5
7	G542X	1,3
8	R334W	1,0

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 <i>CFTR</i>	Частота, %
1	1677delTA	28,4
2	F508del	21,4
3	W1282X	13,5
4	E92K	7,3
5	2184insA	2,4
6	CFTRdele2,3	1,6
7	S1159F	1,6
8	R1066C	1,4
9	A96E	1,4
10	N1303K	1,1
11	3849+10kbC->T	1,1
12	3821delT	1,1
13	S1196X	1,1

В Дальневосточном федеральном округе генотипирование проведено 96,1% больным (табл. 17). В 17,1% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 73,0% больных. В Северо-Кавказском федеральном округе генотипирование проведено 92,5% больным (табл. 18). В 4,6% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 32,4% больных. В Москве ДНК-диагностикой было охвачено 96,9% больных (табл. 19). В 2,4% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 71,4% пациентов. В Санкт-Петербурге генетическое исследование проведено 98,9% больным (табл. 20). В 3,9% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Вариант F508del встречался у 80,1% больных.

Таблица 19. Частота вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в Москве (представлены генетические варианты с частотой более 1,0%).

N	Генетический вариант гена <i>CFTR</i>	Частота, %
1	F508del	49,3
2	CFTRdele2,3	6,9
3	3849+10kbC->T	3,5
4	2143delT	2,8
5	E92K	2,7
6	1677delTA	2,5
7	L138ins	2,3
8	W1282X	2,2
9	2184insA	1,9
10	N1303K	1,8
11	G542X	1,6
12	L467F;F508del	1,0

Таблица 20. Частота вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в Санкт-Петербурге (представлены генетические варианты с частотой более 1,0%).

N	Генетический вариант гена <i>CFTR</i>	Частота, %
1	F508del	51,4
2	CFTRdele2,3	5,2
3	2143delT	3,6
4	2184insA	3,0
5	G542X	2,8
6	N1303K	1,9
7	3849+10kbC->T	1,7
8	W1282X	1,4
9	S1196X	1,4
10	3821delT	1,4
11	R334W	1,4
12	L138ins	1,1

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	II	52,94	F508del	II	47,74
2	CFTRdele2,3	VII	6,29	CFTRdele2,3	VII	5,63
3	E92K	IV-V	3,14	3849+10kbC->T	V	5,03
4	1677delTA	I	2,81	E92K	IV-V	4,33
5	W1282X	I	2,00	2184insA	I	2,16
6	2143delT	I	1,95	2143delT	I	2,06
7	2184insA	I	1,86	L138ins	IV	2,01
8	G542X	I	1,54	N1303K	II	1,61
9	L138ins	IV	1,51	G542X	I	1,36
10	N1303K	II	1,49	394delTT	I	1,16
11	3849+10kbC->T	V	1,19	R334W	IV	1,01
12	L467F;F508del	II	1,01	-	-	-

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

Частота патогенного варианта нуклеотидной последовательности F508del гена *CFTR* в округах представлена на рис. 20. По стране частота составила 51,55%.

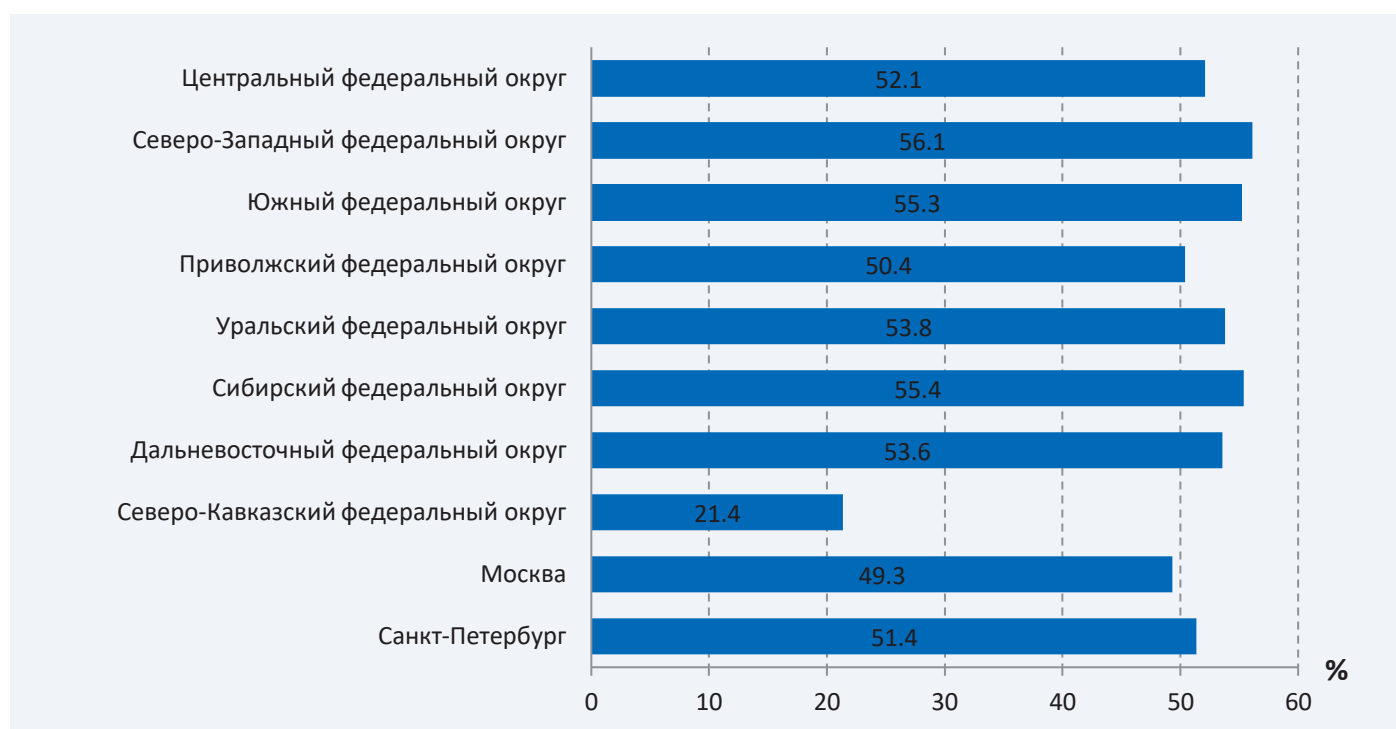
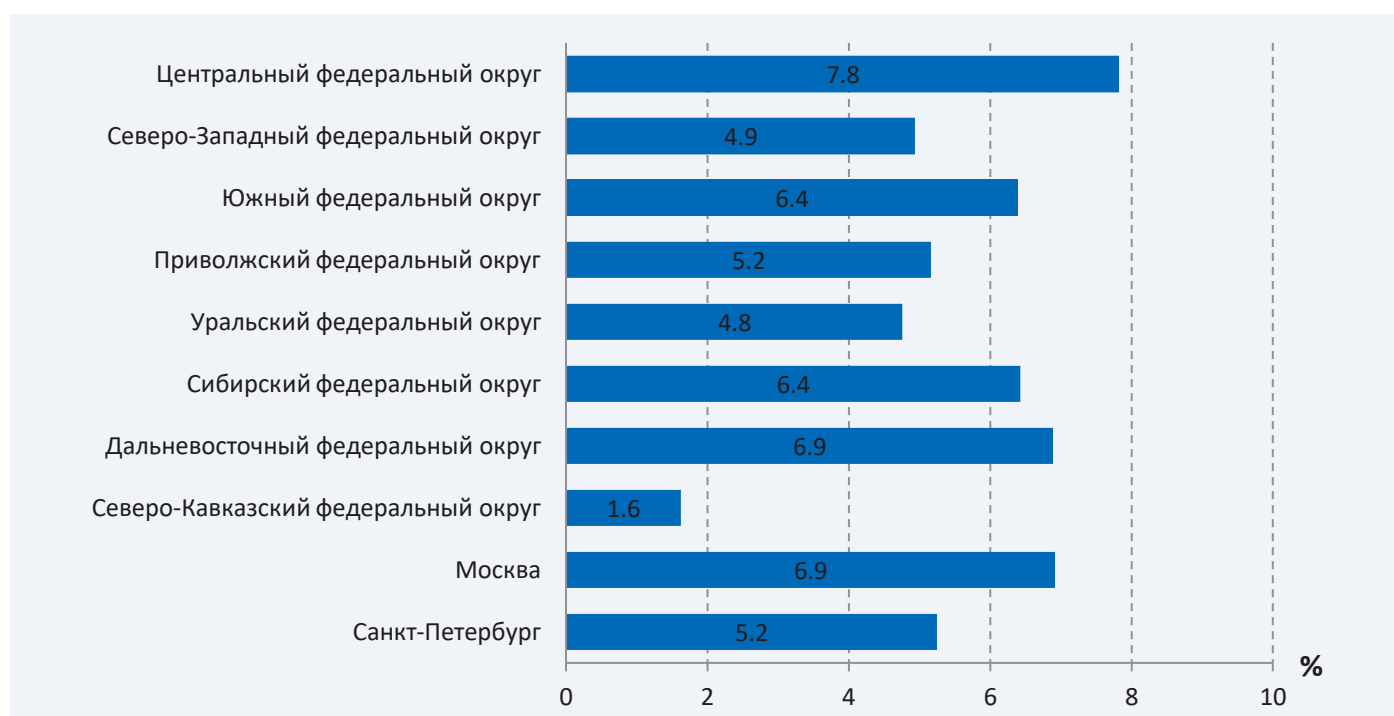


Рис. 20. Аллельная частота генетического варианта F508del гена *CFTR*.

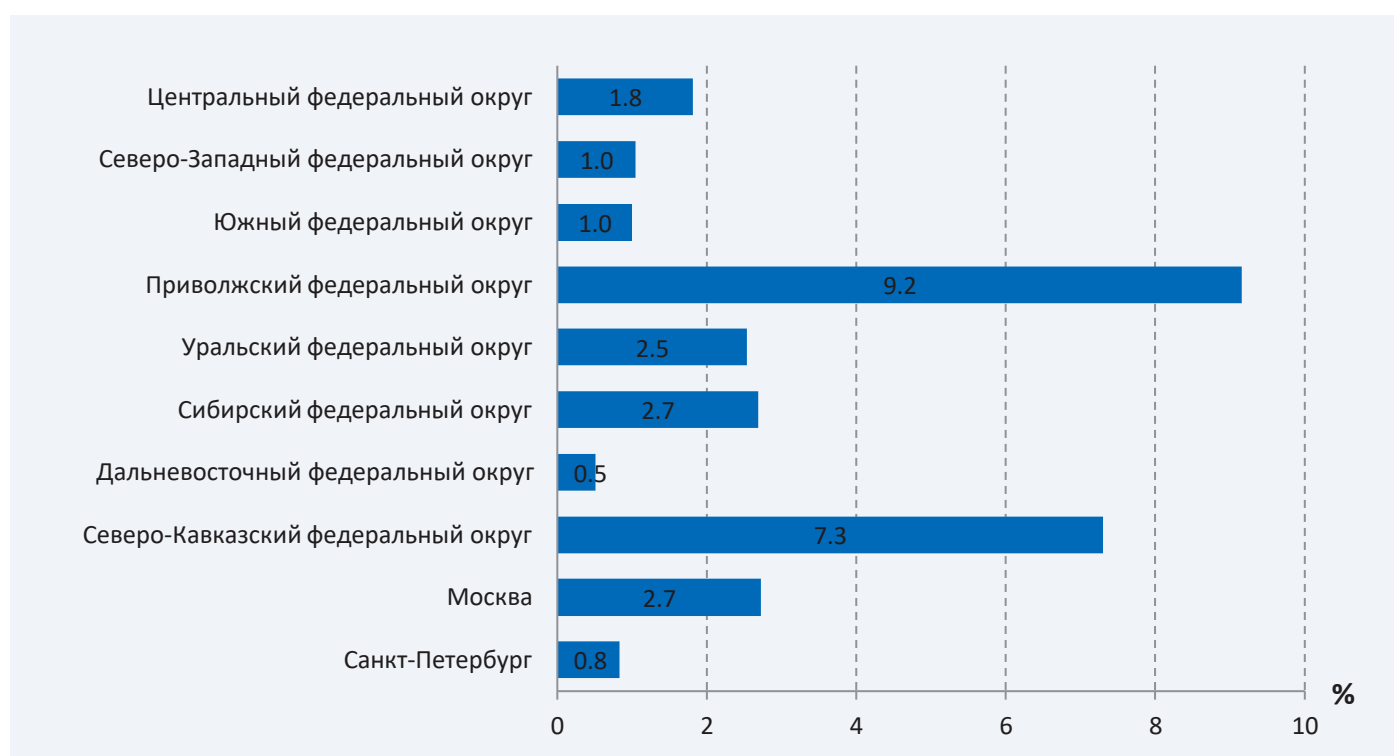
Рис. 21. Частота генетического варианта CFTRdele2,3 гена *CFTR*.

Частота патогенного варианта нуклеотидной последовательности CFTRdele2,3 гена *CFTR* в округах представлена на рис. 21. По стране частота составила 6,11%.

Частота варианта нуклеотидной последовательности E92K гена *CFTR* в округах представлена на рис. 22. По стране аллельная частота составила 3,46%.

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 28,2%, гетерозигот – 46,9%, генотипов без F508del – 24,9%.

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.

Рис. 22. Частота генетического варианта E92K гена *CFTR*.

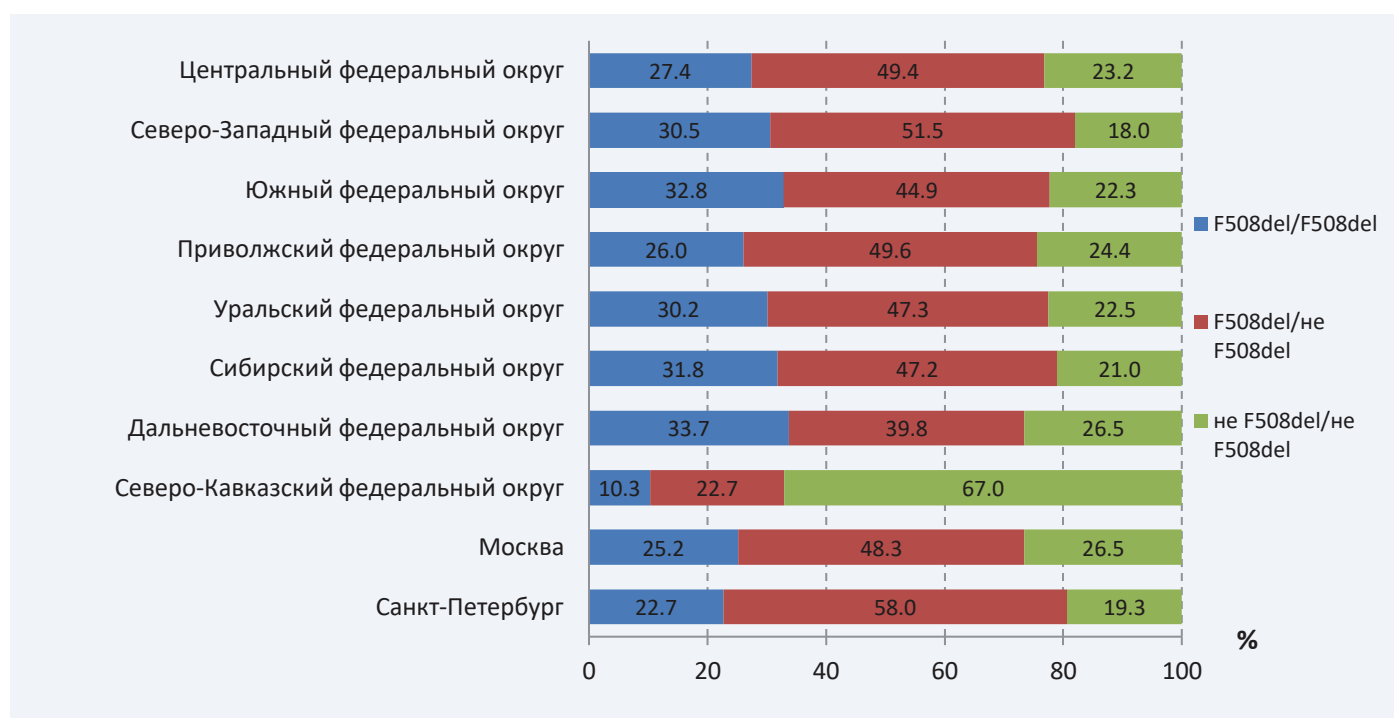


Рис. 23. Соотношение гомозигот и гетерозигот по F508del, а также генотипов, не включающих в состав F508del.

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, %	29,9	46,5	23,7
Взрослые, %	23,7	48,0	28,3

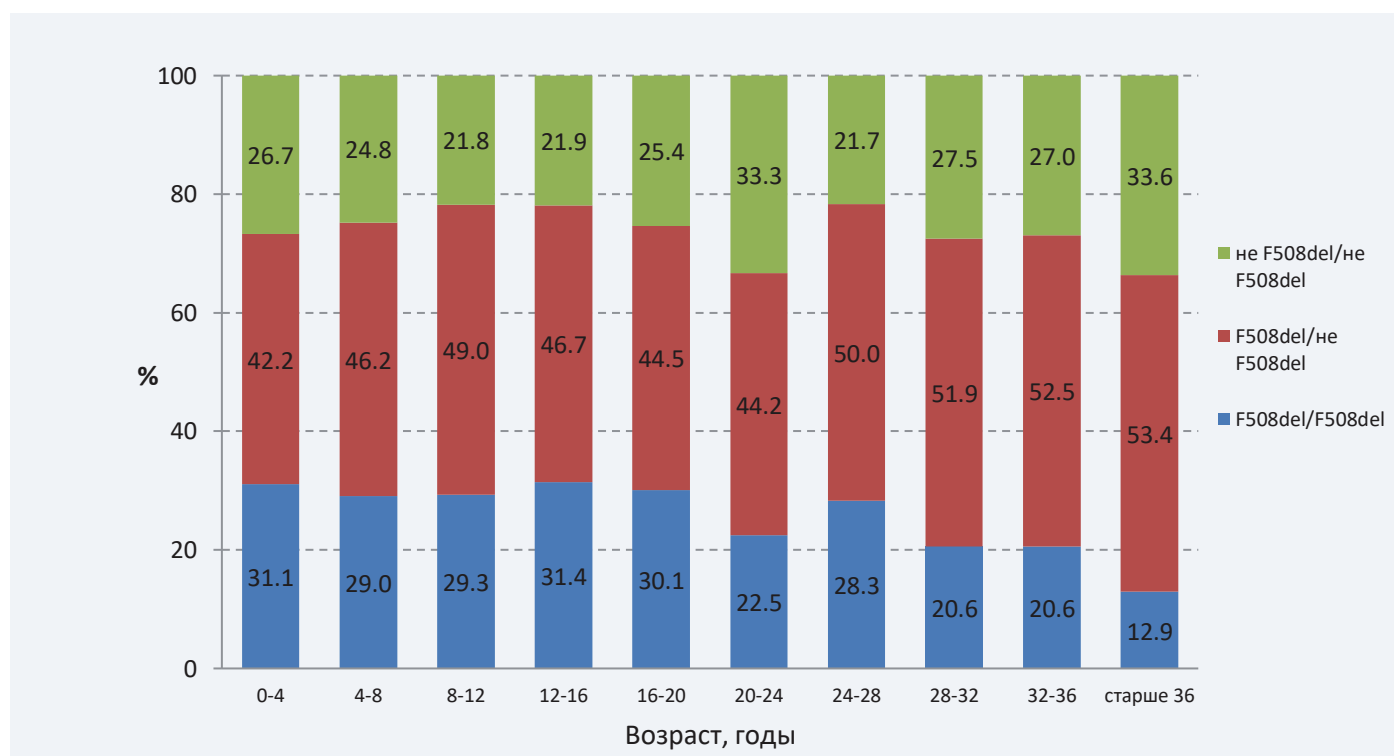


Рис. 24. Распределение гомозигот, гетерозигот по F508del и генотипов без F508del в зависимости от возраста больных.

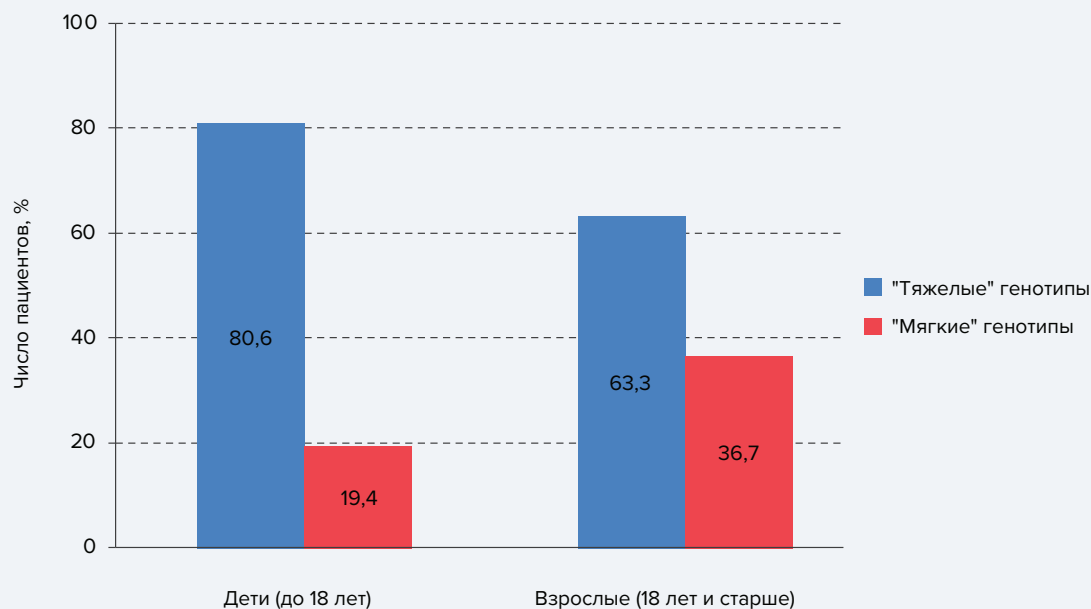


Рис. 25. Соотношение «тяжести» генотипов в зависимости от возраста.

«Мягкий» генотип выявлен у 24,1% больных. 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 80,6%, а после 18 лет – 63,3%.

«Мягкий» генотип выявлен у 19,6% больных до 12-летнего возраста и у 66,7% пациентов старше 36 лет.

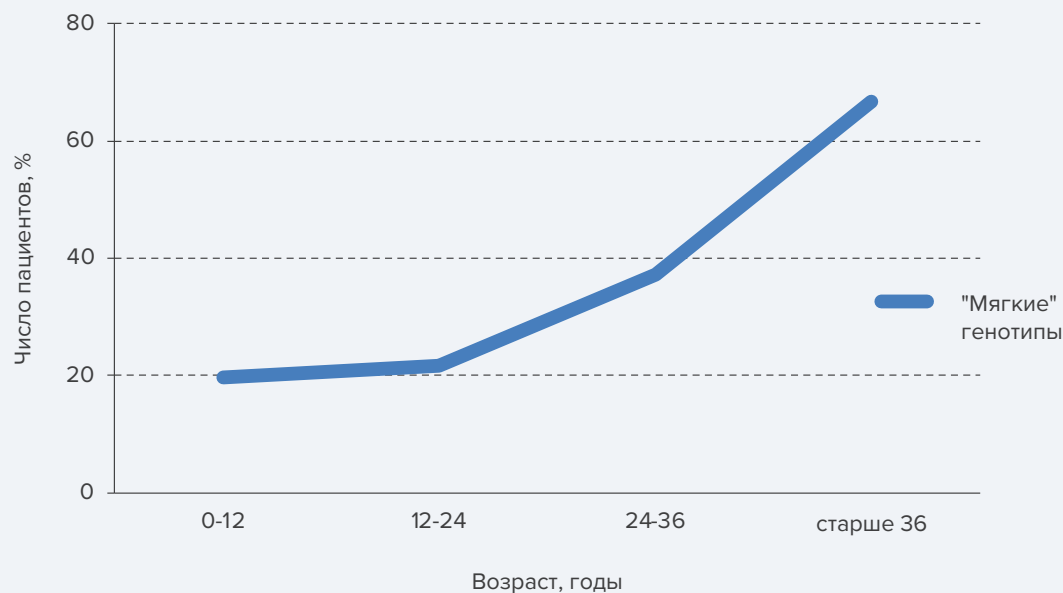


Рис. 26. Распределение «мягких» генотипов в различных возрастных группах.

Микробиология

Определение хронической инфекции в нижних отделах дыхательных путей

1. Наличие хронической синегнойной инфекции определяется лечащим врачом согласно модифицированному критерию 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.

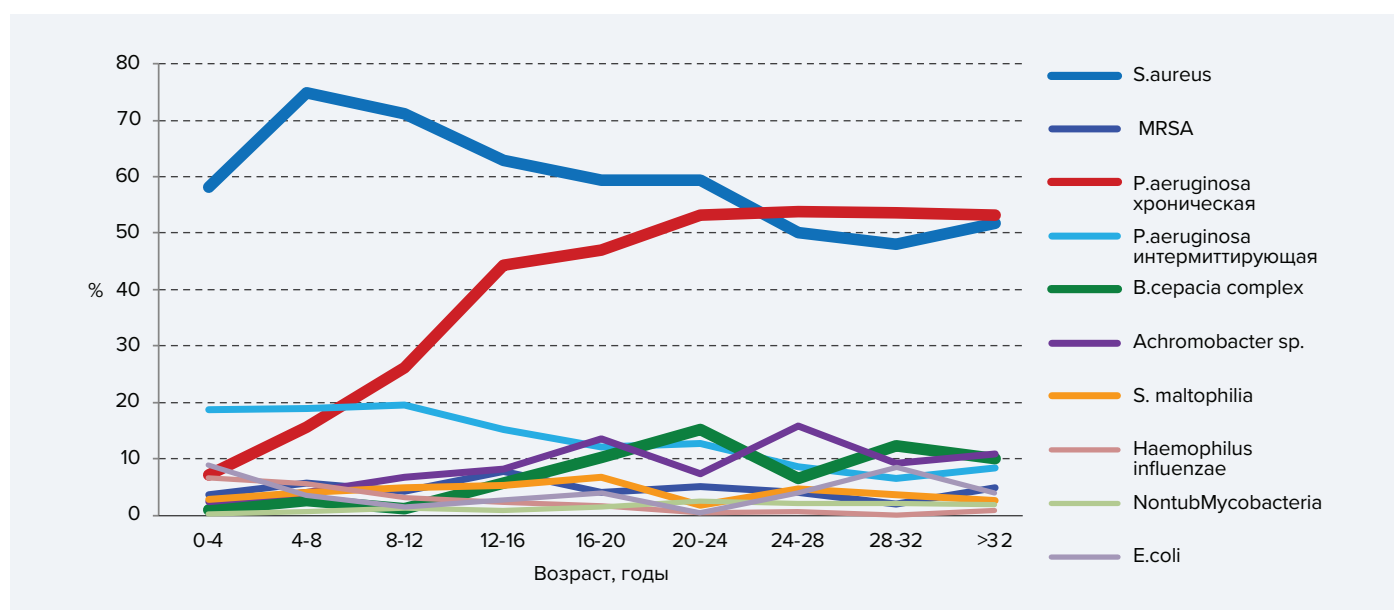


Рис. 27. Изменение характера микрофлоры респираторного тракта пациентов с муковисцидозом в зависимости от возраста.

Таблица 23. Изменение частоты встречаемости (%) различной микрофлоры респираторного тракта пациентов с муковисцидозом в зависимости от возраста.

	<i>S. aureus</i>	MRSA	<i>P. aeruginosa</i> хрон.	<i>P. aeruginosa</i> интерм.	<i>B. cepacia</i> complex	<i>Achromobacter</i> sp.	<i>S. maltophilia</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>Nontub Mycobacteria</i>	<i>E. coli</i>
0-4	58,2	3,6	7,2	18,8	1,0	2,3	2,8	6,7	0,3	9,0
4-8	74,9	5,6	15,7	18,9	2,6	4,0	4,0	5,7	0,7	3,6
8-12	71,2	4,3	26,2	19,6	1,2	6,7	4,9	3,1	1,2	1,4
12-16	62,9	7,8	44,4	15,3	5,7	8,2	5,2	2,3	0,8	2,7
16-20	59,4	4,1	46,9	12,1	10,2	13,6	6,8	1,6	1,4	4,0
20-24	59,4	5,0	53,2	12,8	15,1	7,3	1,8	0,5	2,5	0,5
24-28	50,0	4,0	53,9	8,6	6,6	15,8	4,6	0,7	2,1	4,0
28-32	48,1	1,9	53,7	6,5	12,3	9,3	3,7	0,0	2,0	8,5
>32	51,8	4,8	53,1	8,3	10,0	10,9	2,6	0,9	1,8	3,9

При оценке микробиологического профиля респираторного тракта выявлено возрастание частоты хронического высева грамотрицательной флоры с увеличением возраста больных.

Наибольшая частота инфицирования *S.aureus* в возрастных группах 4-8 лет и 8-12 лет, где она составила 74,9% и 71,2% соответственно, *P.aeruginosa* – в возрастных группах 20-24 лет, 24-28 лет, 28-32 лет и старше 32 лет с частотой 53,2%, 53,9%, 53,7% и 53,1% соответственно, *B.ceracia complex* в группе – 20-24 лет с частотой 15,1%, *S.maltophilia* в группе 16-20 лет – 6,8%. Частота *Achromobacter spp.* максимальная у пациентов в группе 24-28 лет – 15,8%. *MRSA* наиболее распространен в группе 12-16 лет с частотой 7,8%. *Кишечная палочка* наиболее распространена в группе 0-4 года с частотой 9,0%.

Частота хронического инфицирования дыхательных путей различной флорой представлена в порядке убывания: *S. aureus* – 61,8%, *P.aeruginosa* – 48,1%, *Achromobacter spp.* – 7,4%, *B.ceracia complex* – 5,4%, *MRSA* – 4,8%, *S. maltophilia* – 4,2%, *E. coli* – 3,8%, *H. influenzae* – 3,0%. Доля пациентов, инфицированных нетуберкулезными микобактериями (НТМБ) – 1,0%.

В табл. 24 отражена асимметрия распределения микрофлоры респираторного тракта между детьми и взрослыми с учетом первого, рецидивирующего или хронического высева.

На рис. 28 представлена динамика структуры микрофлоры респираторного тракта по данным регистров 2011–2021 гг. Микробиологический профиль респираторного тракта пациентов с муковисцидозом в округах представлен на рис. 29.

Таблица 24. Сравнительная характеристика микрофлоры респираторного тракта детей и взрослых.

Флора	Все	Дети	Взрослые
<i>S.aureus</i> (хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов)	9,8	12,4	3,8
<i>S.aureus</i> хрон.	53,3	54,5	50,1
<i>S.aureus</i>	63,1	66,9	53,9
<i>MRSA</i> (хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов)	2,0	2,2	1,4
<i>MRSA</i> хрон.	2,9	2,9	3,0
<i>MRSA</i>	4,9	5,1	4,4
<i>P.aeruginosa</i> интерм.	15,4	17,7	9,8
<i>P.aeruginosa</i> хрон.	33,6	25,4	53,2
<i>P.aeruginosa</i>	49,0	43,1	63,0
<i>B.ceracia complex</i> (хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов)	1,0	1,1	0,8
<i>B.ceracia complex</i> хрон.	4,5	2,3	9,8
<i>B.ceracia complex</i>	5,5	3,4	10,6
<i>Achromobacter spp.</i> (хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов)	2,3	2,1	2,6
<i>Achromobacter spp.</i> хрон.	5,3	3,6	9,4
<i>Achromobacter spp.</i>	7,6	5,7	12,0
<i>S. maltophilia</i> (хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов)	2,8	2,6	3,1
<i>S. maltophilia</i> хрон.	1,5	1,7	0,9
<i>S. maltophilia</i>	4,3	4,3	4,0
<i>Haemophilus influenzae</i> (хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов)	2,2	2,8	0,6
<i>Haemophilus influenzae</i> хрон.	0,9	1,2	0,2
<i>Haemophilus influenzae</i>	3,1	4,0	0,8
Нетуберкулезные микобактерии	1,2	0,8	2,0
<i>E. coli</i>	3,8	4,0	3,5

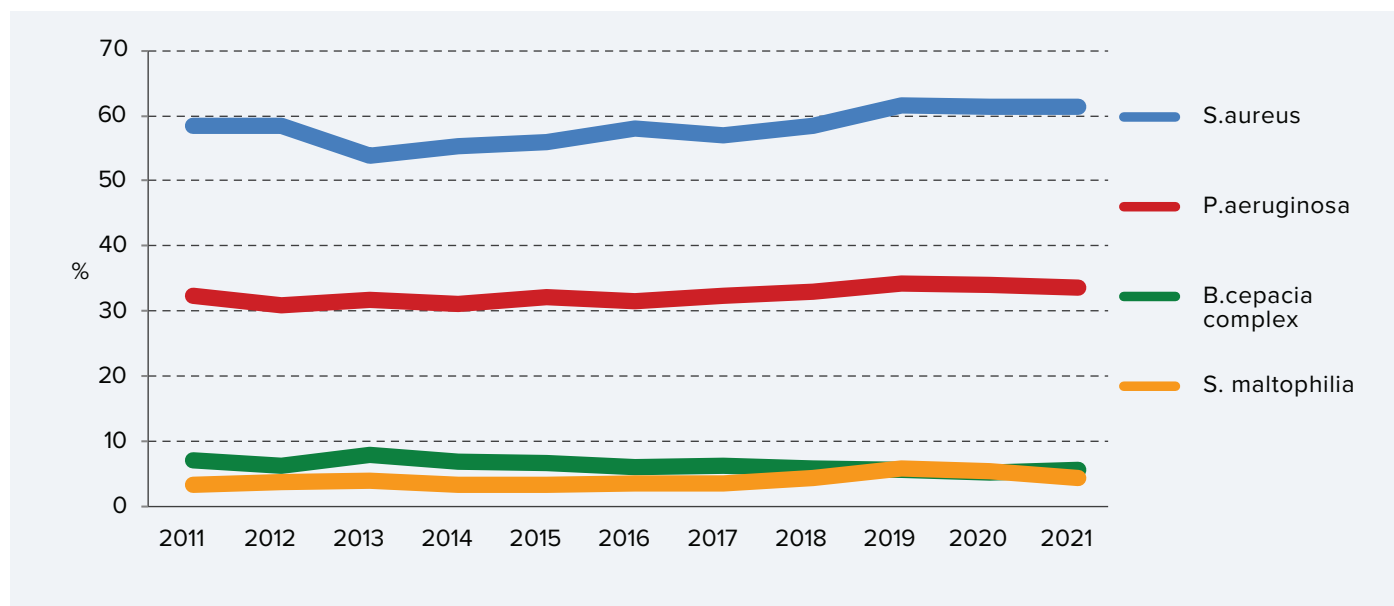


Рис. 28. Динамика частоты встречаемости микрофлоры респираторного тракта по сравнению с регистрами 2011–2021 гг.

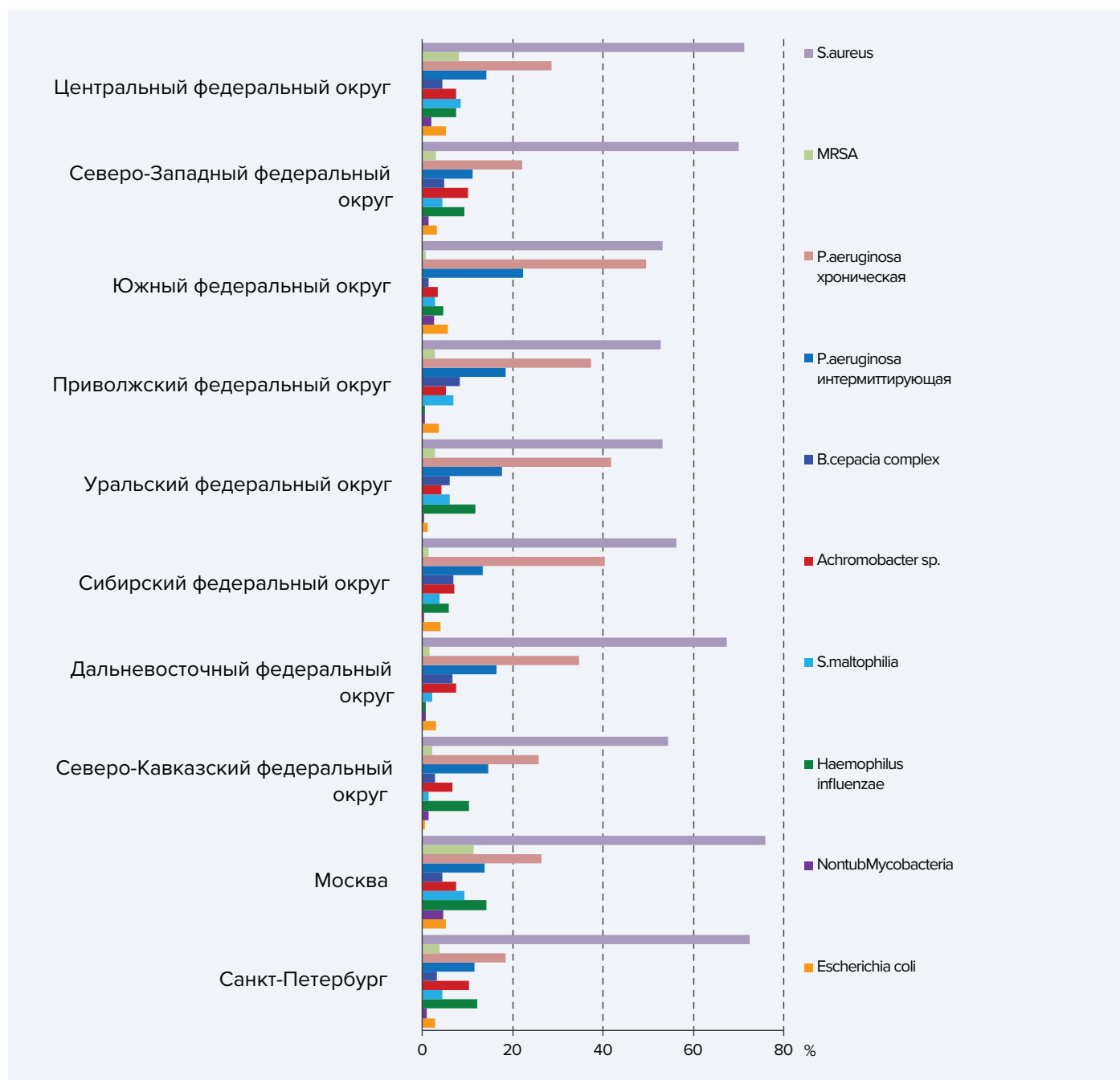
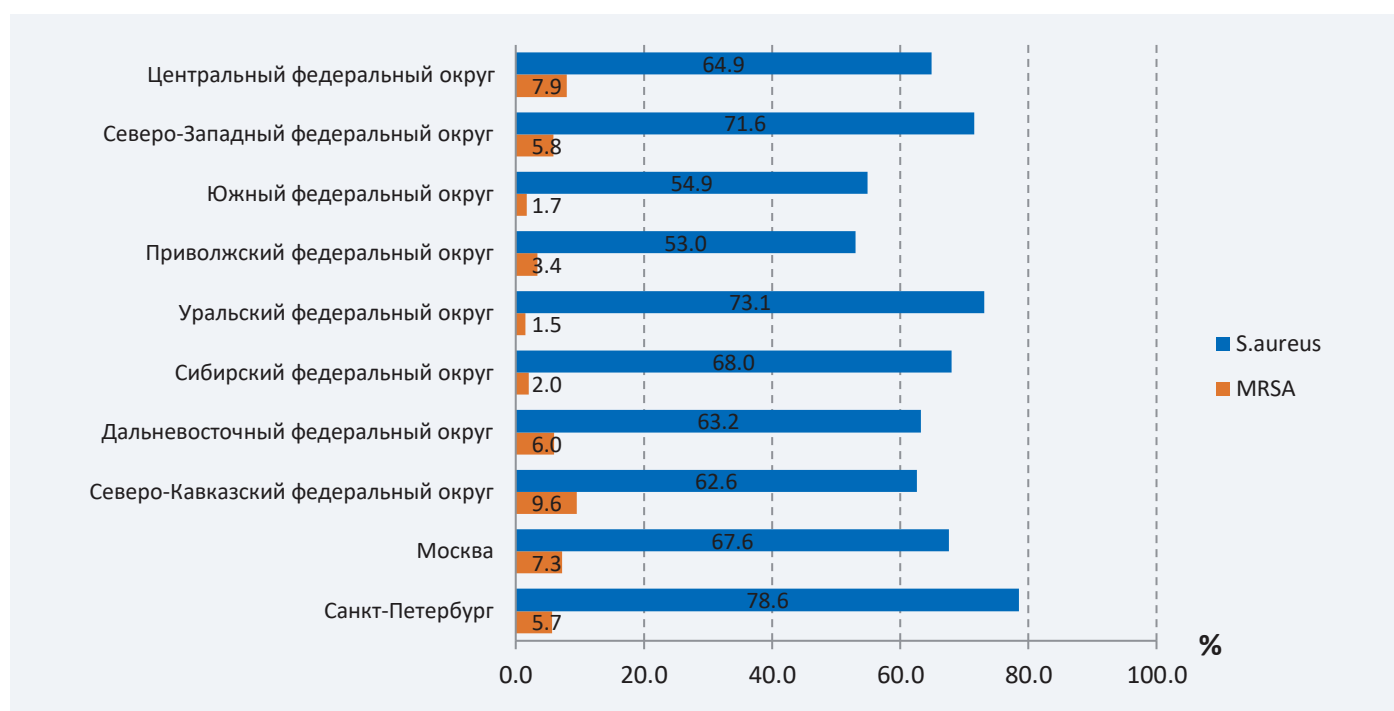
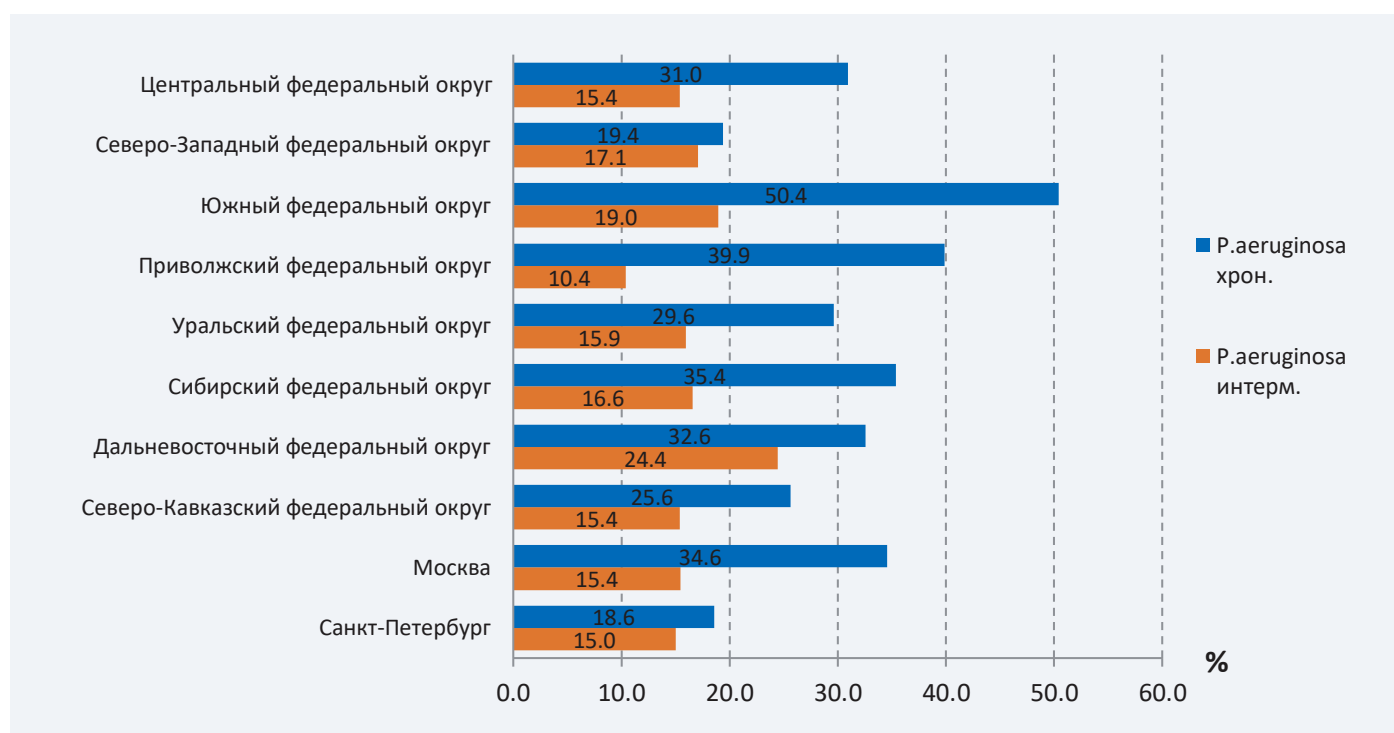


Рис. 29. Микробиологический профиль респираторного тракта пациентов с муковисцидозом.

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

На рис. 30 представлена доля больных, инфицированных *S.aureus* и *MRSA*, которые по стране составили 61,3% и 4,9% соответственно.

На рис. 31 представлена доля больных, инфицированных *P.aeruginosa*, которая по стране составила 33,6%. Доля пациентов с интермиттирующим высевам *P.aeruginosa* составила 15,4%.

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

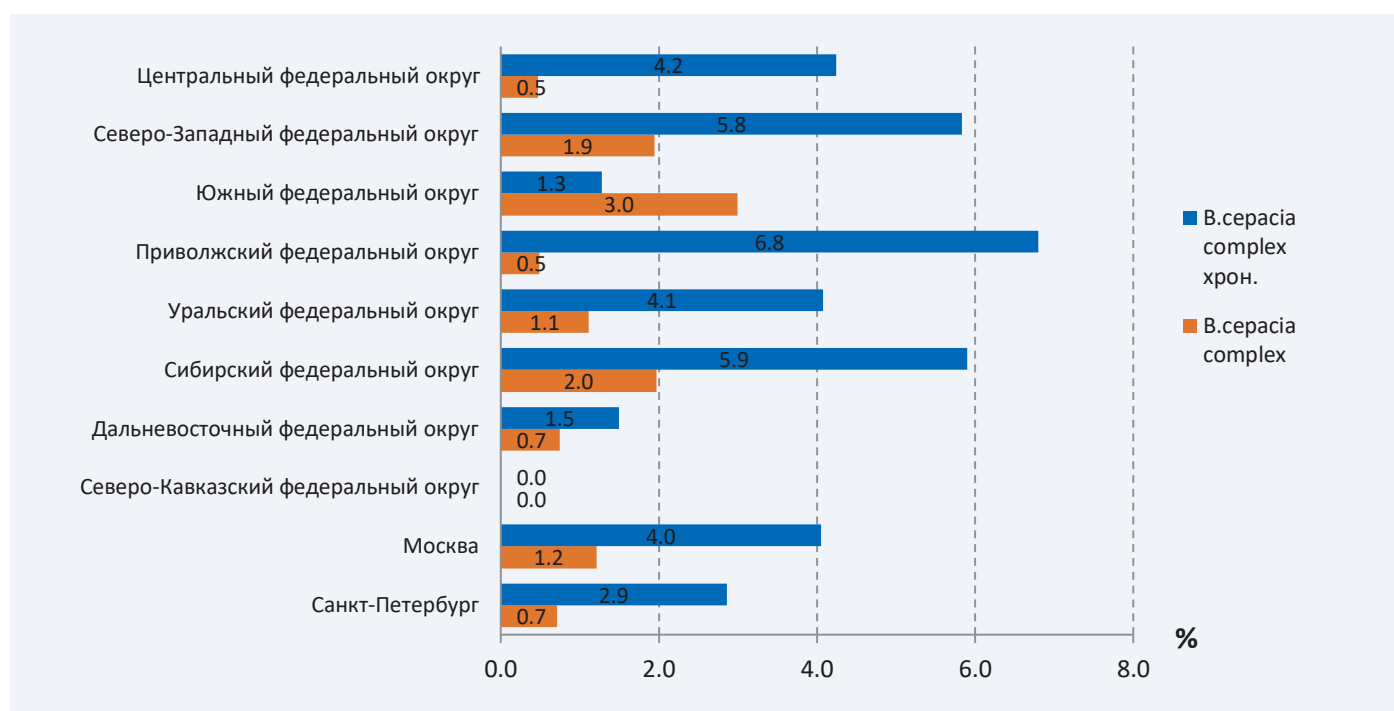


Рис. 32. Доля больных, инфицированных *B.cepacia complex*.

На рис. 32 представлена доля больных, инфицированных *B.cepacia complex*, которая в стране составила 5,5%: хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов – 1,0%; хронический – 4,5%.

На рис. 33 представлена доля больных, инфицированных *Achromobacter spp.*, которая в стране составила 7,6%: хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов – 2,3%; хронический – 5,3%.

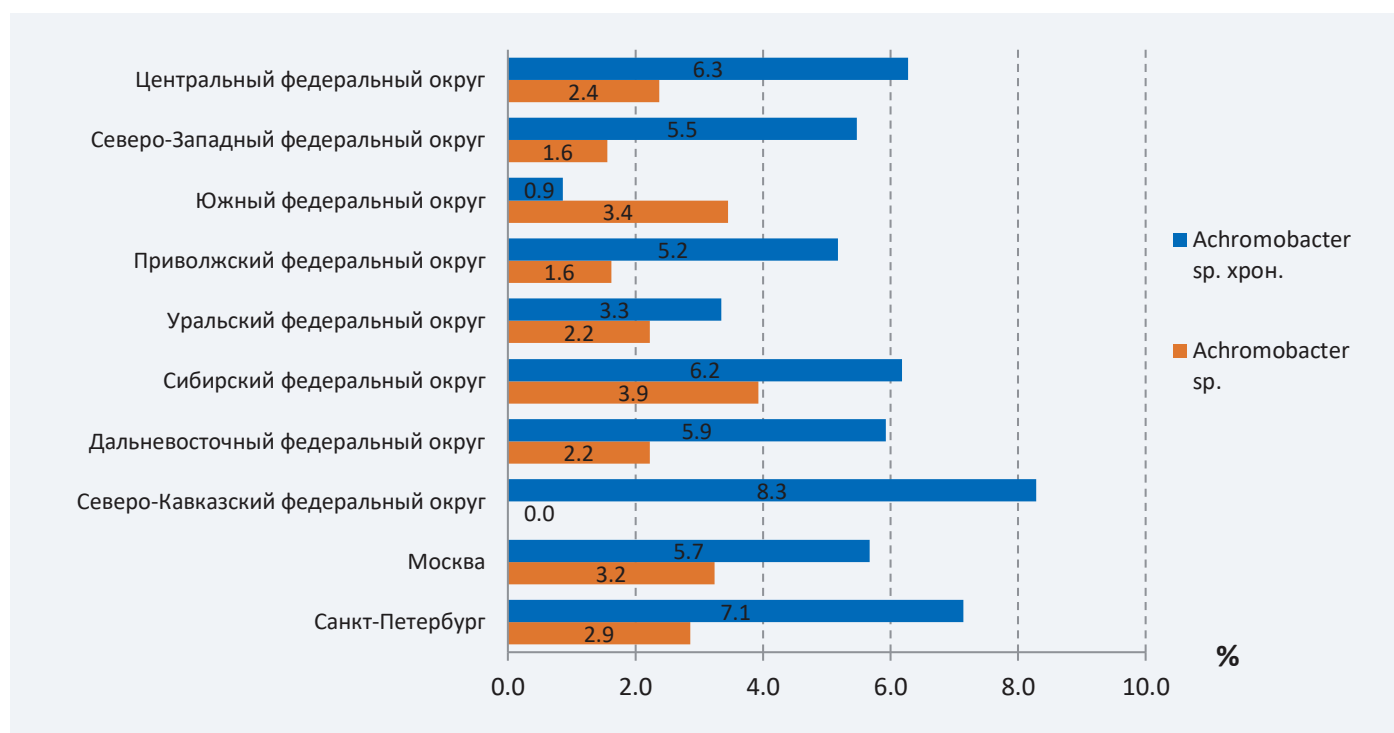
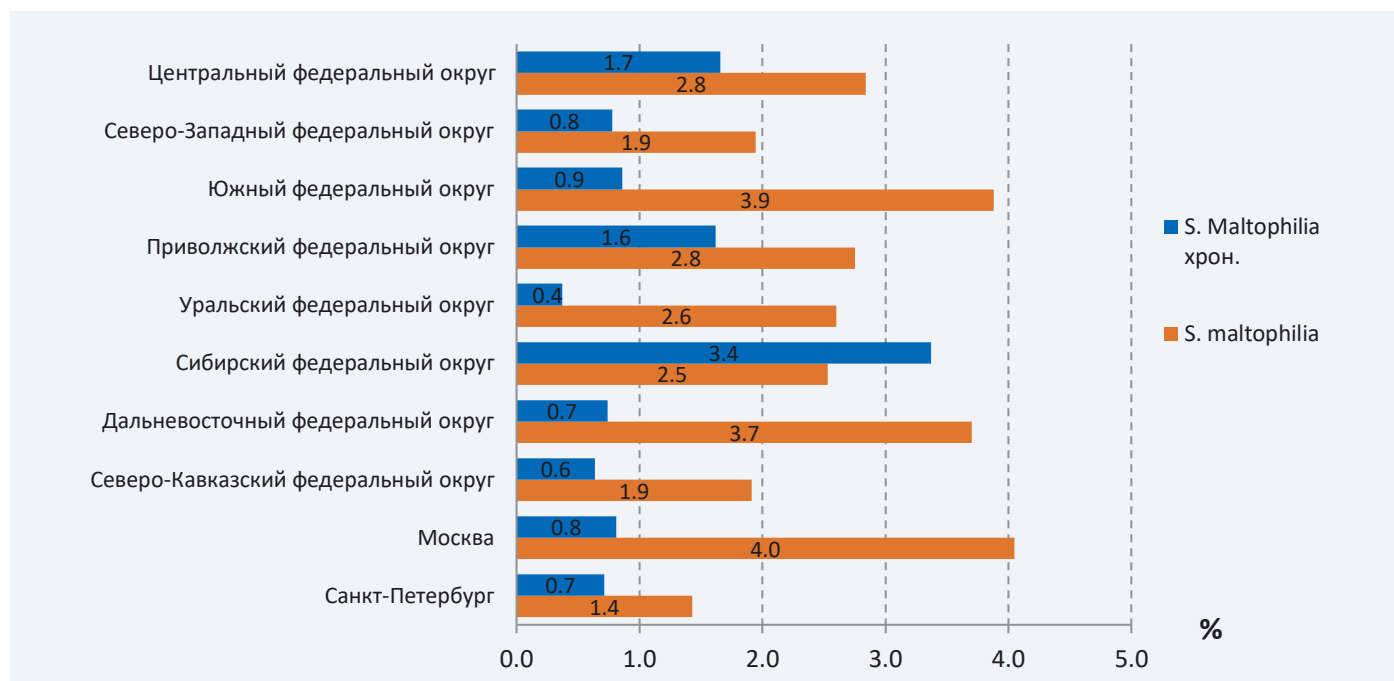
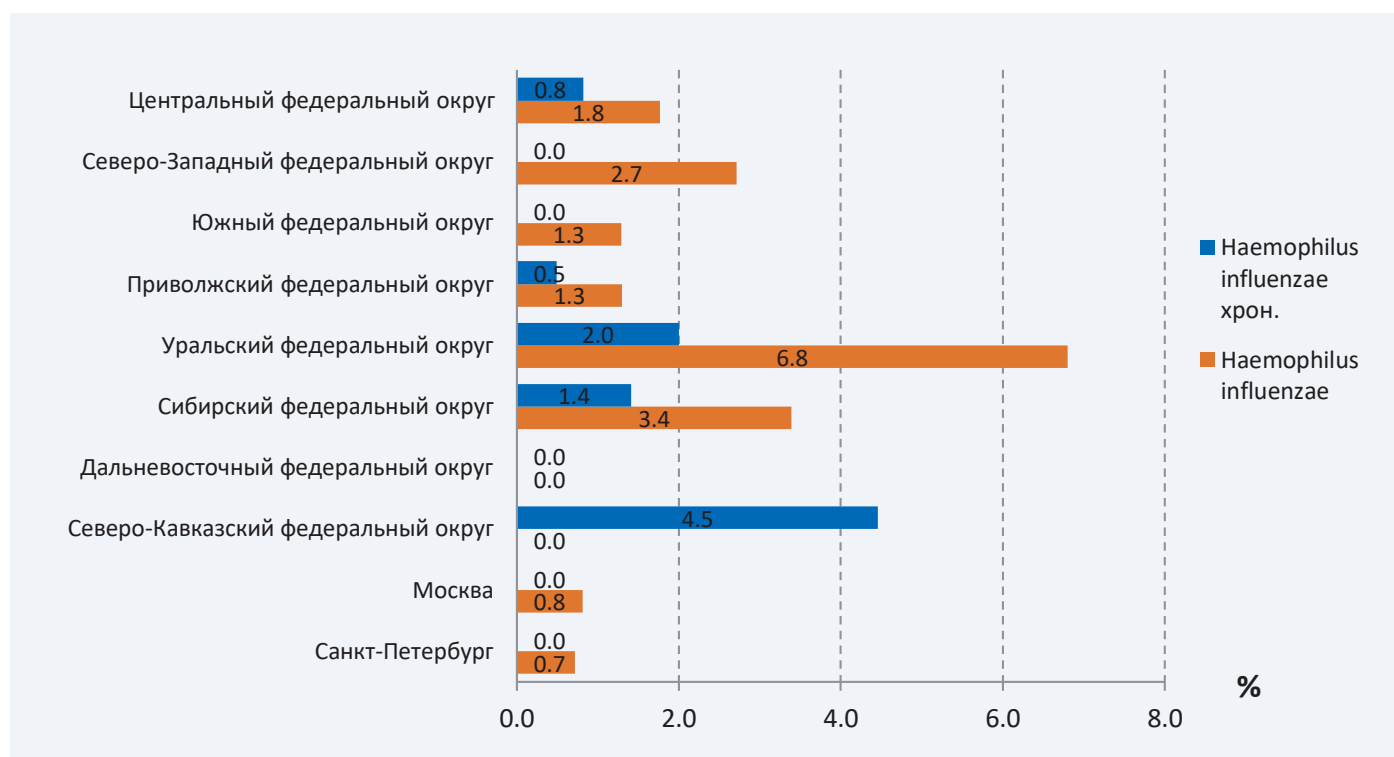


Рис. 33. Доля больных, инфицированных *Achromobacter spp.*

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

На рис. 34 представлена доля больных, инфицированных *S.maltophilia*, которая в стране составила 4,3%: хотя бы 1 раз в год или менее, чем в половине посевов – 2,8%; хронический – 1,5%.

На рис. 35 представлена доля больных, инфицированных *Haemophilus influenzae*, которая в стране составила 3,1%: хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов – 2,2%; хронический – 0,9%.

Рис. 35. Доля больных, инфицированных *Haemophilus influenzae*.

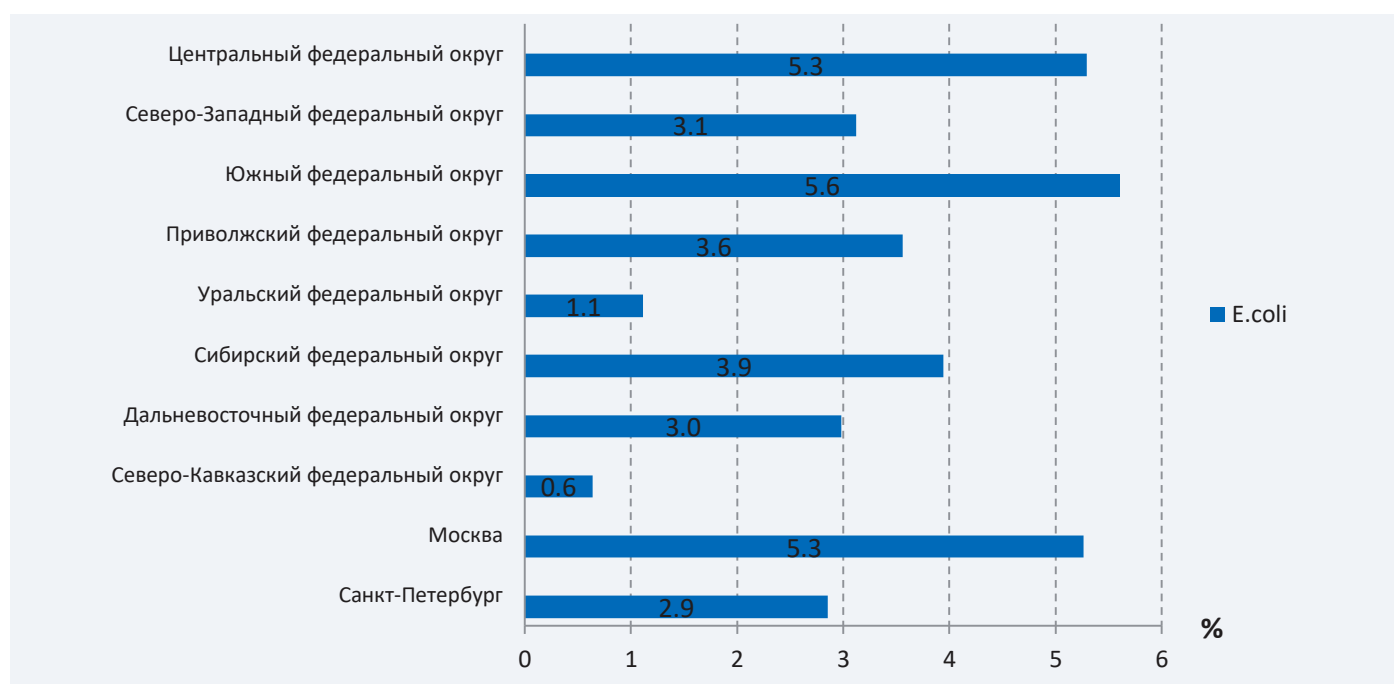


Рис. 36. Доля больных, инфицированных *E. coli*.

На рис. 36 представлена доля больных, инфицированных *E. coli*, которая в стране составила 3,8%.

На рис. 37 представлена доля больных, инфицированных *Нетуберкулезными микобактериями*, которая в стране составила 1,2%.

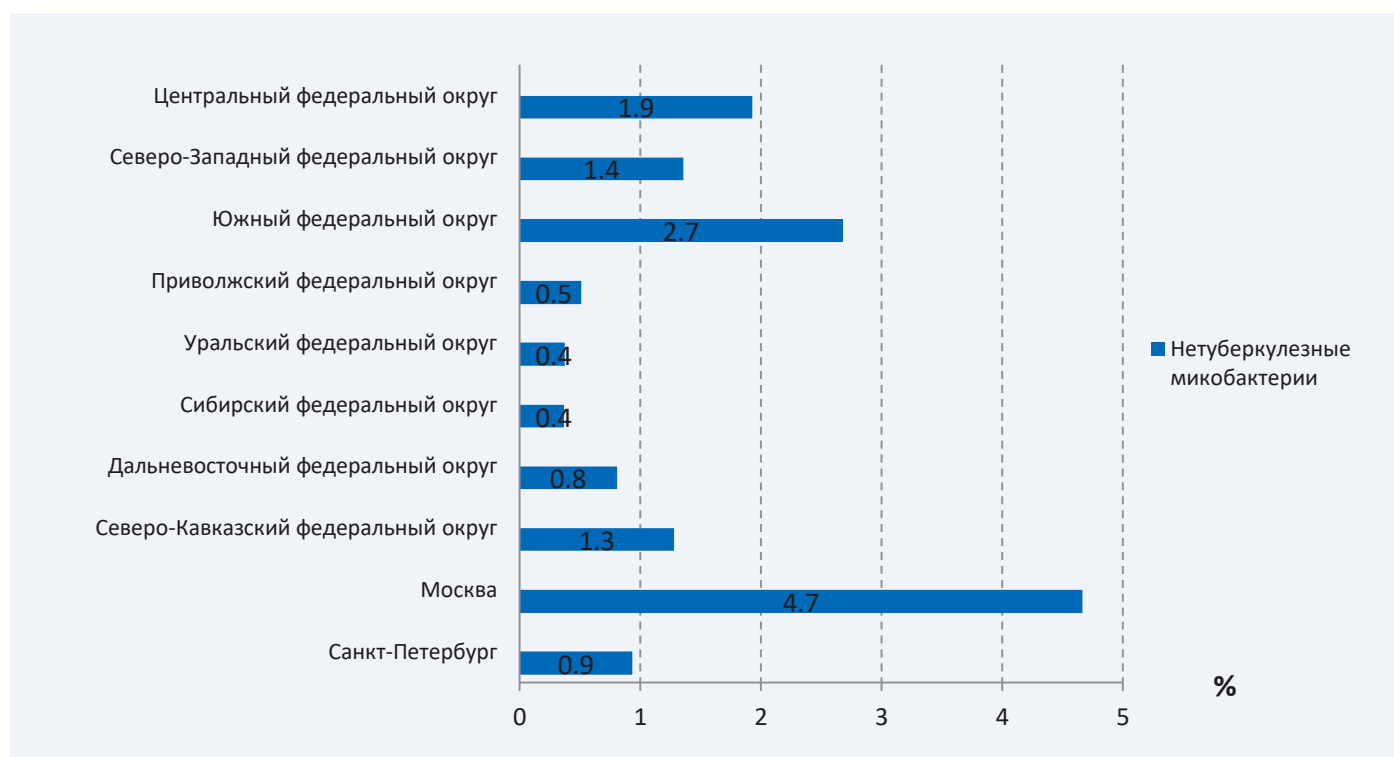


Рис. 37 Доля больных, инфицированных *Нетуберкулезными микобактериями*.

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.Polgar et al. (1971) для детей [4] и рабочей группы Европейского сообщества стали и угля (ECCS, 1993) для взрослых [5].

Спирометрия за отчетный год была проведена 57,9% больным муковисцидозом старше 5 лет (при этом детям в 57,3% случаев, взрослым – в 59,2%). Объем проведения спирометрии в федеральных округах представлен на рис. 38.

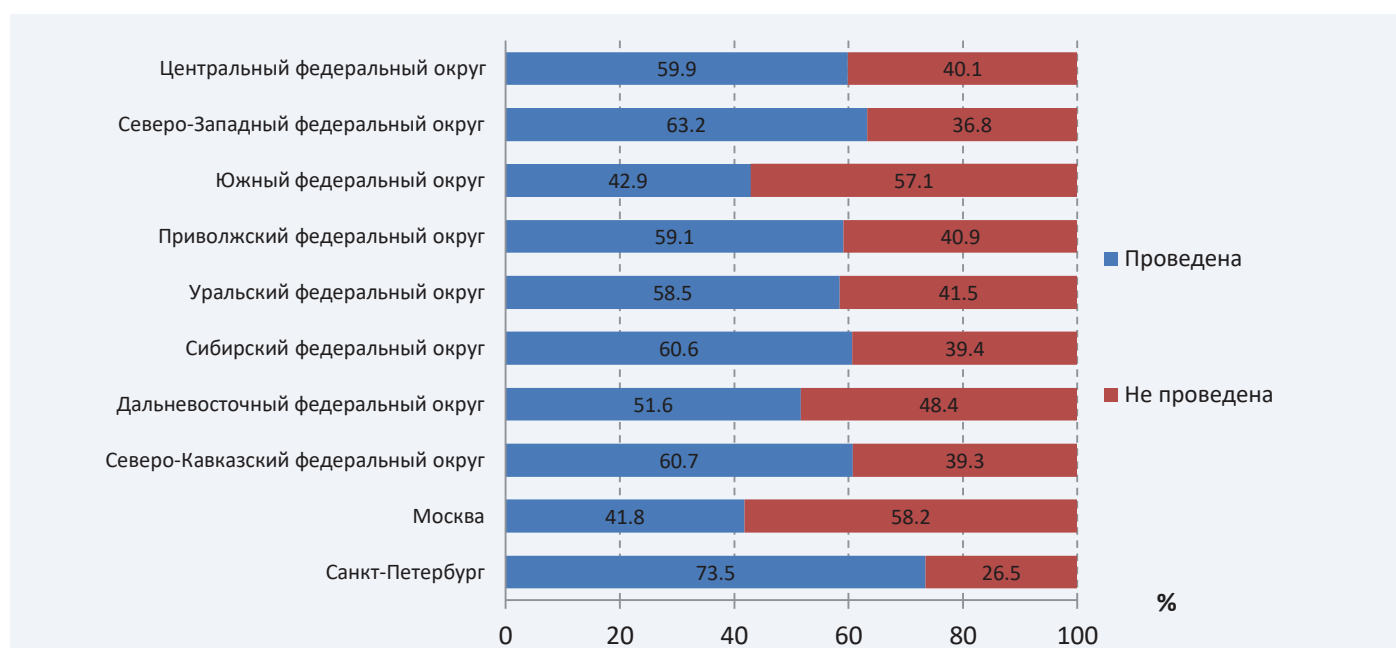


Рис. 38. Объем проведения спирометрии у пациентов муковисцидозом.

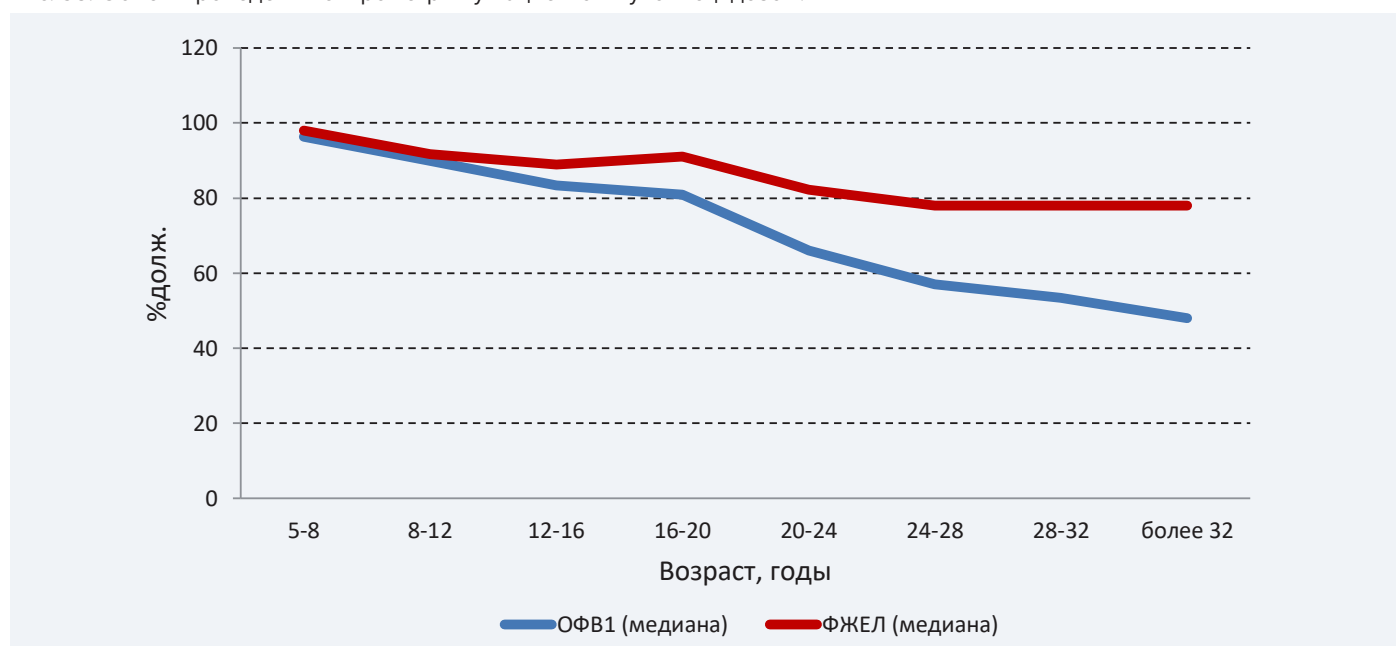


Рис. 39. Показатели спирометрии в зависимости от возраста пациентов.

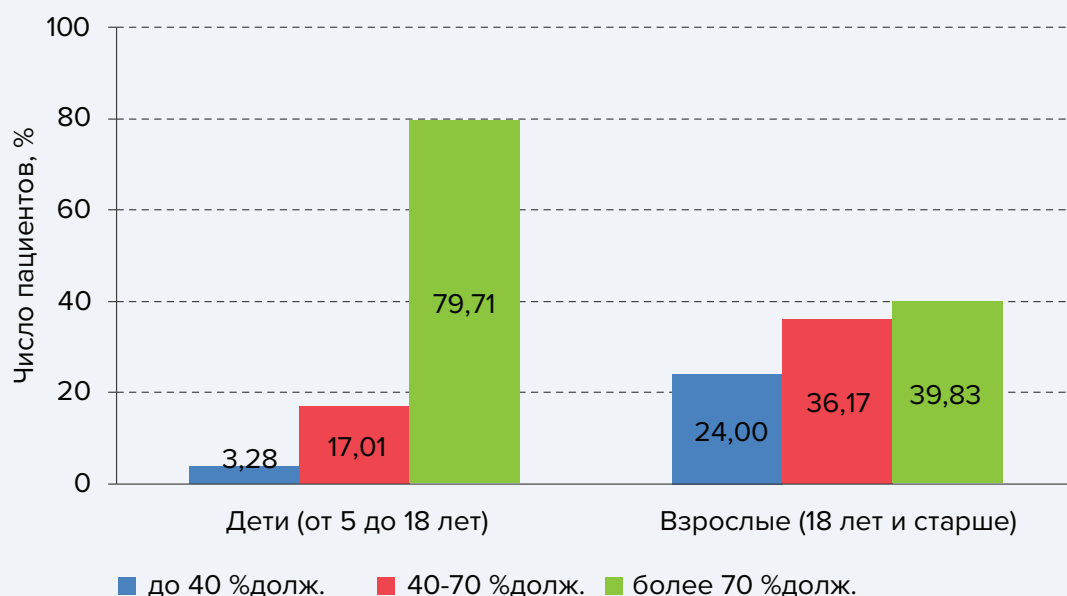


Рис. 40. Гистограмма распределения ОФВ1 среди детей и взрослых.

Средние показатели ОФВ1 и ФЖЕЛ составили $79,2 \pm 28,9$ %долж. и $86,6 \pm 23,3$ %долж., соответственно. Медианы: 81,3 (39,0) % долж. и 89,0 (29,0) % долж., соответственно.

На рис. 39 показано изменение ОФВ1 и ФЖЕЛ в зависимости от возраста пациентов. Показатели ОФВ1 и ФЖЕЛ у детей составили $87,4 \pm 25,9$ и $89,6 \pm 22,3$ %долж. соответственно (медианы: 89,0 (29,0) и 91,0 (26,0), соответственно). Аналогичные показатели у взрослых – $62,4 \pm 27,5$ и $80,6 \pm 24,2$ %долж., соответственно (медианы: 60,0 (40,7) и 81,8 (35,0), соответственно).

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

В табл. 25 представлены средние и медианы ОФВ₁ и ФЖЕЛ пациентов с муковисцидозом, проживающих в округах РФ.

Таблица 25. Средние и медианы ОФВ1 и ФЖЕЛ пациентов с муковисцидозом, проживающих в федеральных округах РФ.

Округ	Среднее $\pm$ SD, %долж.		Медиана (IQR), %долж.	
	ОФВ1	ФЖЕЛ	ОФВ1	ФЖЕЛ
Центральный ФО, n = 562	79,5 $\pm$ 31,0	89,4 $\pm$ 21,3	82,0 (38,0)	92,0 (26,0)
Северо-Западный ФО, n = 154	86,2 $\pm$ 28,4	91,6 $\pm$ 23,1	94,1 (40,2)	96,5 (31,8)
Южный ФО, n = 129	70,2 $\pm$ 25,2	78,7 $\pm$ 20,9	72,0 (35,0)	79,0 (27,0)
Приволжский ФО, n = 377	81,1 $\pm$ 28,6	85,6 $\pm$ 24,1	86,0 (39,5)	87,0 (28,5)
Уральский ФО, n = 145	78,4 $\pm$ 32,0	87,8 $\pm$ 30,2	77,2 (46,5)	86,9 (32,6)
Сибирский ФО, n = 211	79,0 $\pm$ 24,2	83,8 $\pm$ 21,5	80,0 (33,9)	85,0 (27,0)
Дальневосточный ФО, n = 79	72,7 $\pm$ 28,6	83,8 $\pm$ 26,0	76,0 (47,8)	87,0 (37,0)
Северо-Кавказский ФО, n = 82	76,9 $\pm$ 23,2	83,0 $\pm$ 20,3	79,2 (35,5)	85,4 (34,3)
Москва, n = 163	74,1 $\pm$ 29,3	89,3 $\pm$ 23,4	77,0 (51,0)	92,0 (31,0)
Санкт-Петербург, n = 84	90,6 $\pm$ 27,1	95,4 $\pm$ 21,3	97,41 (37,3)	100,3 (24,8)

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 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) × 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 82,7% пациентов (детям в 82,0%, взрослым – в 84,3% случаев). Частота оценки массы тела и роста пациентов в федеральных округах представлена на рис. 41.

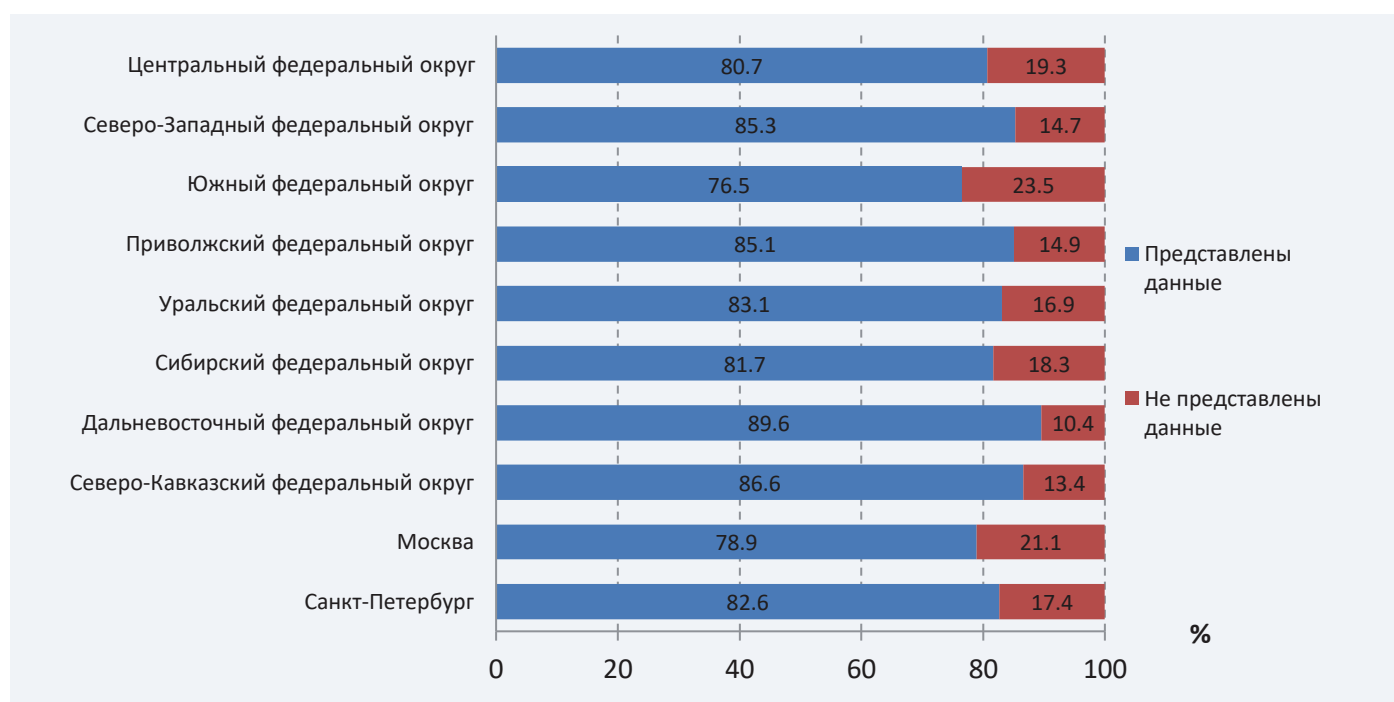


Рис. 41. Оценка нутритивного статуса у пациентов муковисцидозом.

Таблица 26. Перцентили массы тела у детей (до 10 лет): описательная статистика по регионам.

Регион	Число пациентов		Среднее значение ± 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	292	8	48,4±30,2	24,2	46,2	76,6
Северо-Западный ФО	111	2	49,1±33,9	16,2	50,4	80,6
Южный ФО	95	3	37,1±28,6	10,5	34,1	58,3
Приволжский ФО	222	8	40,9±29,2	13,6	36,7	62,9
Уральский ФО	113	5	34,0±27,9	9,5	29,8	52,0
Сибирский ФО	156	6	39,3±29,1	16,4	33,5	58,9
Дальневосточный ФО	56	0	38,5±27,6	13,1	39,2	60,1
Северо-Кавказский ФО	91	7	32,3±28,4	8,2	24,8	51,0
Москва	52	0	54,2±29,4	31,6	52,8	81,9
Санкт-Петербург	64	1	53,3±35,3	15,8	65,3	84,3

Показатели нутритивного статуса детей РФ составили: медиана (IQR) перцентиль массы тела (у детей до 10 лет) – 38,8 (52,0), медиана (IQR) перцентиль роста – 42,7 (58,0) (у детей от 0 до 18 лет), перцентиль ИМТ (у детей от 2 до 18 лет) – 29,5 (51,0).

Показатели массы тела среди детей (до 10 лет) в федеральных округах представлены в табл. 26.

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

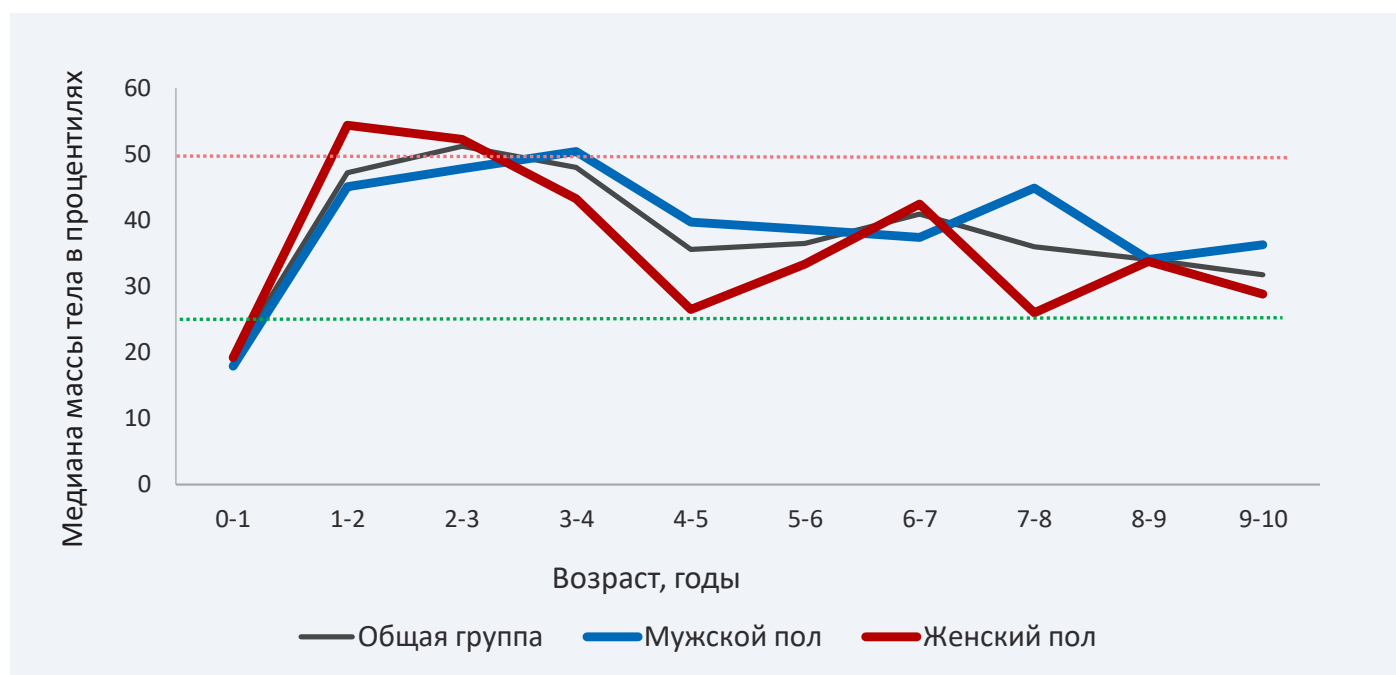


Рис. 42. Медиана массы тела в перцентилях в зависимости от возраста (до 10 лет): красная сплошная линия – женский пол, синяя – мужской, черная – общее значение по группе, красная прерывистая – целевое значение (50-й перцентиль), зеленая прерывистая – 25-й перцентиль.

Таблица 27. 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	N не указано значение				
Центральный ФО	517	13	49,9 $\pm$ 31,6	21,5	48,8	77,6
Северо-Западный ФО	181	5	44,9 $\pm$ 31,9	14,9	40,1	73,9
Южный ФО	168	13	43,7 $\pm$ 32,4	13,9	38,2	76,6
Приволжский ФО	428	15	44,4 $\pm$ 30,5	16,2	43,8	70,9
Уральский ФО	206	7	41,8 $\pm$ 31,0	14,2	35,8	69,1
Сибирский ФО	276	11	43,5 $\pm$ 31,6	12,6	43,3	70,0
Дальневосточный ФО	88	3	44,7 $\pm$ 30,5	16,3	45,2	70,9
Северо-Кавказский ФО	126	12	35,0 $\pm$ 29,2	10,6	28,1	60,6
Москва	92	0	52,3 $\pm$ 29,2	32,1	48,6	78,3
Санкт-Петербург	96	2	46,9 $\pm$ 32,5	14,8	40,7	75,6

Показатели роста детей (до 18 лет) в федеральных округах представлены в табл. 27.

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

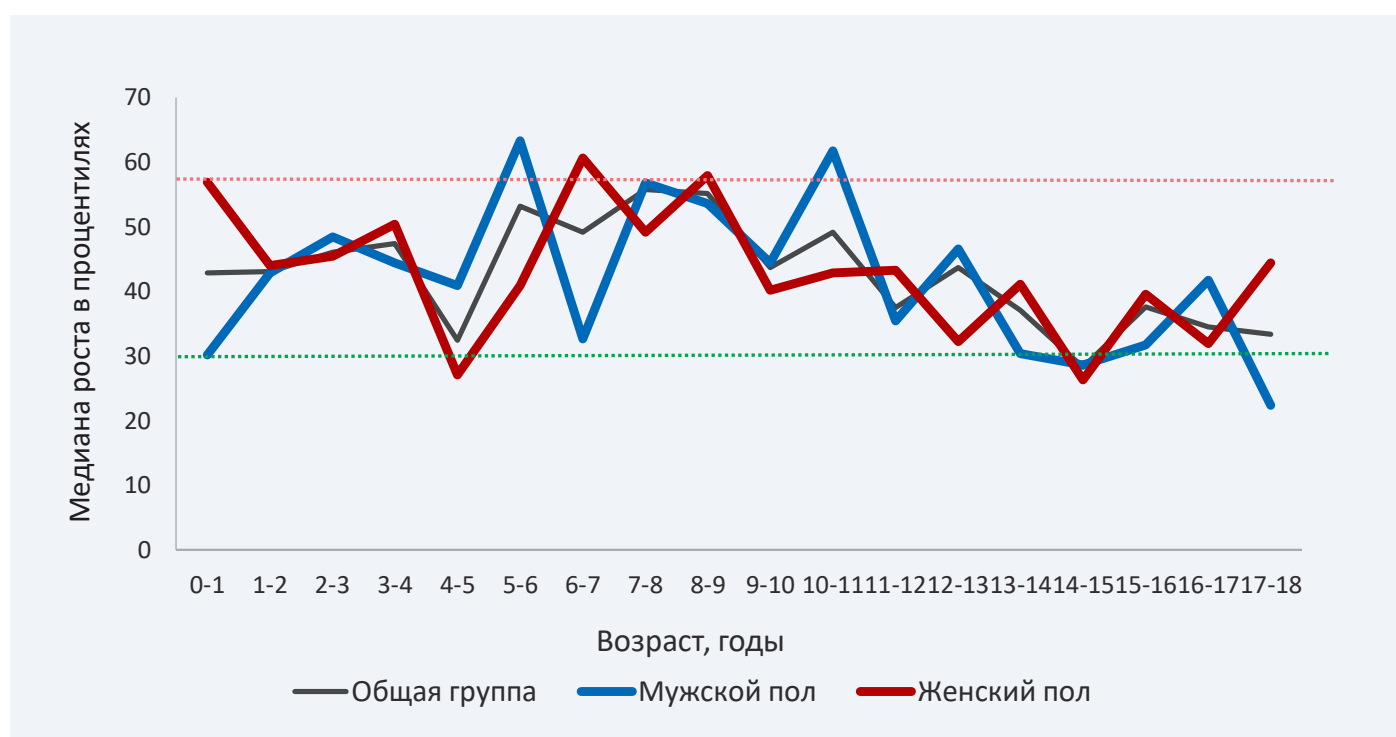


Рис. 43. Медиана роста в перцентилях в зависимости от возраста (до 18 лет): красная сплошная линия — женский пол, синяя — мужской, черная — общее значение по группе, красная прерывистая — целевое значение (50-й перцентиль), зеленая прерывистая — 25-й перцентиль.

Таблица 28. 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	N не указано значение				
Центральный ФО	472	8	39,7 $\pm$ 30,5	11,7	32,5	65,2
Северо-Западный ФО	171	0	37,3 $\pm$ 31,2	9,9	29,5	63,3
Южный ФО	154	2	33,6 $\pm$ 27,8	9,5	27,4	54,8
Приволжский ФО	398	6	36,2 $\pm$ 29,8	10,2	29,1	57,9
Уральский ФО	189	6	33,3 $\pm$ 29,2	8,1	26,1	56,7
Сибирский ФО	263	4	37,5 $\pm$ 31,3	9,3	30,2	62,7
Дальневосточный ФО	83	2	31,3 $\pm$ 26,7	9,3	23,3	52,4
Северо-Кавказский ФО	117	3	36,2 $\pm$ 30,4	10,7	28,8	59,9
Москва	84	1	44,9 $\pm$ 29,1	19,9	41,5	68,8
Санкт-Петербург	90	0	38,9 $\pm$ 31,8	10,0	31,4	67,0

Среди детей от 2 до 18 лет медиана перцентилей ИМТ (рис. 44) составила 29,5 (51,0): для мальчиков – 30,9 (55,0), для девочек – 28,4 (48,0). Перцентиль ИМТ<25 наблюдался в 45,2% случаев: у мальчиков – в 44,0%, у девочек – в 46,3%. Показатели ИМТ детей (от 2 до 18 лет) в федеральных округах представлены в табл. 28.

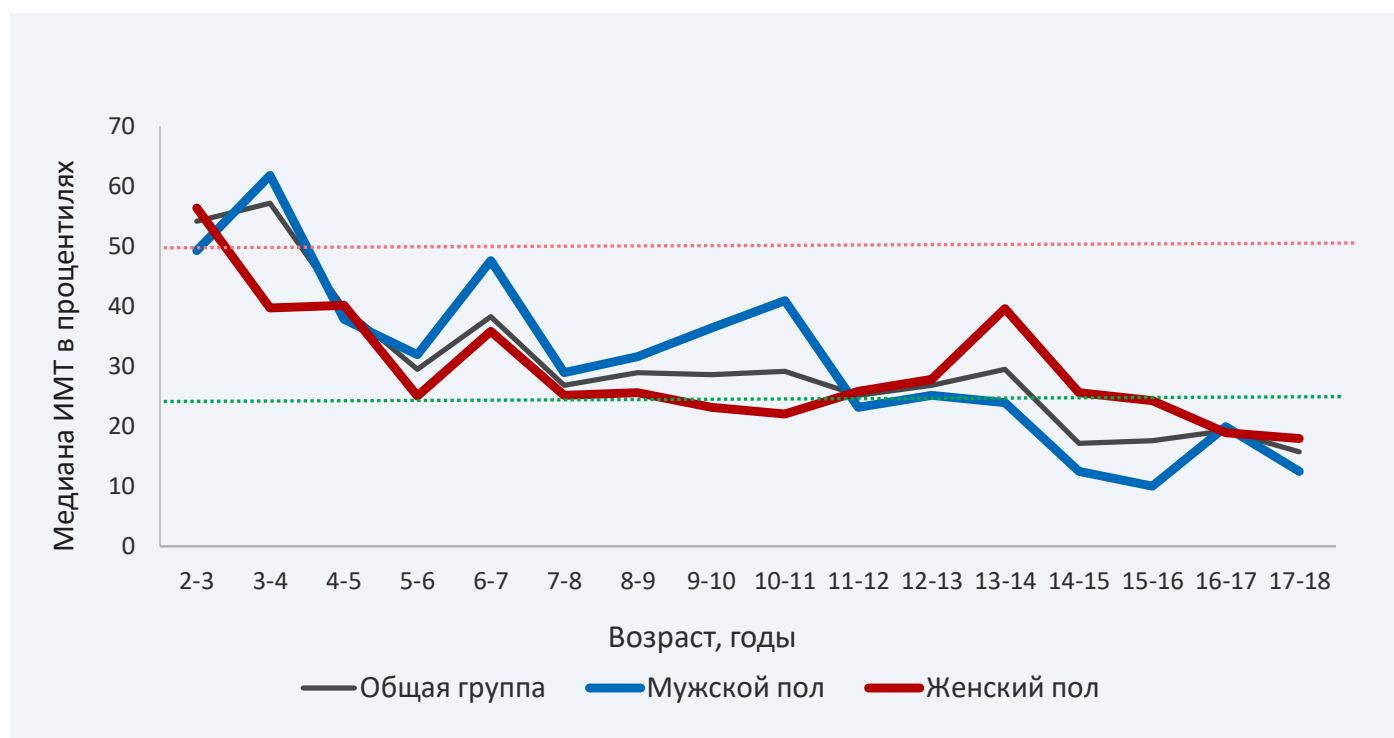


Рис. 44. Медиана ИМТ в перцентилях в зависимости от возраста (от 2 до 18 лет): красная сплошная линия – женский пол, синяя – мужской, черная – общее значение по группе, красная прерывистая – целевое значение (50-й перцентиль), зеленая прерывистая – 25-й перцентиль.

Таблица 29. Нутритивный статус взрослых (18 лет и старше): описательная статистика по регионам.

Регион	Число пациентов	Масса тела, кг (среднее значение ± SD)	Рост, см (среднее значение ± SD)	ИМТ, кг/м ²	
	N			Среднее значение ± SD	Медиана (IQR)
Центральный ФО	334	56,5±11,6	168,2±8,9	19,9±3,1	19,5 (3,8)
Северо-Западный ФО	73	57,2±13,3	168,9±10,1	19,9±3,1	19,5 (3,9)
Южный ФО	62	55,1±11,1	169,7±8,0	19,0±2,8	18,6 (2,9)
Приволжский ФО	188	56,0±11,9	168,5±9,3	19,6±3,3	19,4 (4,1)
Уральский ФО	64	55,8±13,5	166,2±10,4	20,1±3,9	19,5 (4,8)
Сибирский ФО	75	55,0±11,7	168,1±8,3	19,4±3,6	18,5 (3,8)
Дальневосточный ФО	47	54,0±12,8	165,5±16,5	19,4±3,3	18,8 (5,1)
Северо-Кавказский ФО	22	59,4±12,4	170,1±8,1	20,4±3,5	19,7 (4,9)
Москва	156	56,7±10,7	168,7±8,3	19,8±3,1	19,6 (3,6)
Санкт-Петербург	42	59,2±13,6	170,0±10,0	20,3±3,2	19,7 (4,2)

Показатели нутритивного статуса взрослых составили: медиана (IQR) массы тела – 54,0 (15,0) кг, роста – 168,0 (13,0) см, ИМТ – 19,3 (4,0) кг/м². Показатели нутритивного статуса среди взрослых в федеральных округах представлены в табл. 29.

Среди взрослых медиана ИМТ (рис. 45) составила 19,3 (4,0) кг/м², для мужчин – 19,6 (4,2) кг/м², для женщин – 18,8 (3,5) кг/м². ИМТ<18,5 кг/м² наблюдался в 39,2% случаев: у мужчин – в 36,0%, у женщин – в 42,7%.

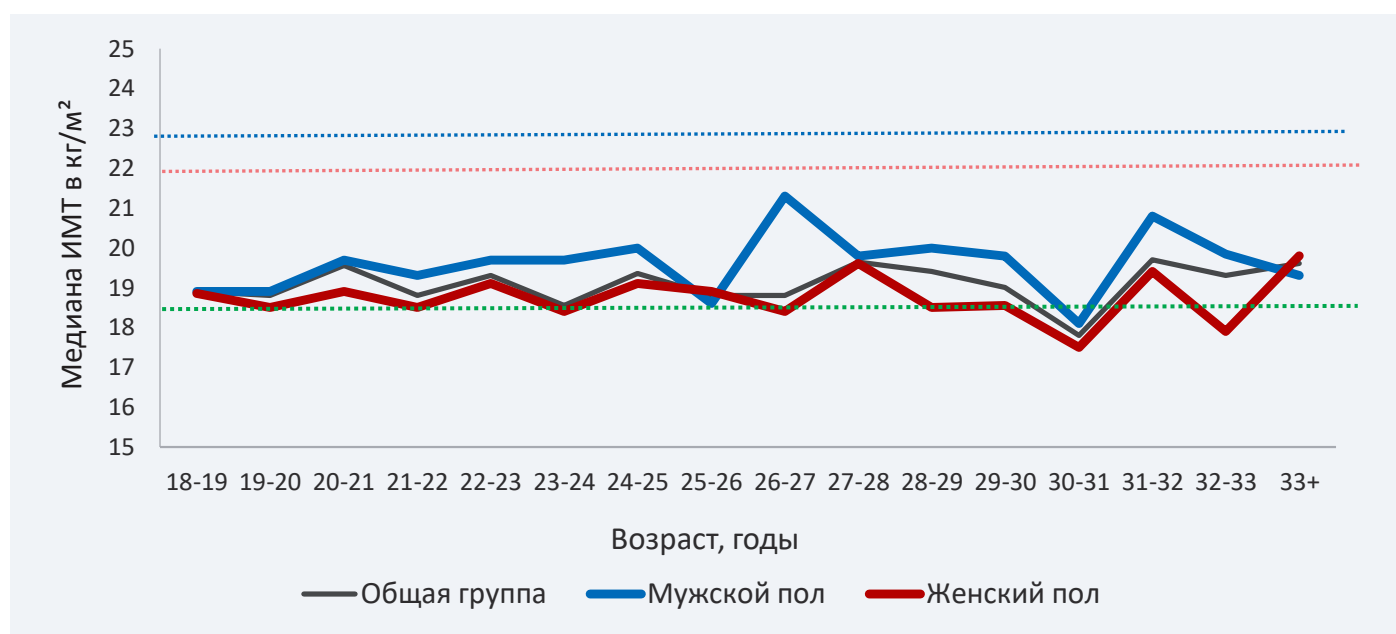


Рис. 45. Медиана ИМТ у взрослых пациентов с муковисцидозом (старше 18 лет) в зависимости от возраста: красная сплошная линия – женский пол, синяя – мужской, черная – общее значение по группе, прерывистая красная линия – целевое значение для женщин (22 кг/м²), прерывистая синяя линия – целевое значение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

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.

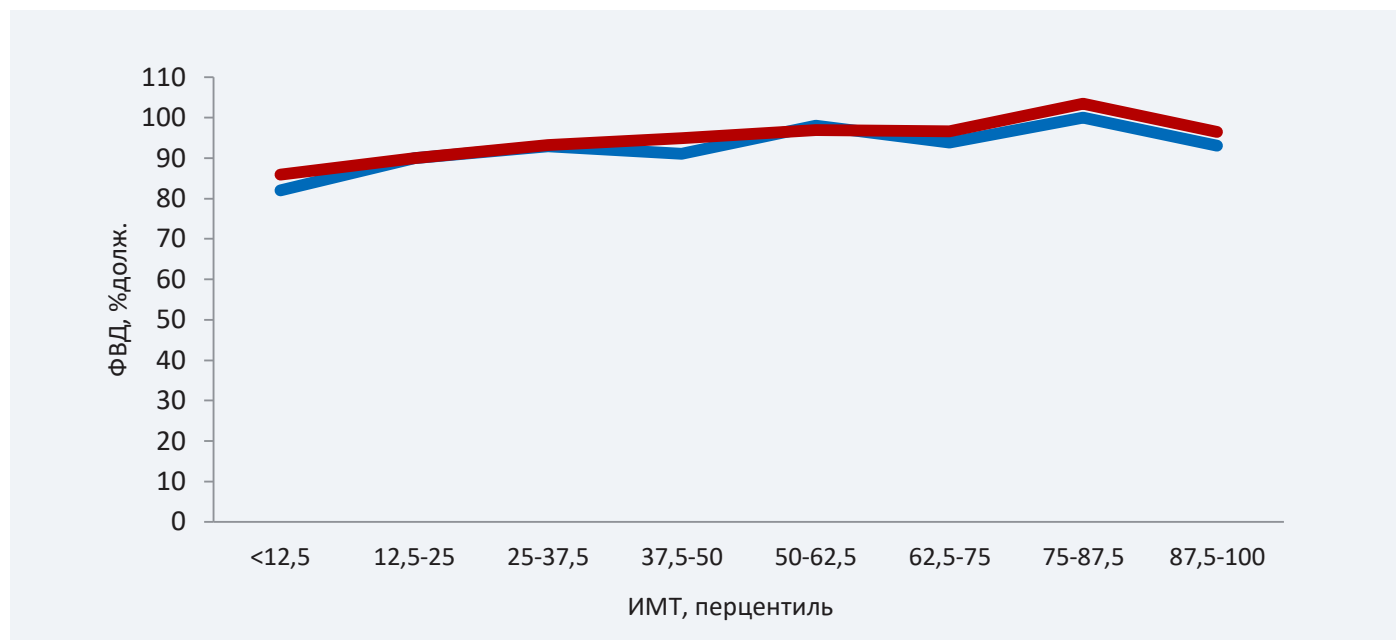


Рис. 46. Медианы спирометрических показателей у детей и подростков с муковисцидозом (от 5 до 18 лет) в зависимости от нутритивного статуса.

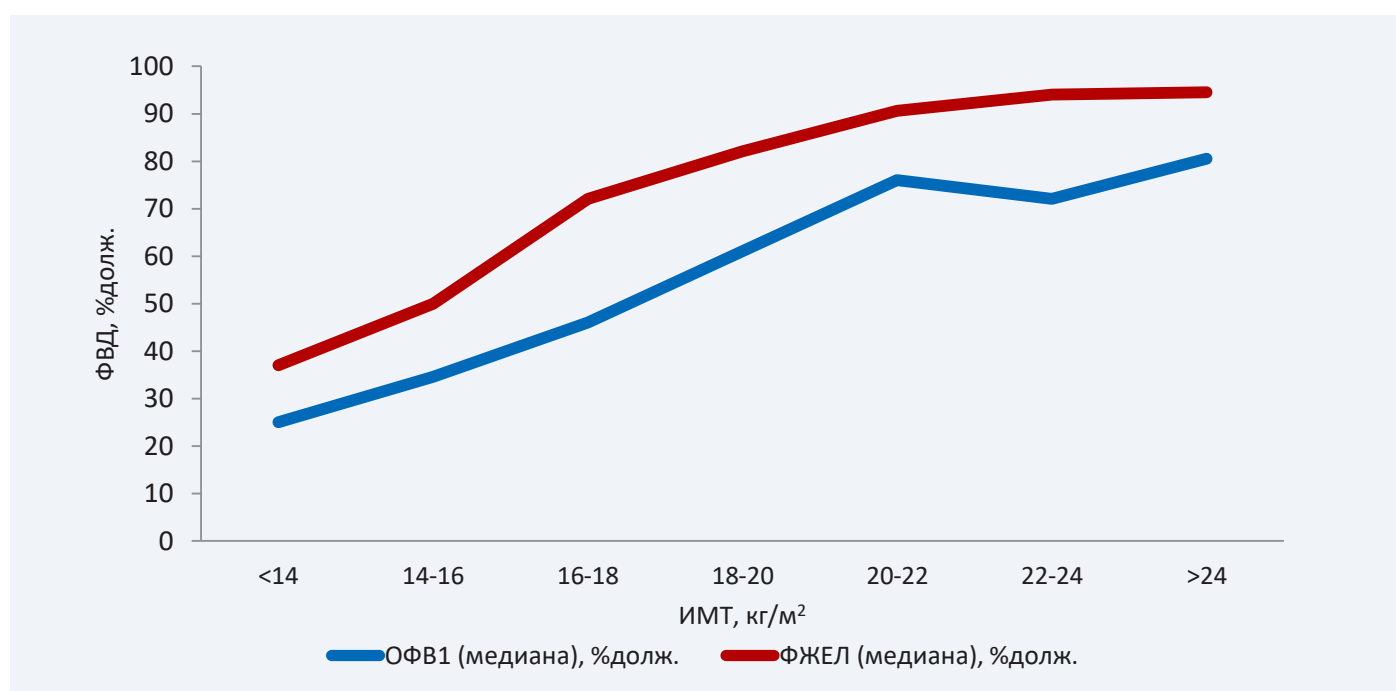


Рис. 47. Медианы спирометрических показателей у взрослых пациентов муковисцидозом (старше 18 лет) в зависимости от нутритивного статуса.

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 дыхательной недостаточности, требующей кислородотерапии, в зависимости от возраста больных. Сравнительный анализ частоты осложнений за отчетный год между детьми и взрослыми представлен в табл. 31.

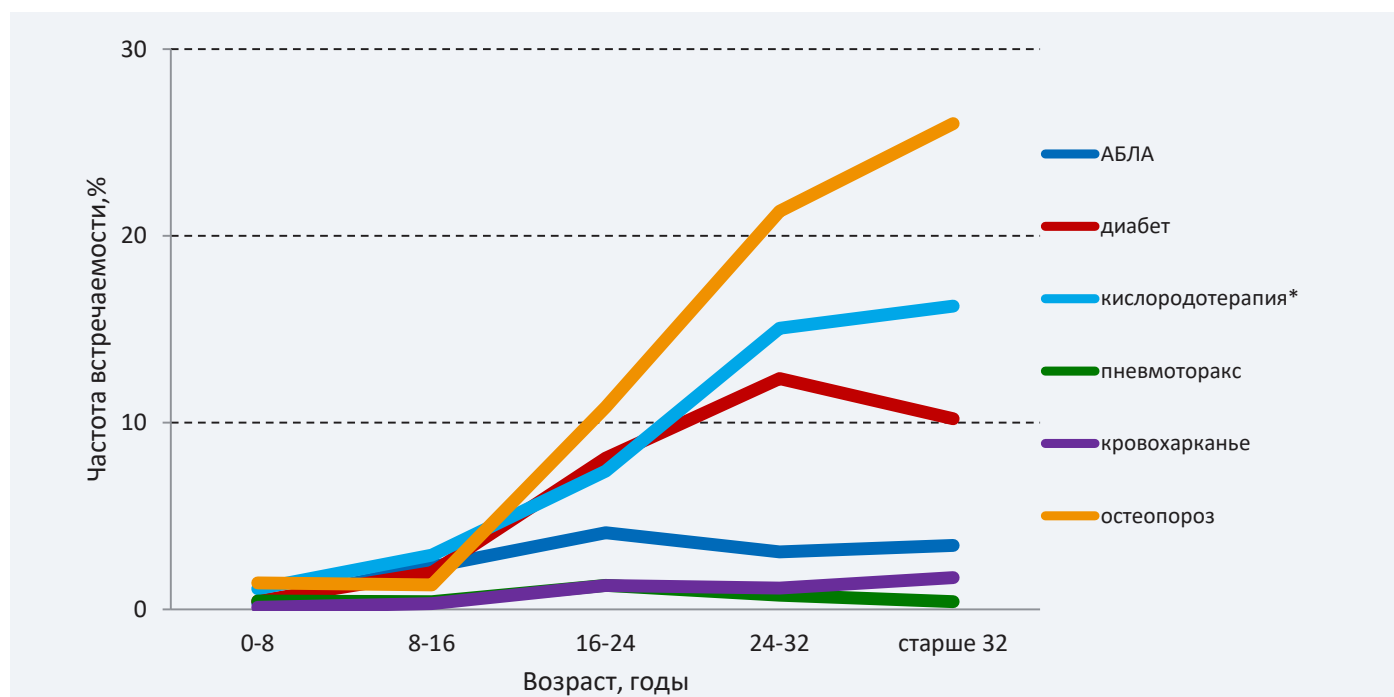


Рис. 48. Частота развития аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА), сахарного диабета с ежедневным применением инсулина, пневмоторакса (с дренированием грудной клетки), кровохарканья (легочного кровотечения), остеопороза (низкой костной массы) и применения кислородотерапии в зависимости от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

Таблица 31. Частота различных осложнений муковисцидоза за отчетный год в зависимости от возраста пациентов.

Осложнение	Все	Дети	Взрослые
Аллергический бронхолегочный аспергиллез, %	2,2	1,5	3,9
Сахарный диабет с ежедневным приемом инсулина, %	4,2	1,6	10,5
Пневмоторакс, потребовавший дренирования грудной клетки, %	0,6	0,4	1,2
Цирроз печени с портальной гипертензией/гиперспленизмом, %	3,9	3,3	5,4
Цирроз печени без портальной гипертензии/гиперспленизма, %	3,4	3,9	2,5
Цирроз печени, данных о портальной гипертензии нет, %	0,1	0,1	0,1
Поражение печени без цирроза, %	15,5	18,3	8,8
Легочное кровотечение, %	0,6	0,2	1,5
Остеопороз (низкая костная масса), %	6,4	1,8	19,2
Электролитные расстройства, %	3,7	6,4	1,5
Синдром дистальной интестинальной обструкции, %	2,2	2,8	0,8
Наличие онкологического заболевания, %	0,1	0,0	0,2
Амиллоидоз, %	0,8	0,5	1,4
Синусит с полипами %	36,7	34,8	41,5
Синусит без полипов %	31,0	26,7	42,3

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 кинезотерапии [9].

На рис. 49 представлена частота аллергического бронхолегочного аспергиллеза, который зафиксирован у 2,2% пациентов.

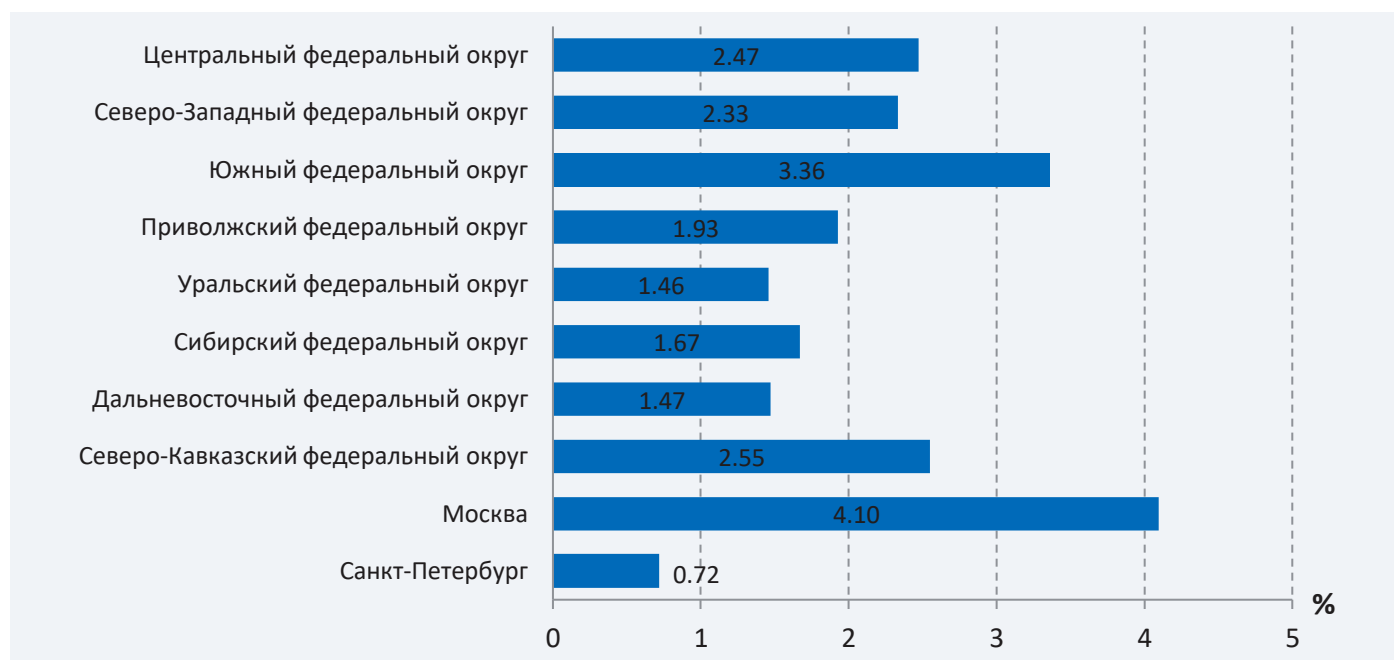


Рис. 49. Частота аллергического бронхолегочного аспергиллеза среди пациентов с муковисцидозом.

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



Рис. 50. Частота сахарного диабета с ежедневным приемом инсулина среди пациентов с муковисцидозом.

Частота развития сахарного диабета с ежедневным приемом инсулина представлена на рис. 50, который зафиксирован у 4,2% больных.

Частота развития пневмоторакса с дренированием плевральной полости представлена на рис. 51. Данное осложнение зафиксировано у 0,6% больных.

Частота развития поражения печени представлена на рис. 52. Под «поражением печени» имелось в виду: цирроз печени (с портальной гипертензией, без портальной гипертензии, о наличии портальной гипертензии неизвестно) и поражение печени без цирроза.

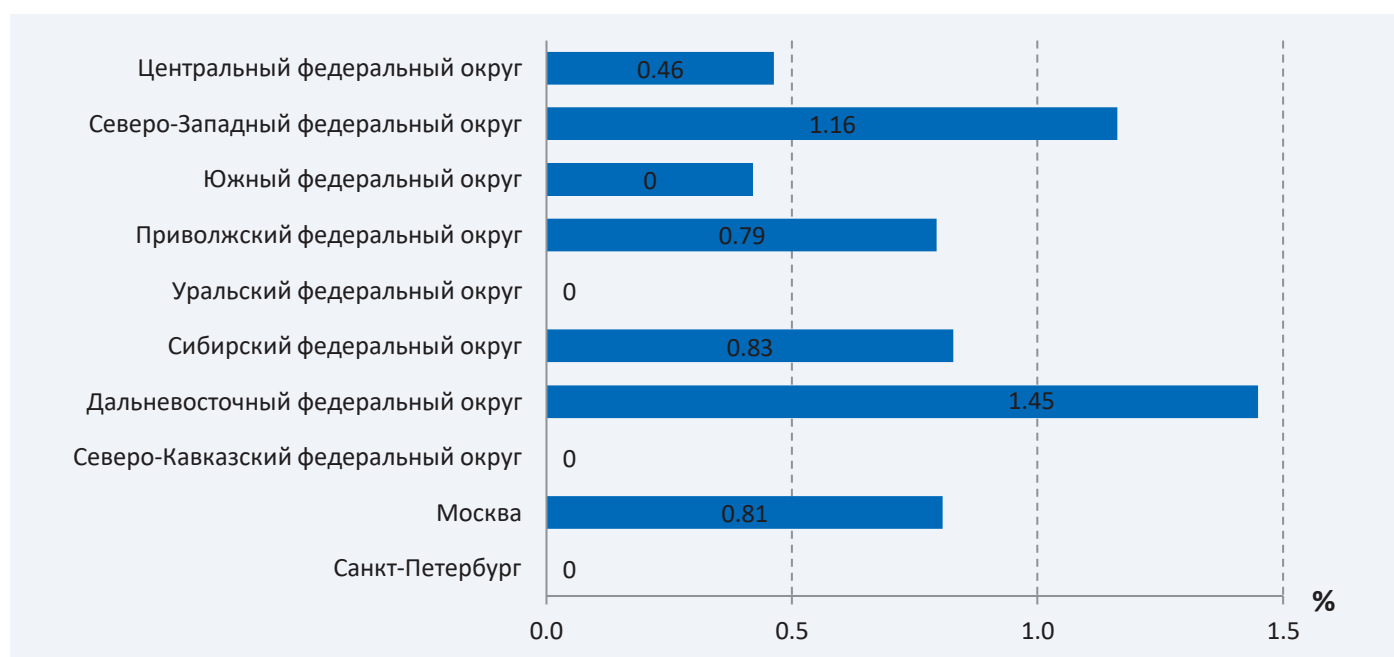


Рис. 51. Частота развития пневмоторакса с дренированием грудной клетки в отчетном году среди пациентов с муковисцидозом.

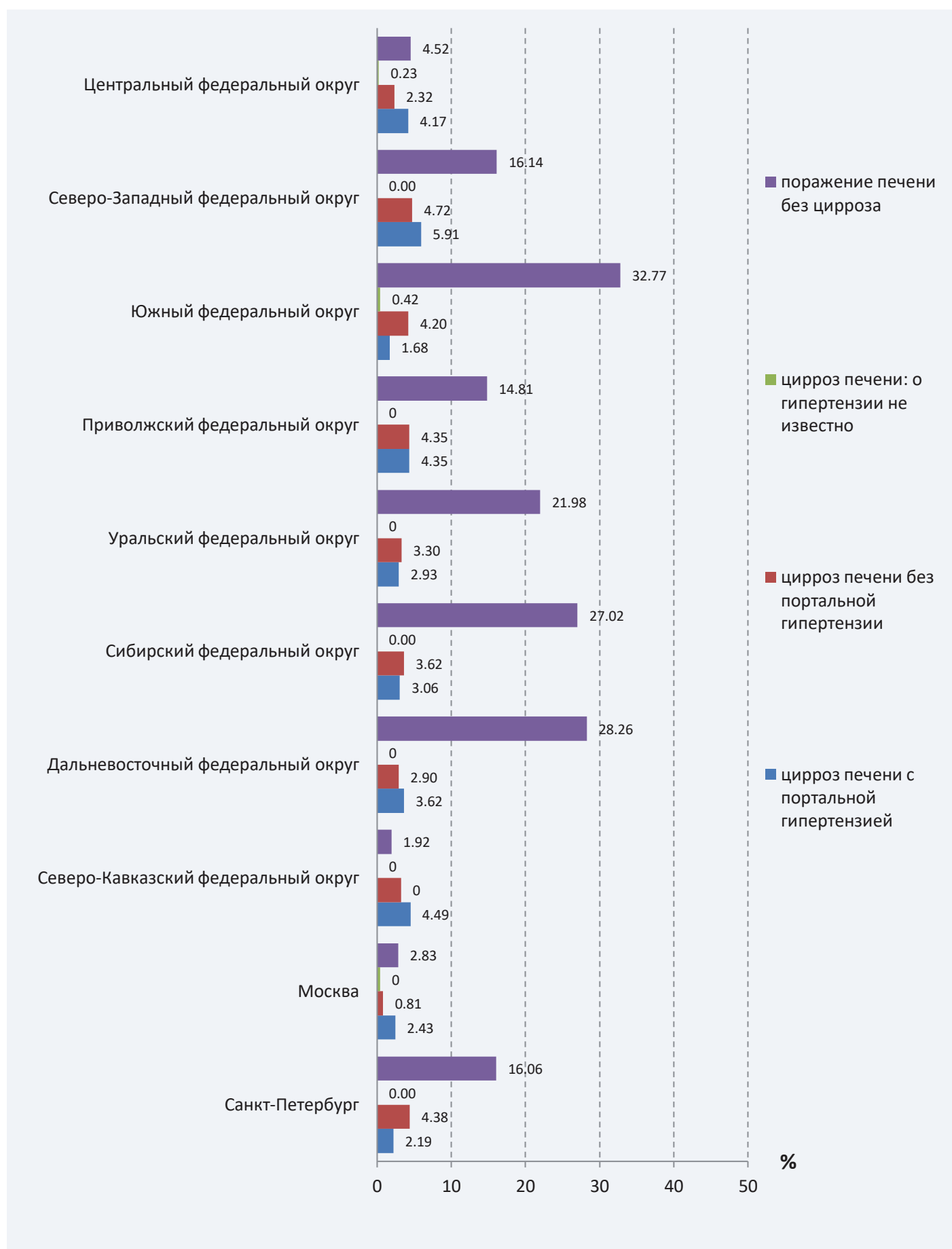


Рис. 52. Частота поражения печени среди пациентов с муковисцидозом.

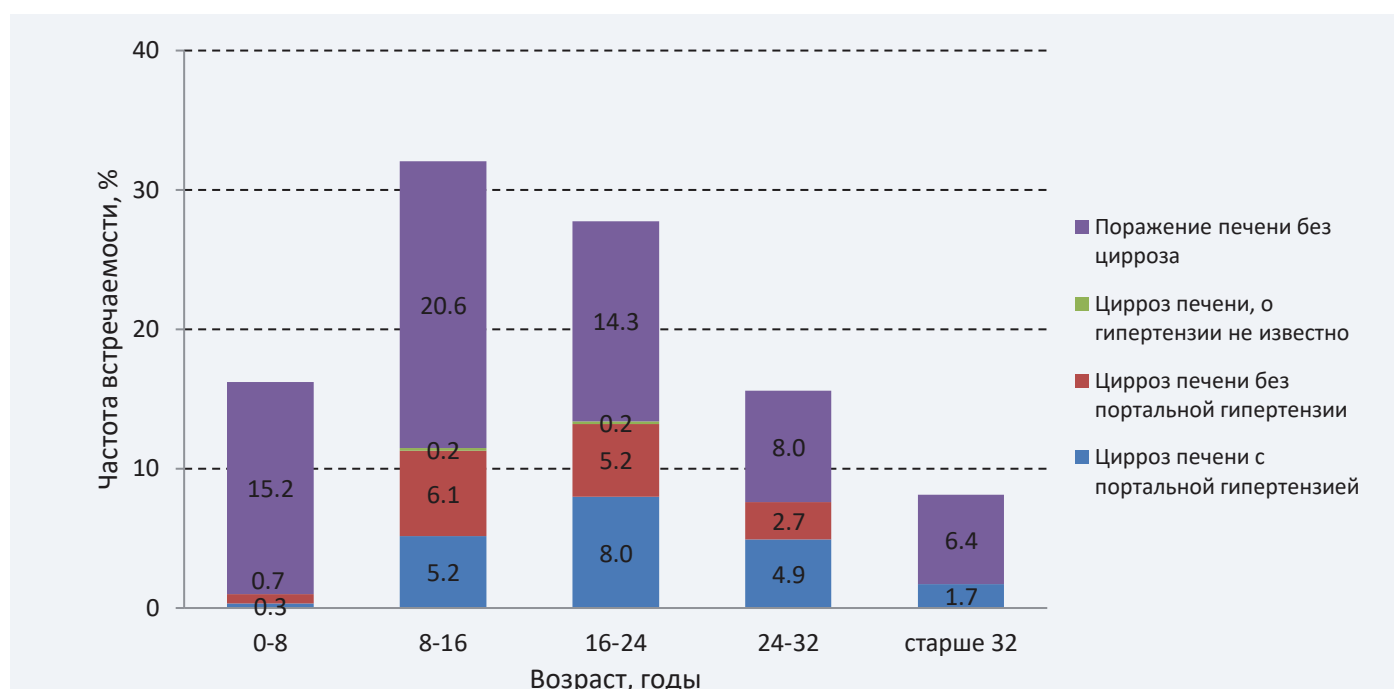


Рис. 53. Структура поражения печени в зависимости от возраста больных.

Для определения поражения печени использовались критерии, применяемые в Регистре Великобритании (дата обращения 07.08.2017). Эти критерии позволяют разделить 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 3,9%, без портальной гипертензии – у 3,4%, цирроз печени (гипертензия не известна) у 0,1% больных и поражение печени без цирроза – у 15,5% пациентов.

На рис. 53 представлено изменение структуры поражения печени с зависимости от возраста больных.

Частота легочного кровотечения в отчетном году представлена на рис. 54, которое зафиксировано у 0,6% больных.

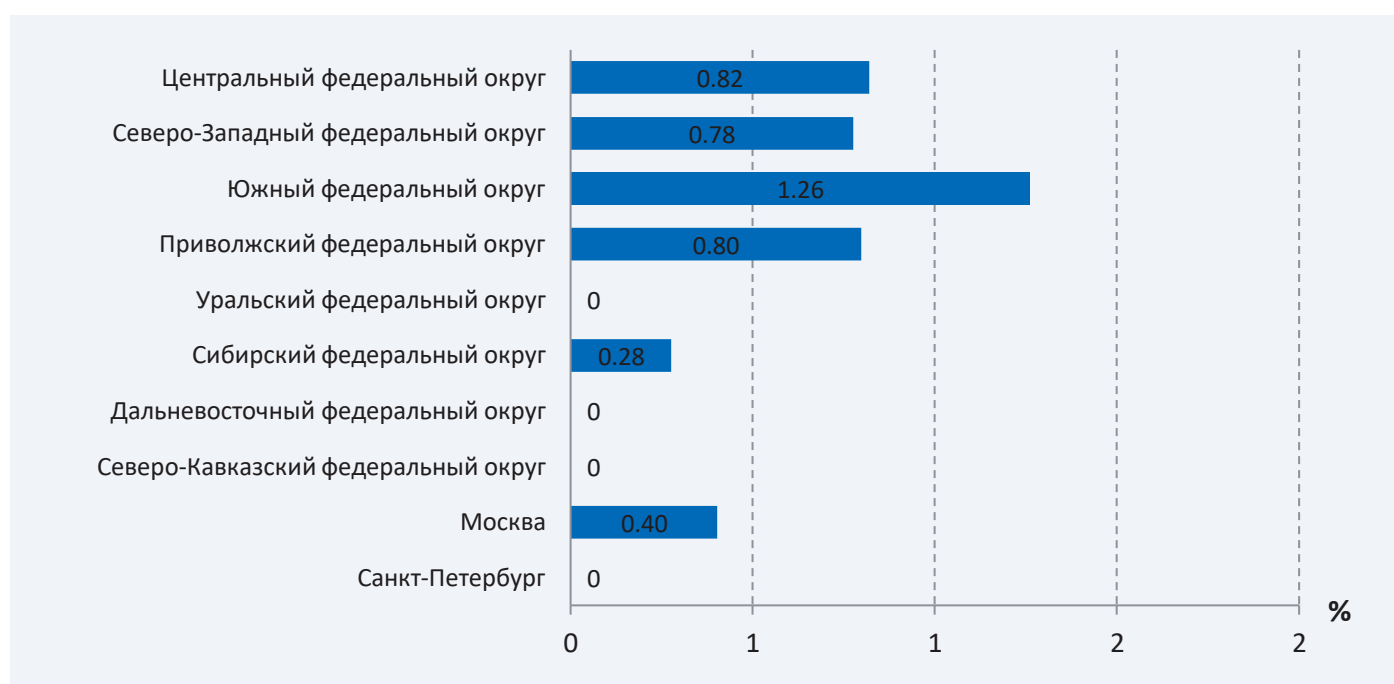


Рис. 54. Частота легочного кровотечения у пациентов с муковисцидозом.

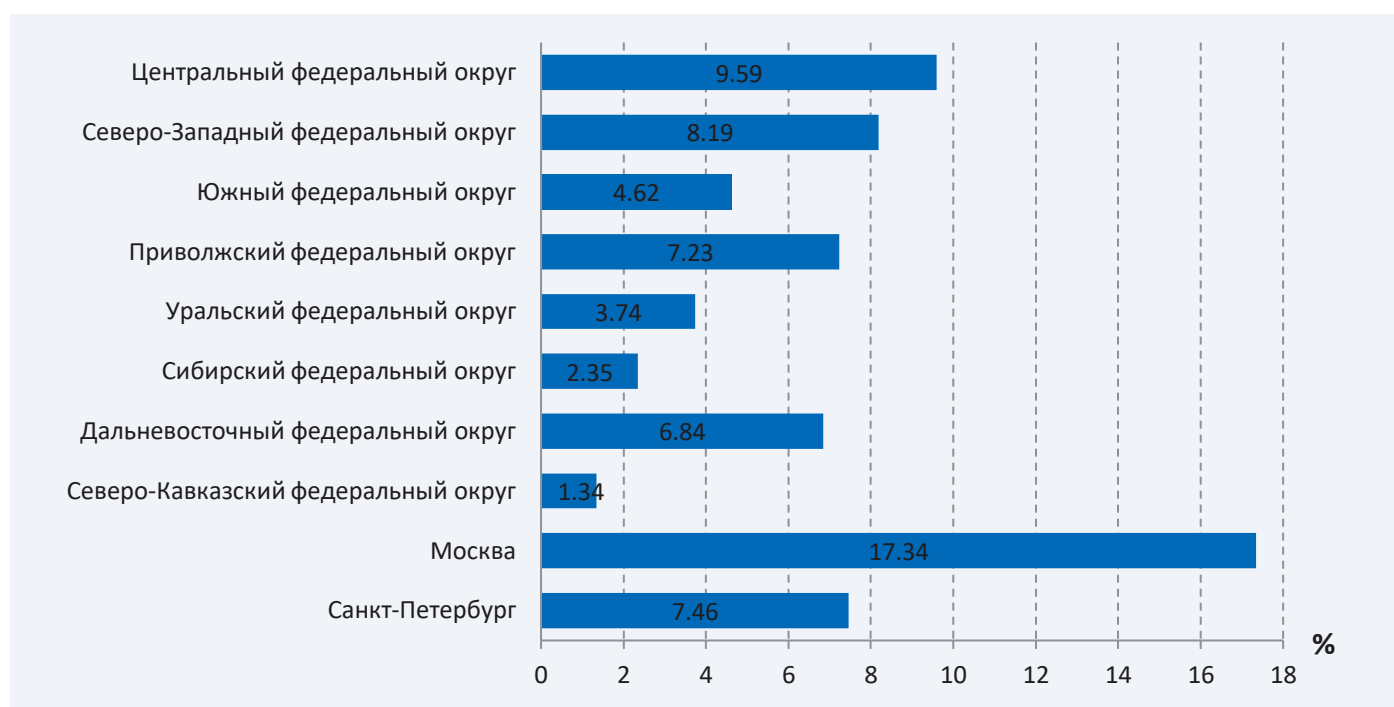


Рис. 55. Частота развития остеопороза (низкой костной массы) у пациентов с муковисцидозом.

Частота остеопороза (низкая костная масса) представлена на рис. 55, который зафиксирован у 6,4% больных. Критерии диагностики остеопороза – снижение МПК z score ниже 2 сигмальных отклонений и низкоэнергетический перелом.

Частота риносинусита представлена на рис. 56. Синусит с полипами зафиксирован у 36,7% больных, синусит без полипов – у 31,0% больных.

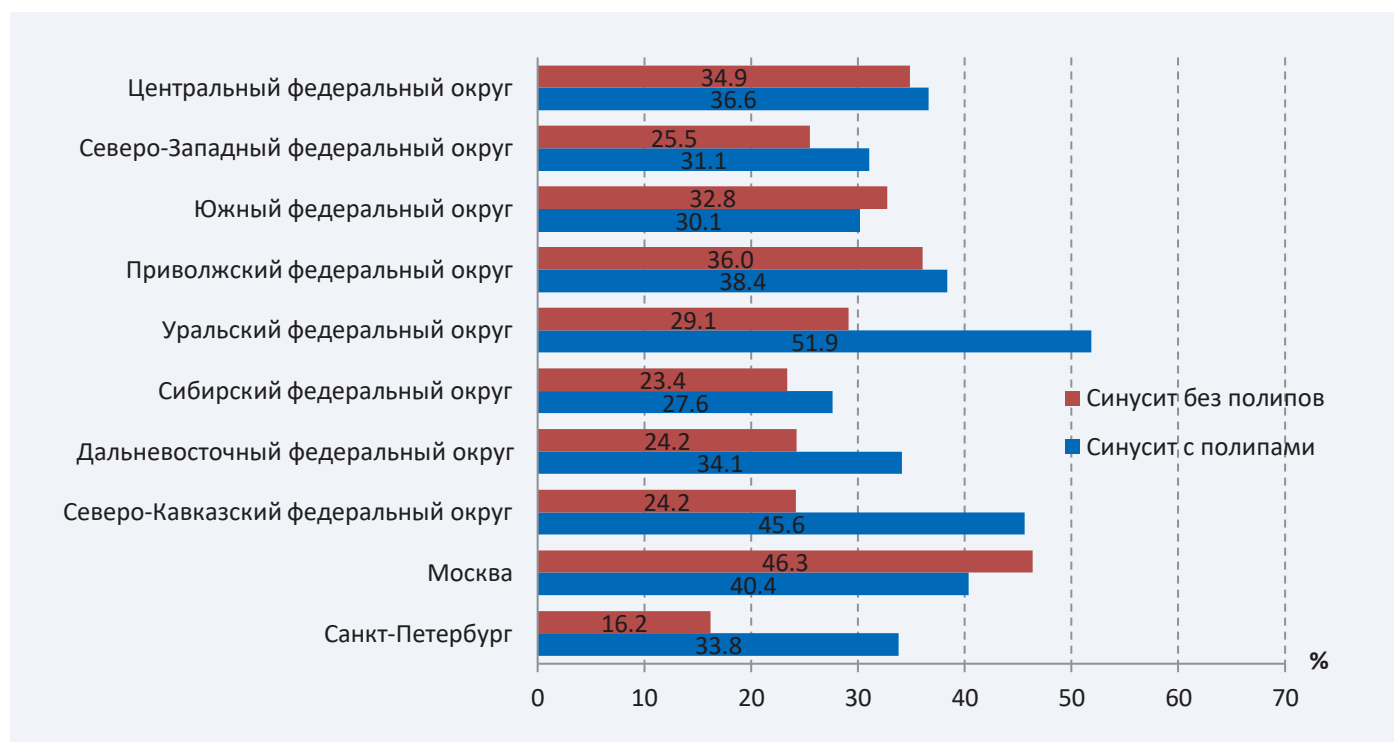


Рис. 56. Частота развития риносинусита у пациентов с муковисцидозом.

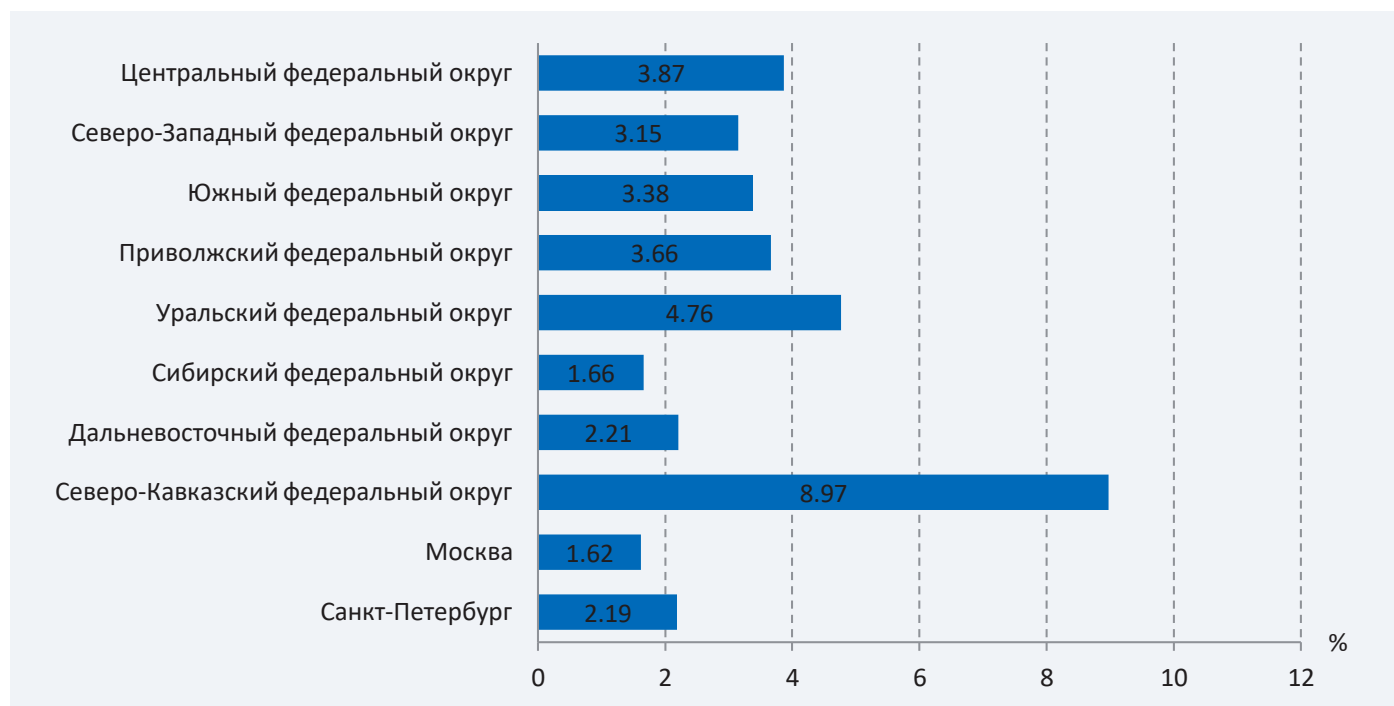


Рис. 57. Частота электролитных расстройств у пациентов с муковисцидозом.

Число пациентов, оперированных в отчетном году по поводу полипов, составило 14,2% от всех пациентов с синуситом с полипами.

Частота электролитных расстройств в отчетном году представлена на рис. 57, которые зафиксированы у 3,7% больных.

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), %	70,7	75,9	58
Ингаляции Маннитола (>3мес), %	5,8	5	7,7
Антибиотики			
ингаляционные, %	45,0	39,8	57,4
внутривенные, %	36,4	27,5	58,0
пероральные, %	61,4	52,8	81,7
Бронходилататоры, (>3мес), %	47,5	37,5	71,1
Глюкокортикостероиды(>3мес)			
ингаляционные, %	11,3	7,9	19,6
системные, %	3,4	1,7	7,5
Дорназа альфа (>3мес), %	95,1	98,3	87,4
2 – 2,5 мл (2,5 мг) 1 раз/сут.	74,5	73,5	76,9
3 – 2,5 мл (2,5 мг) 2 раза/сут. (2-я ингаляция Через мунштук)	1,2	0,3	3,1
4 – 2,5 мл (2,5 мг) 2 раза/сут. (2-я ингаляция через Пари синус)	19,5	24,5	7,3
Азитромицин (>3мес), %	25,9	22,3	34,5
Урсодезоксихолевая кислота, %	86,4	93,6	69,1
Панкреатические ферменты, %	89,8	93,4	81,3
Ингибиторы протонной помпы (>3мес), %	21,2	17,2	30,6
Жирорастворимые витамины, (>3мес) %	84,2	93,5	62,4
Кинезитерапия, %	73,1	85,2	44,4
Кислородотерапия, %	5,2	2,2	12,9
CFTR модуляторы, %			
Ивакафтор	0,40	0,10	1,19
Лумакафтор / Ивакафтор	2,72	3,06	1,84
Тезакафтор /Ивакафтор + Ивакафтор	0,28	0,07	0,83
Элексакафтор / Тезакафтор / Ивакафтор + Ивакафтор	3,07	2,53	4,50
Неинвазивная вентиляция легких, (>3мес), %			
CPAP (режим постоянного положительного давления в дыхательных путях)	0,34	0,29	0,47
BiPAP (режим двухуровневого положительного давления в дыхательных путях)	0,62	0,00	2,09

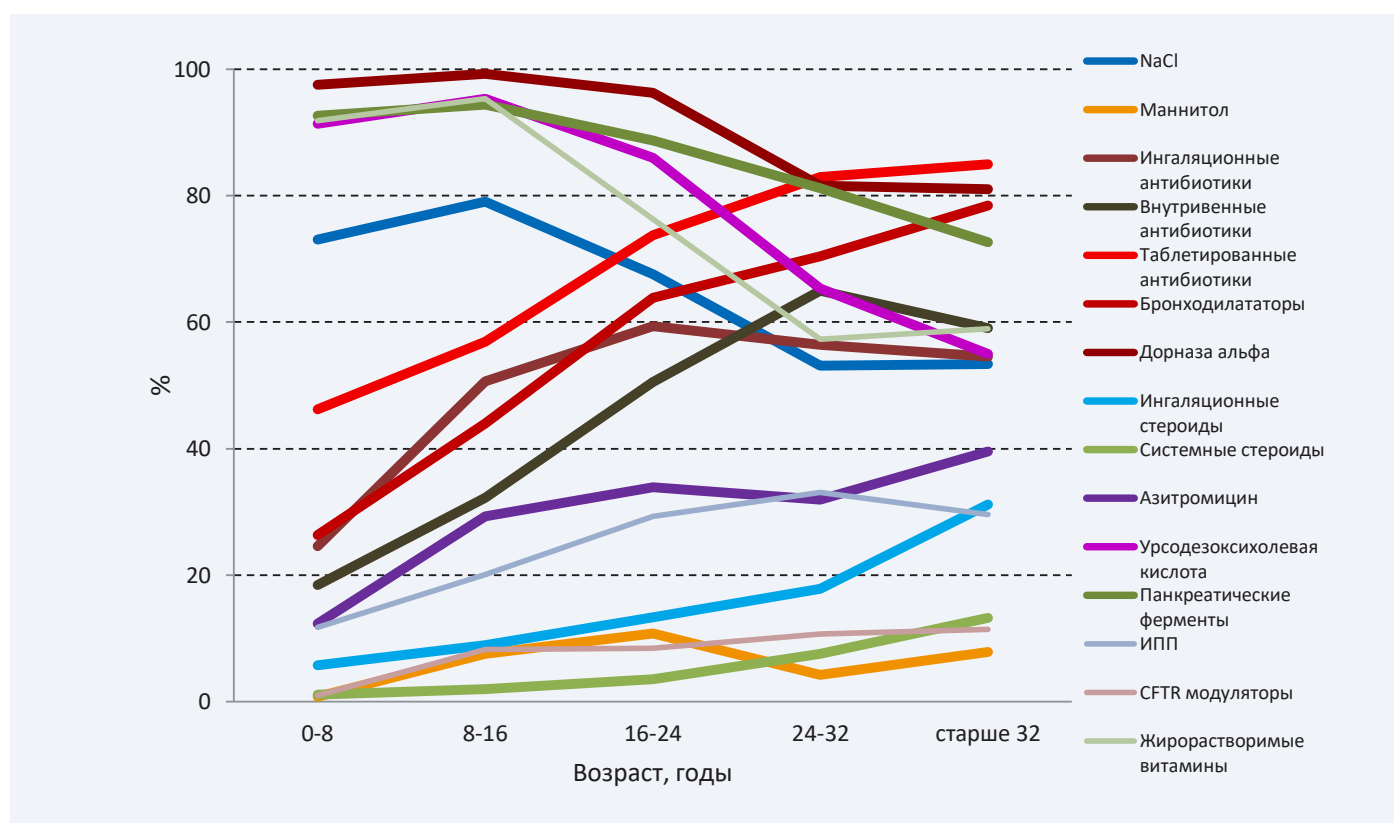


Рис. 58. Объем медикаментозной терапии в зависимости от возраста пациентов.

На рис. 59 представлена динамика назначения ингаляционной терапии по сравнению с регистрами 2011–2021 гг. Объем применения гипертонического раствора натрия хлорида представлен на рис. 60. Данный вид терапии применялся в отчетном году у 70,7% больных.

Объем применения длительных ингаляций маннитолом представлен на рис. 61. Данный вид терапии применялся в отчетном году у 5,8% больных.

Объем применения ингаляционных антибиотиков отражен на рис. 62. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 45,0% больных.

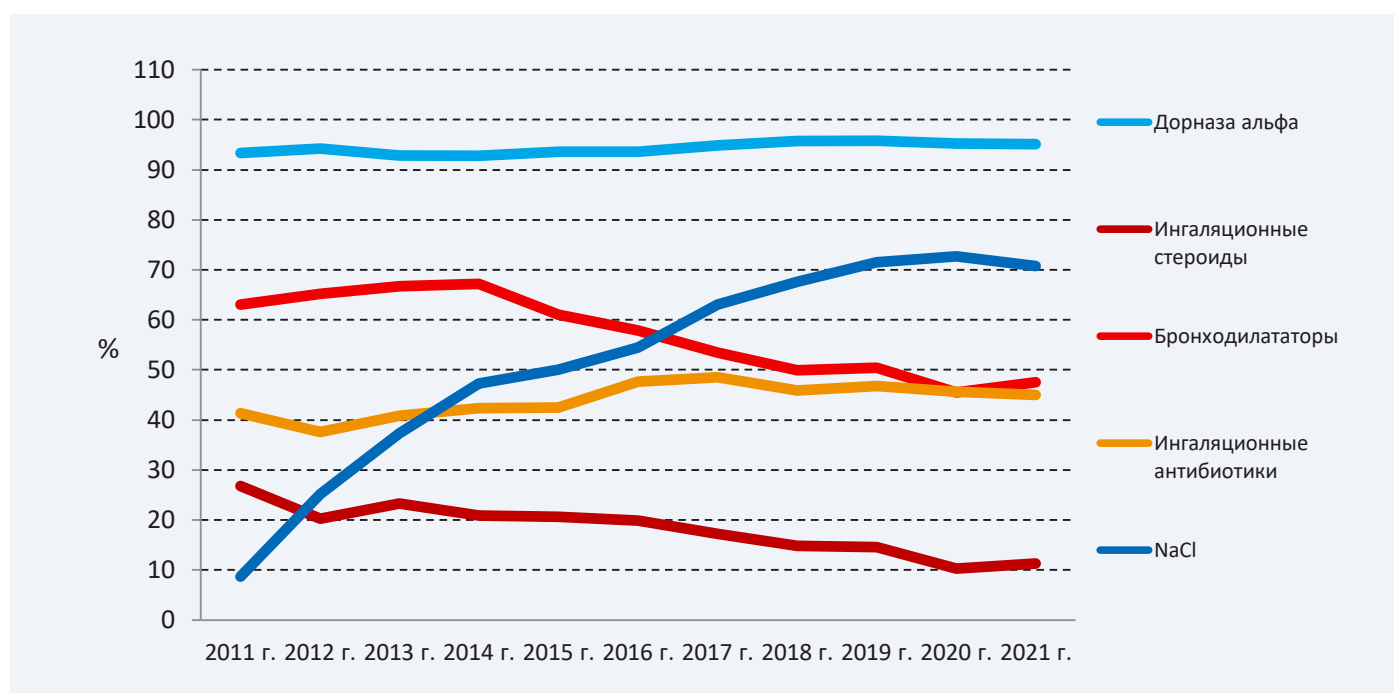


Рис. 59. Динамика назначения ингаляционной терапии в 2011–2021 гг.

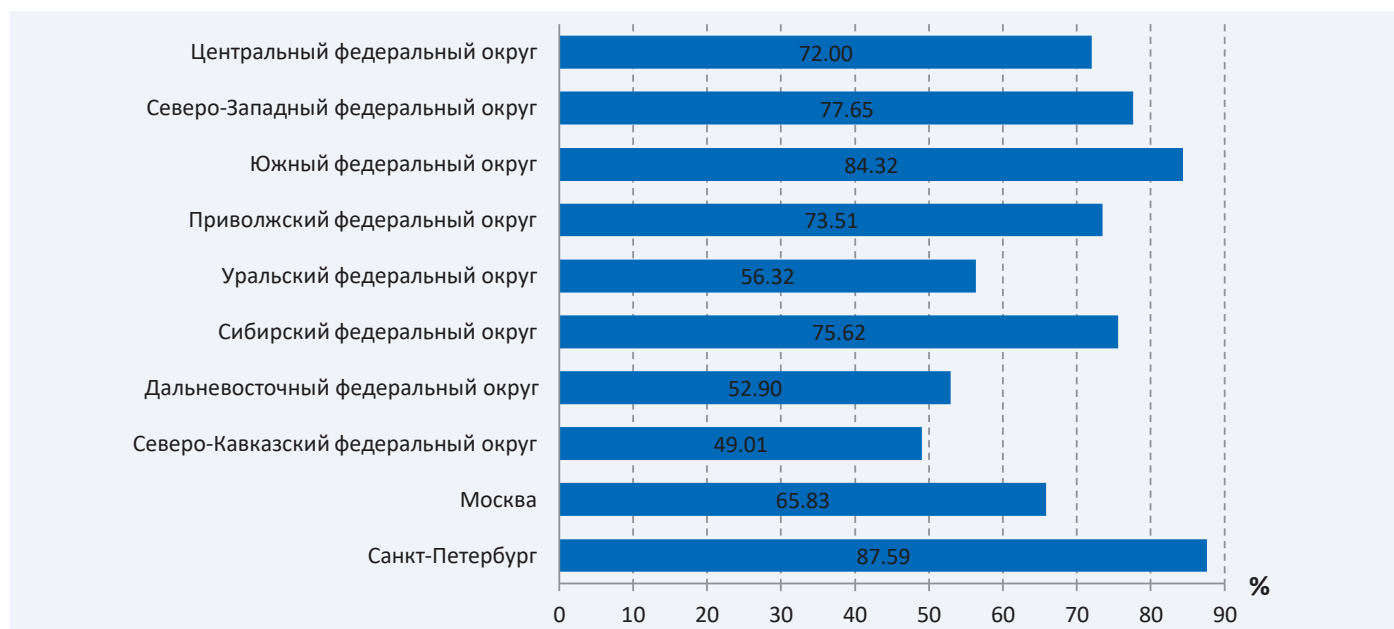


Рис. 60. Применение ингаляций гипертонического раствора натрия хлорида у пациентов с муковисцидозом.

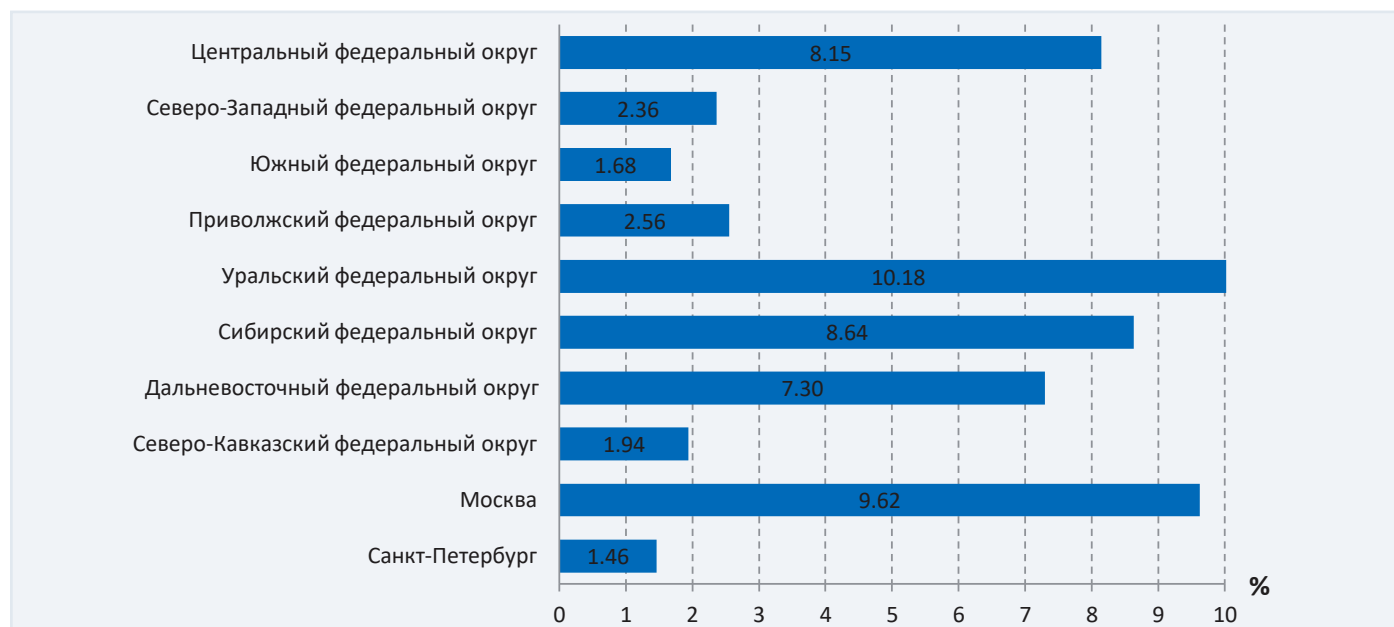


Рис. 61. Применение длительных ингаляций маннитола у пациентов с муковисцидозом.

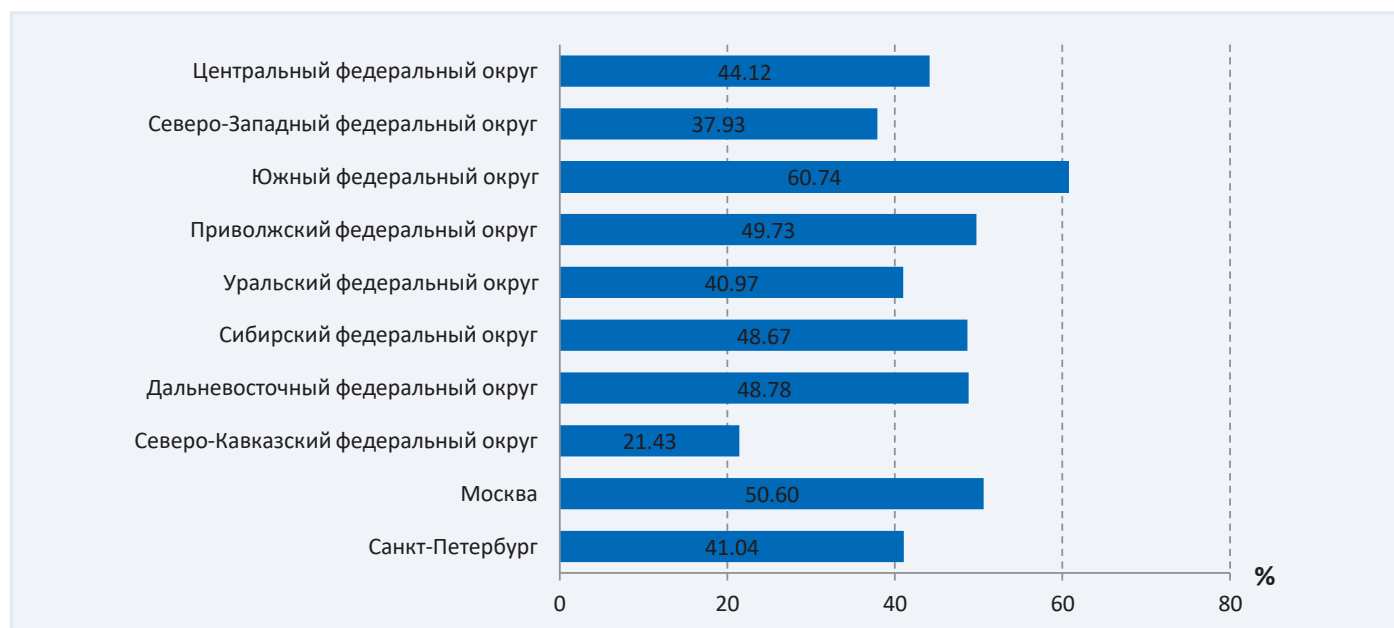


Рис. 62. Применение ингаляционных антибиотиков у пациентов с муковисцидозом.

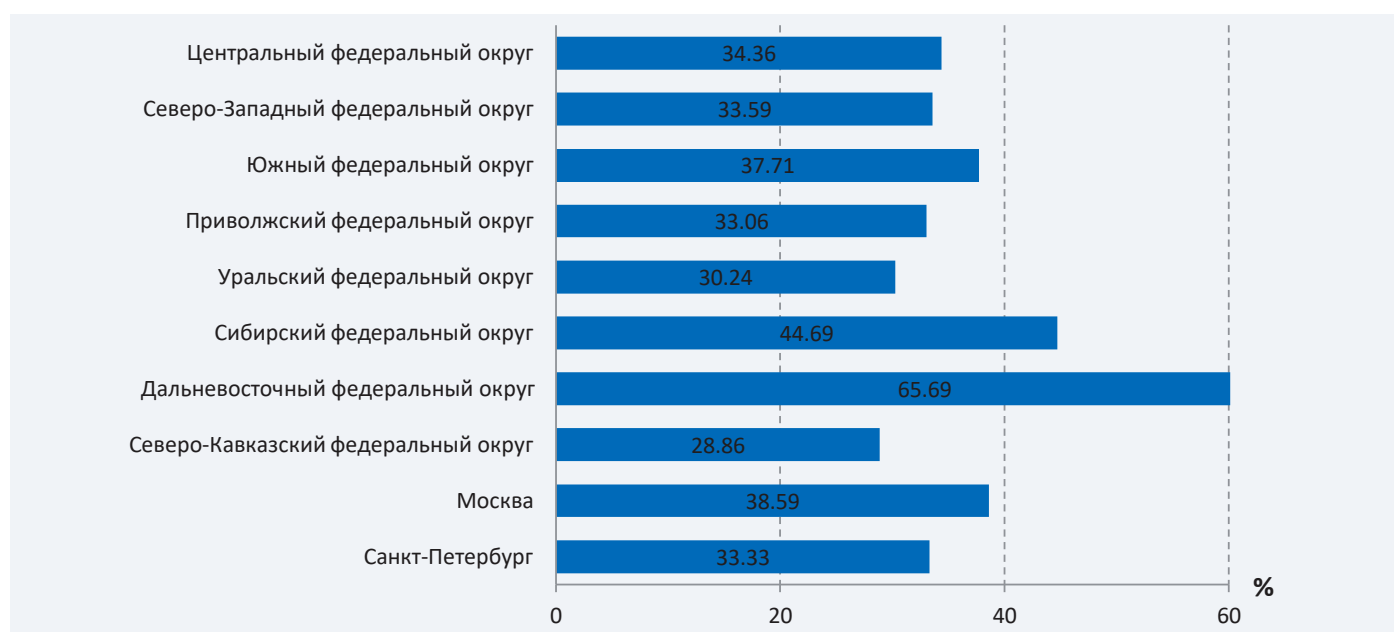


Рис. 63. Применение внутривенных антибиотиков у пациентов с муковисцидозом.

Объем применения внутривенных антибиотиков представлен на рис. 63. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 36,4% больных.

Объем применения пероральных антибиотиков в регионах представлен на рис. 64. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 61,4% больных.

Объем применения бронходилататоров отражен на рис. 65. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 47,5% больных.

Объем применения ингаляционных глюкокортикостероидов в регионах представлен на рис. 66. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 11,3% больных.

Объем применения системных глюкокортикостероидов представлен на рис. 67. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 3,4% больных.

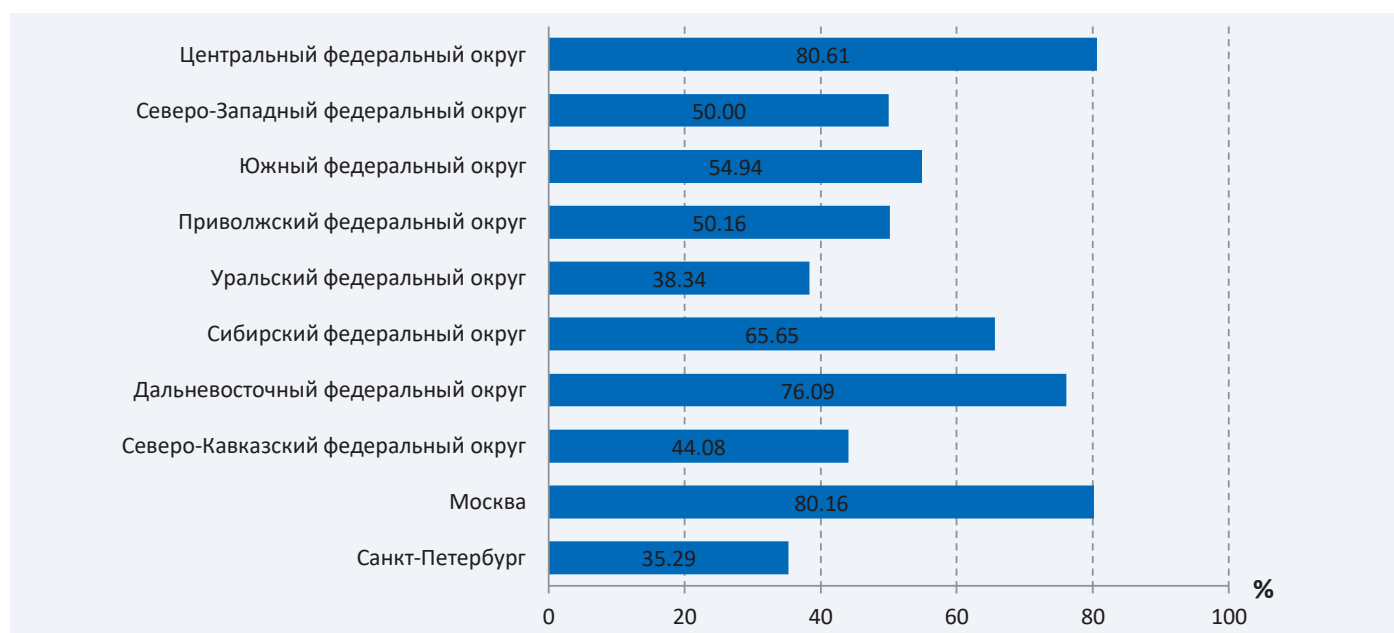


Рис. 64. Применение пероральных антибиотиков у пациентов с муковисцидозом.

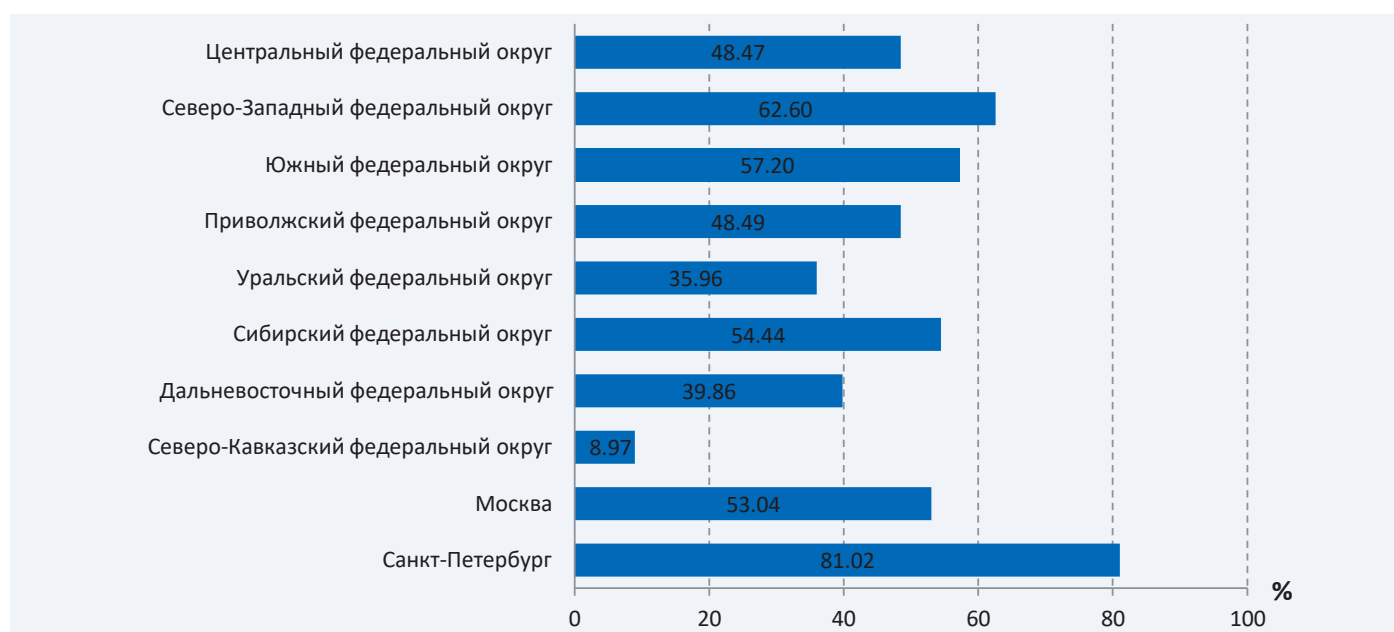


Рис. 65. Применение бронходилататоров у пациентов с муковисцидозом.

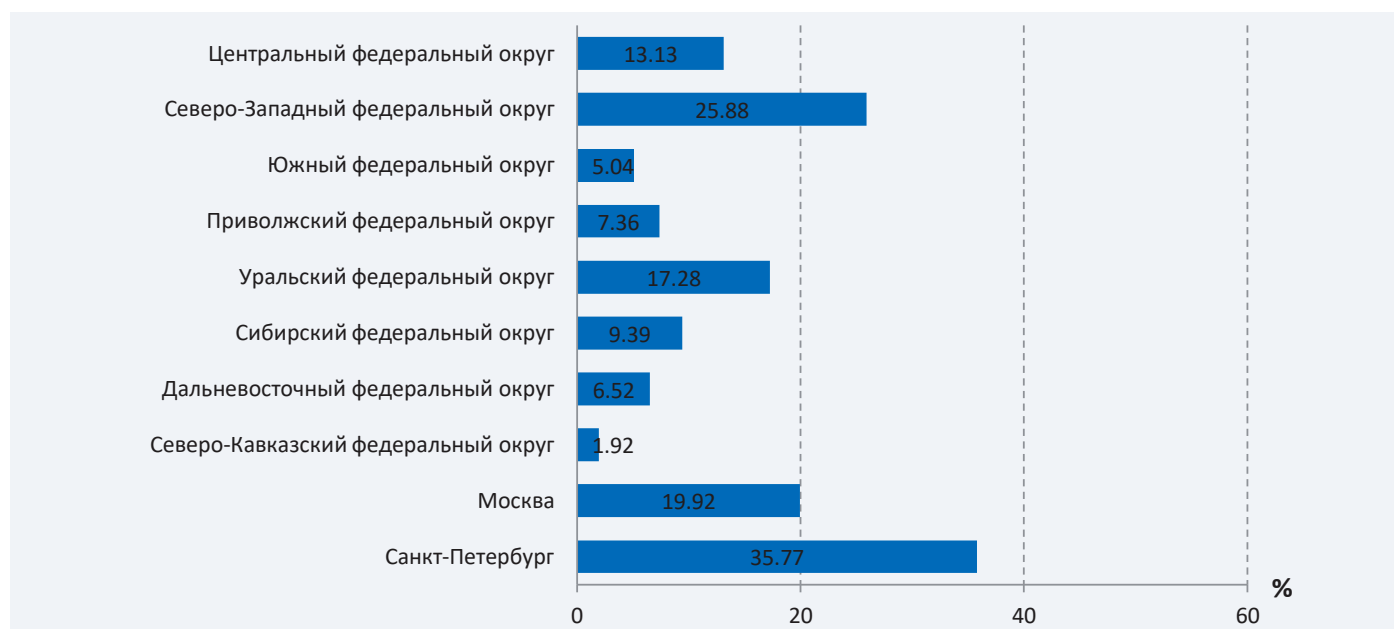


Рис. 66. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с муковисцидозом.

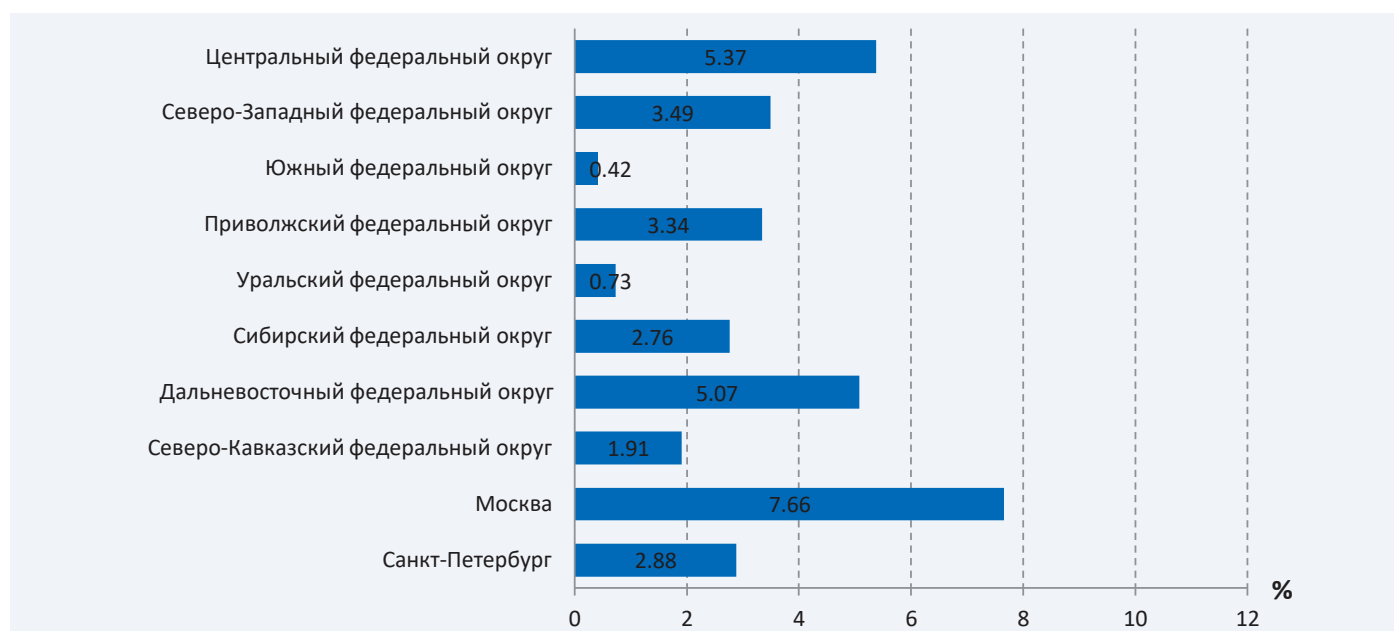


Рис. 67. Применение системных глюкокортикостероидов у пациентов с муковисцидозом.

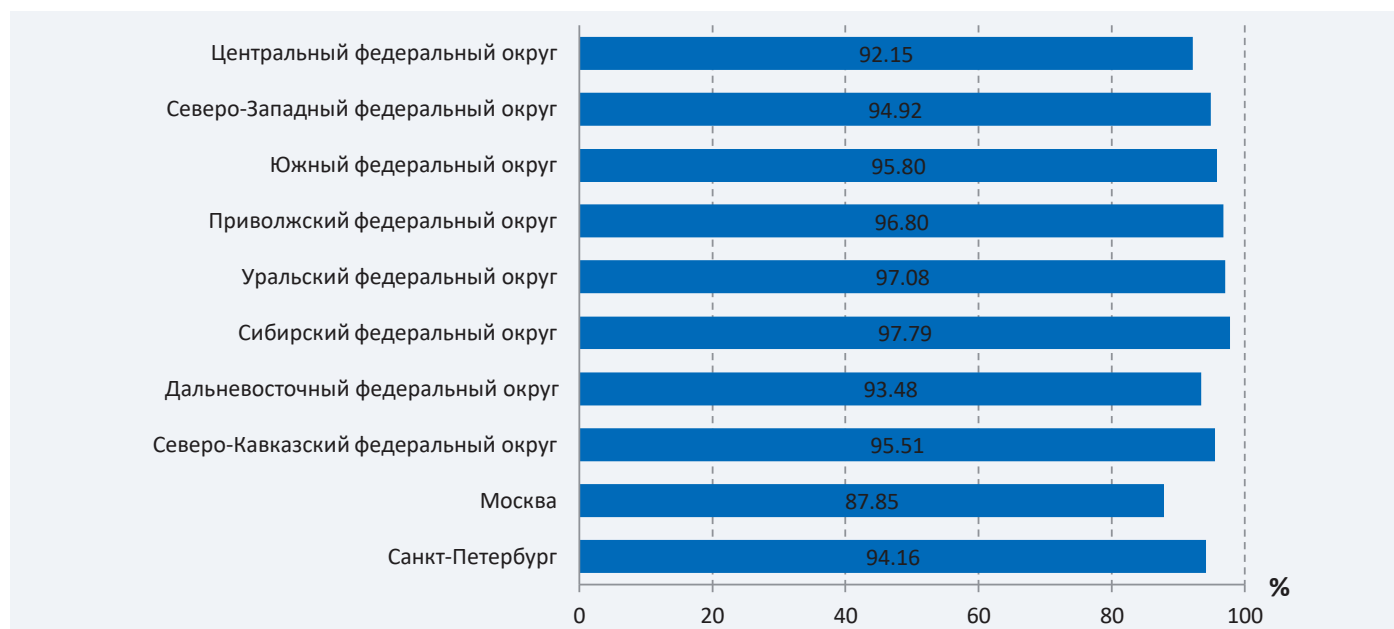


Рис. 68. Применение дорназы альфа у пациентов с муковисцидозом.

Объем применения дорназы альфа представлен на рис. 68. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 95,1% больных.

Объем применения азитромицина в субингибирующих дозах представлен на рис. 69. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 25,9% больных.

Объем применения урсодезоксихолевой кислоты представлен на рис. 70. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 86,4% больных.

Объем применения панкреатических ферментов представлен на рис. 71. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 89,8% больных.

Объем применения ингибиторов протонной помпы представлен на рис. 72. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 21,2% больных.

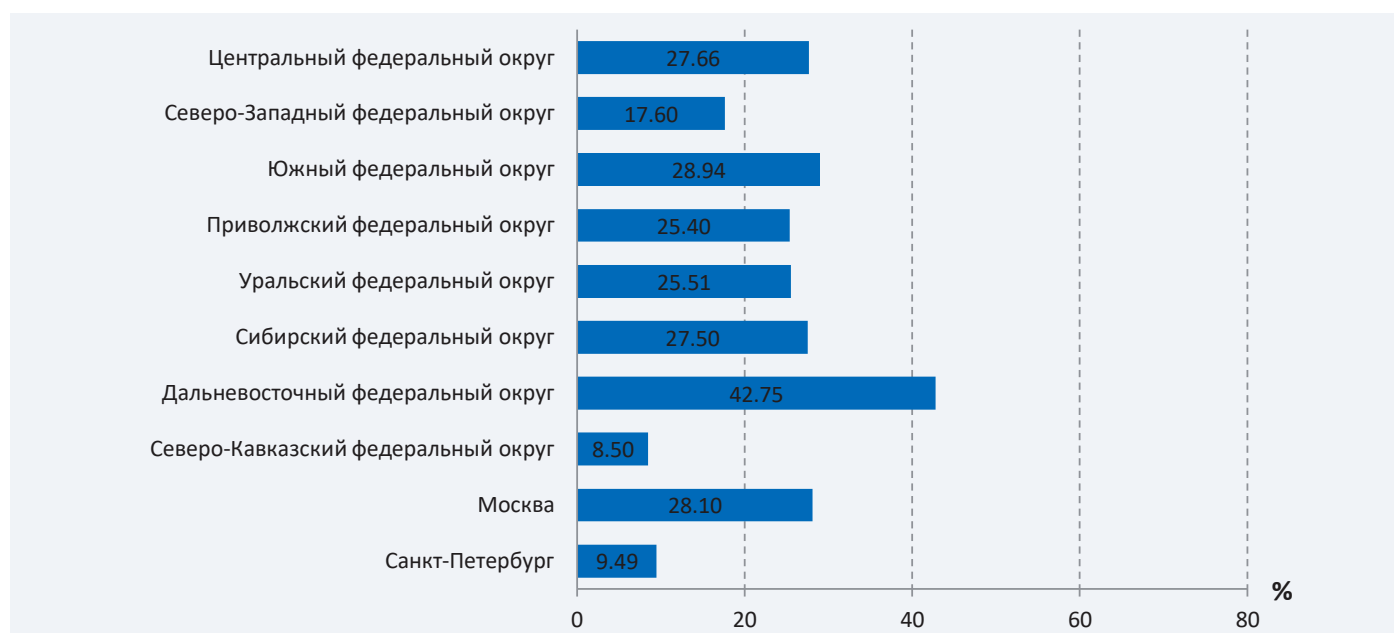


Рис. 69. Применение азитромицина в субингибирующих дозах у пациентов с муковисцидозом.

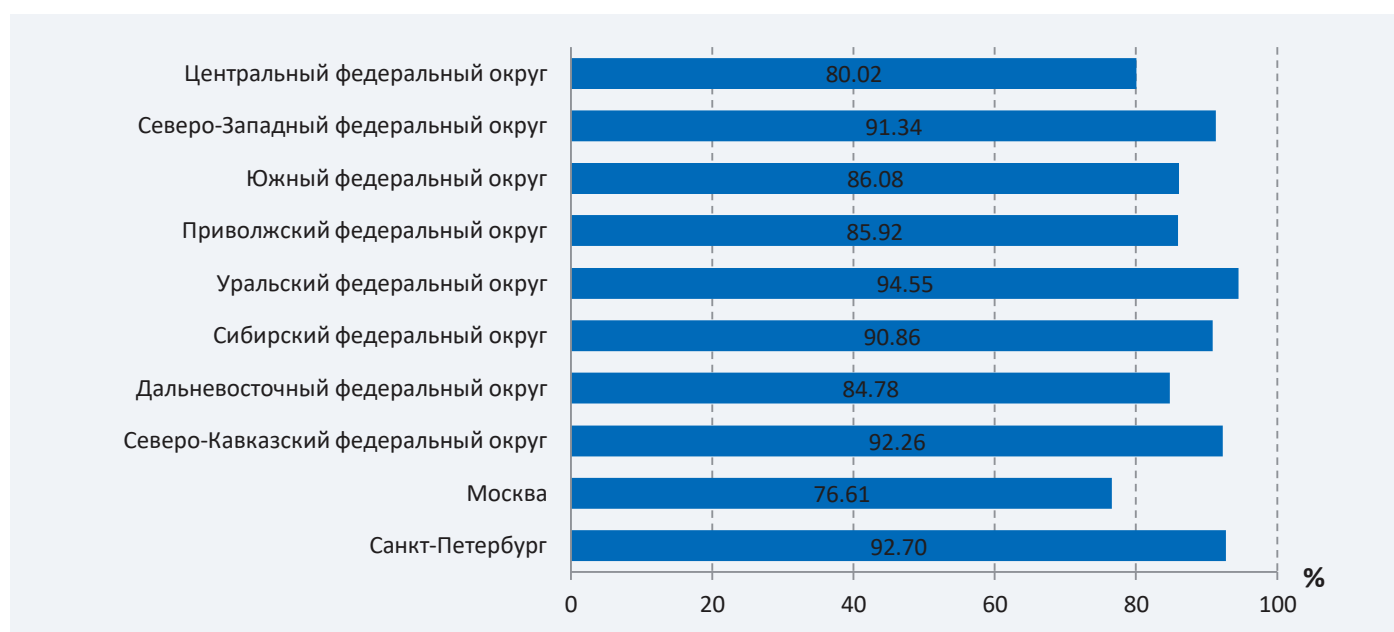


Рис. 70. Применение урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с муковисцидозом.

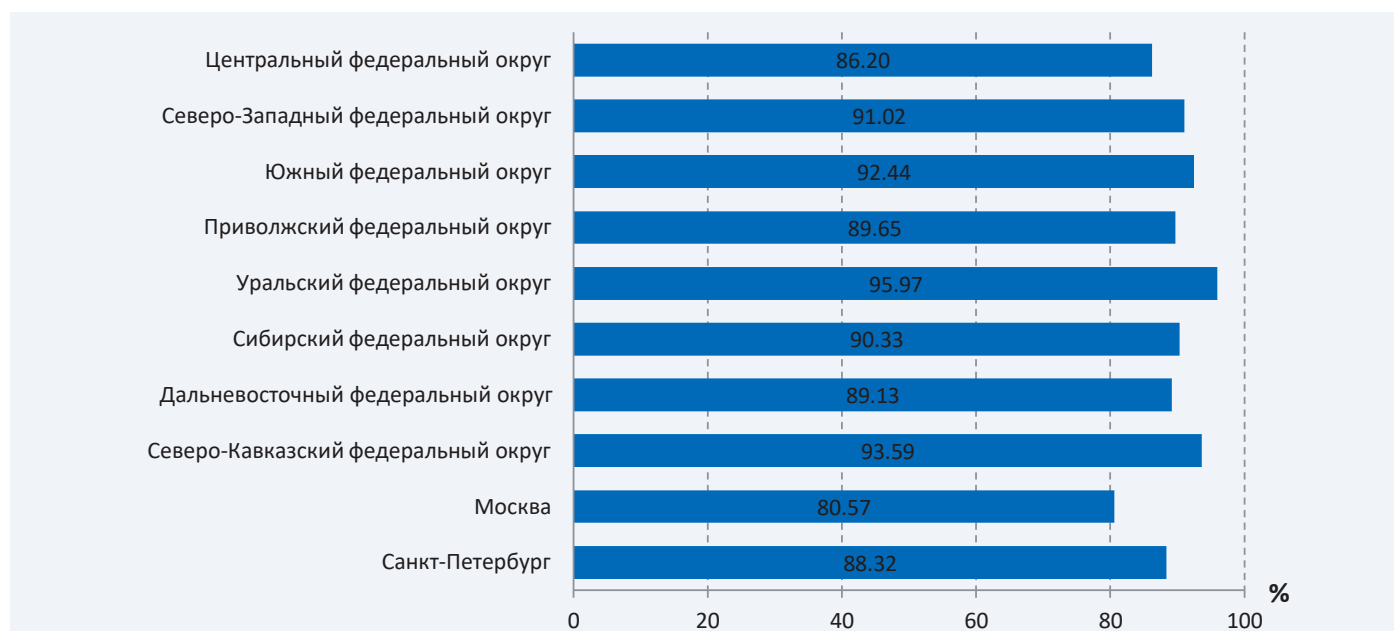


Рис. 71. Применение панкреатических ферментов у пациентов с муковисцидозом.

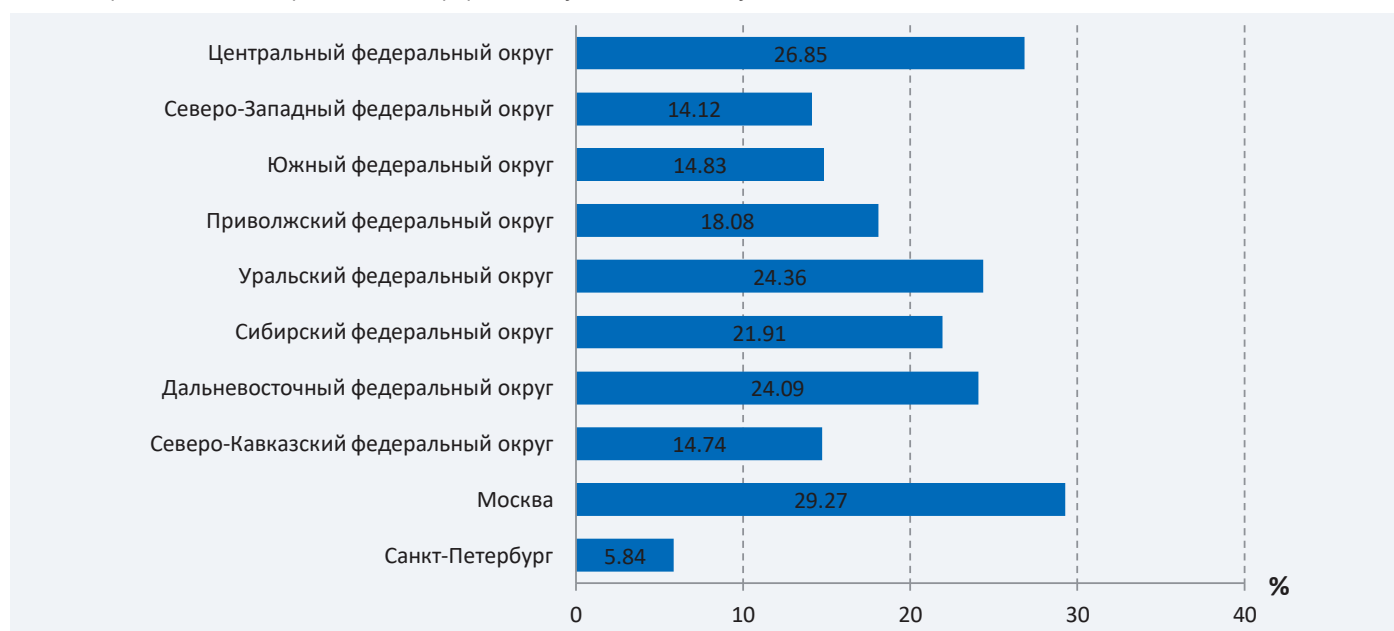


Рис. 72. Применение ингибиторов протонной помпы у пациентов с муковисцидозом.

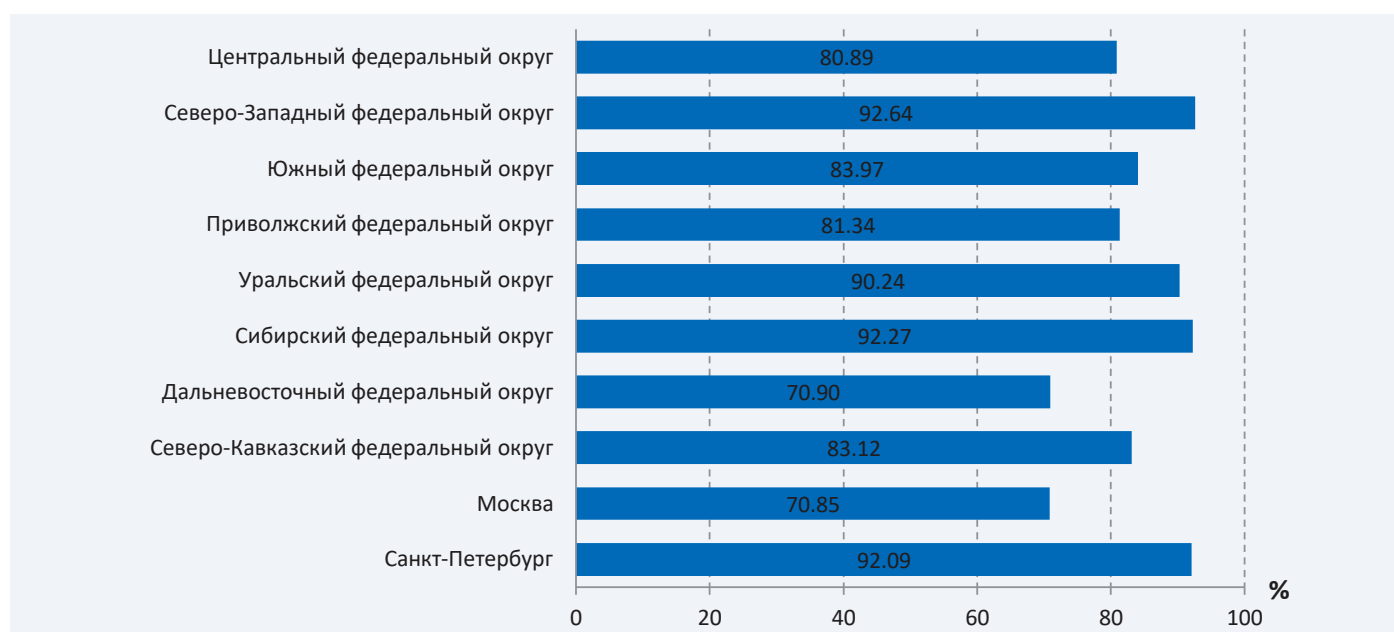


Рис. 73. Применение жирорастворимых витаминов у пациентов с муковисцидозом.

Объем применения жирорастворимых витаминов представлен на рис. 73. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 84,2% больных.

Объем применения кинезитерапии представлен на рис. 74. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 73,1% больных.

Объем использования кислородотерапии представлен на рис. 75. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 5,2% больных.

Объем использования CFTR модуляторов представлен на рис. 76. Данный вид терапии на конец отчетного периода применялся у 257 пациентов (6,47%), из них у 91 взрослых больных (8,36%) и у 166 детей (5,76%).

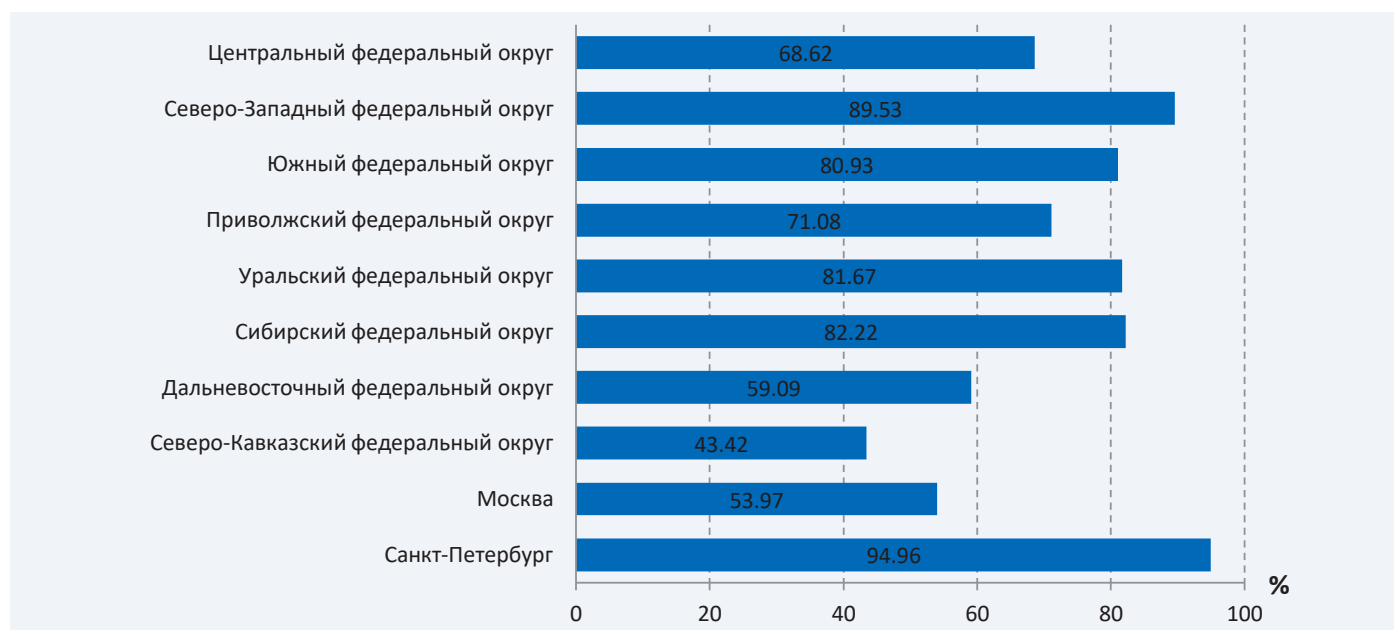


Рис. 74. Применение кинезитерапии пациентами с муковисцидозом.

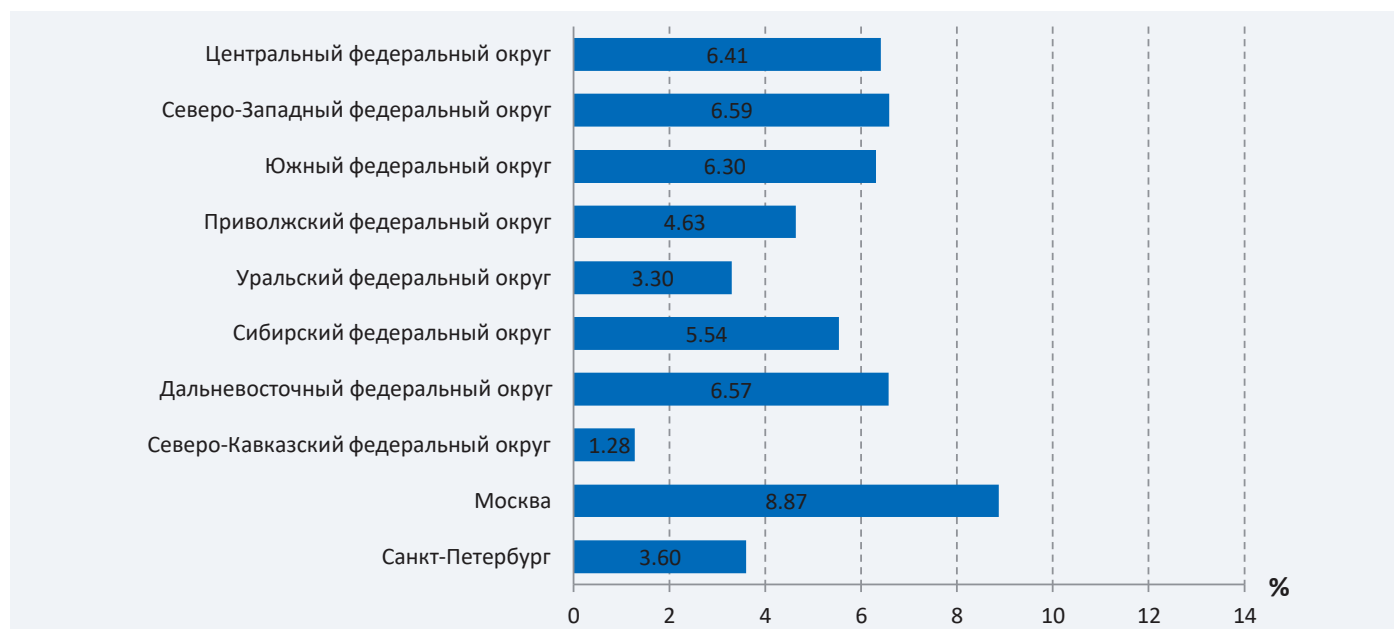


Рис. 75. Применение кислородотерапии у пациентов с муковисцидозом.

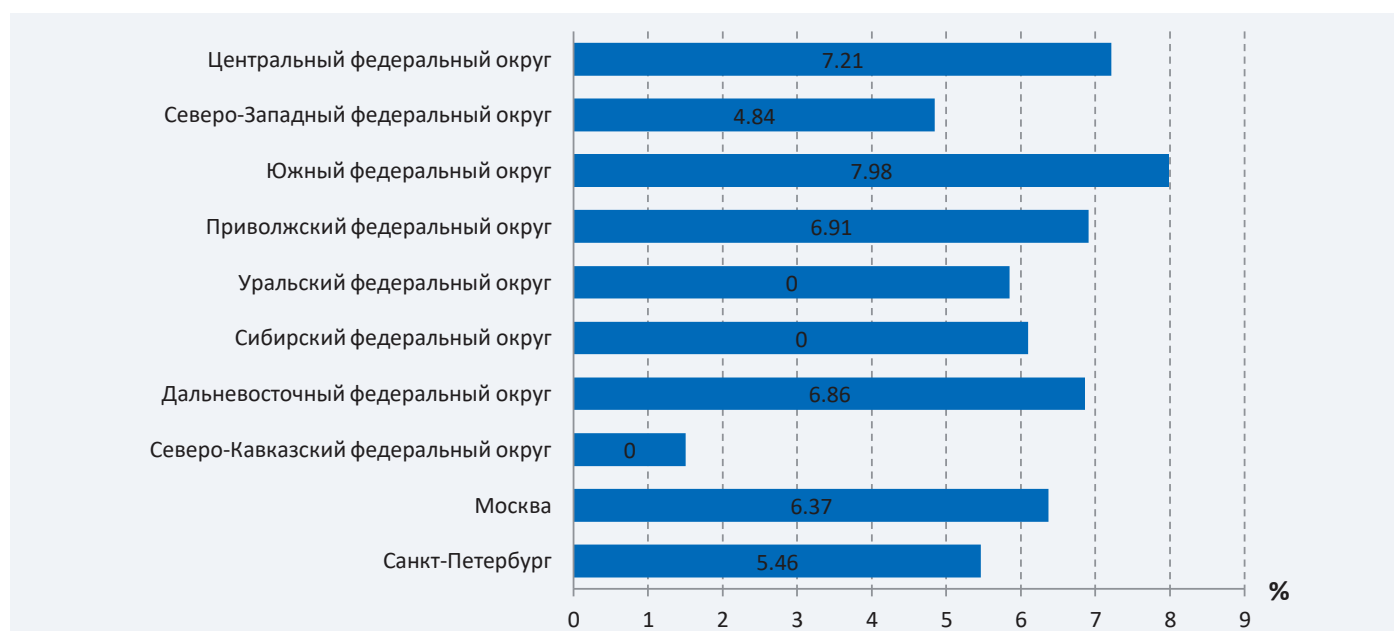


Рис. 76. Применение CFTR модуляторов у пациентов с муковисцидозом.

Трансплантация

В 2021 четырем больным муковисцидозом была проведена трансплантация печени, трем больным – трансплантация легких. Число трансплантаций за 2011–2021 гг. представлено в табл. 32.

Таблица 33. Число трансплантаций легких и печени за 2011–2021 гг.

Год	Трансплантация легких	Трансплантация печени	Трансплантация почек
2009	–	1 (0)	–
2011	1 (1)	–	–
2012	2 (2)	1 (1)	–
2013	2 (1)	–	–
2014	1 (0)	–	–
2015	9 (7)	3 (3)	–
2016	6 (6)	–	–
2017	8 (6)	–	–
2018	9 (7)	4 (3)	1 (1)
2019	7 (4)	2 (2)	–
2020	5 (1)	2 (0)	–
2021	3 (3)	4 (0)	–
Всего	53 (38)	17 (14)	1 (1)

Примечание: в скобках представлено число больных живых после операций на 31.12.2020.

Произведена 1 трансплантация сердца и легких, данные пациента не внесены в регистр и в таблице не приводятся.

Выживаемость

В течение 2021 умерло 46 больных (26 мужского пола), из них 35 взрослых (21 мужского пола). Причиной смерти 32 из них являлось бронхолегочное поражение.

Средний возраст смерти составил $23,7 \pm 10,3$ года, медиана возраста смерти – 25,8 (12,8) года. Минимальный возраст смерти – 0,12 лет, максимальный в 51,1 лет.

Заклучение

Таким образом, в регистре представлена динамика показателей, характеризующих здоровье детей и взрослых с муковисцидозом за прошедшие 11 лет в 82 субъектах федерации. Это позволяет оценить текущую ситуацию в стране и в регионах, демонстрирует эффективность проводимой медицинской помощи пациентам и стимулирует работу по поиску 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. Сольтерияющая 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

М± SD – среднее ± 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



Благотворительный Фонд
«Острова»



Российское респираторное общество



The European Cystic Fibrosis
Society Patient Registry



Ассоциация Медицинских Генетиков



ООО «Нутриция»



АО «Генериум»



МОСКОВСКОЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО
АКЦИОНЕРНОГО ОБЩЕСТВА **ГЕН ИЛАЧ**
ВЕ САГЛЫК ЮРЮНЛЕРИ САНАЙИ ВЕ
ТИДЖАРЕТ АНОНИМ ШИРКЕТИ



ООО «Эбботт Лэбораториз»



ООО «Нестле Россия»



Солофарм

Приложение 1. Перечень данных Российского регистра пациентов с 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 названия 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.);	– 2,5 мл (2,5 мг) 2 раза/сут. (2-я ингаляция через Пари синус)
– нет;	– нет
– не знаю	– не знаю
Ингаляции маннитола:	Постоянное применение азитромицина (или другого макролида) в отчетном году:
– да (если суммарное число дней ингаляций – более 3 мес.);	– да (если суммарное число дней приема – более 3 мес.);
– нет;	– нет;
– не знаю	– не знаю
Повторные курсы ингаляционных антибиотиков в отчетном году:	Урсодезоксихолевая кислота в отчетном году:
– да (если суммарное число дней ингаляций – более 3 мес.);	– да (если суммарное число дней приема – более 3 мес.);
– нет;	– нет;
– не знаю	– не знаю
Внутривенные антибиотики в отчетном году:	Панкреатические ферменты в отчетном году:
– да (даже если проведен один курс внутривенной терапии);	– да (если суммарное число дней приема – более 3 мес.);
– нет;	– нет;
– не знаю	– не знаю
Таблетированные антибиотики в отчетном году:	Ингибиторы протонной помпы в отчетном году:
– да (даже если проведен один курс антибиотиков внутрь);	– да (если суммарное число дней приема – более 3 мес.);
– нет;	– нет;
– не знаю	– не знаю
Длительные (повторные) курсы ингаляционных бронходилататоров в отчетном году:	Жирорастворимые витамины
– да (если суммарное число дней ингаляций – более 3 мес.);	– да (если суммарное число дней приема – более 3 мес.);
– нет;	– нет;
– не знаю	– не знаю
Повторные курсы (длительное применение) ингаляционных стероидов;	Кинезитерапия
– да (если суммарное число дней ингаляций – более 3 мес.);	– да (если суммарное число дней проведения – более 3 мес.);
– нет;	– нет;
– не знаю	– не знаю
Повторные курсы (длительное применение) системных стероидов:	CFTR модуляторы:
– да (если суммарное число дней терапии – более 3 мес. или проведено не менее 3 курсов в год парентерально продолжительностью не менее 14 дней);	– Ивакафтор
– нет;	– Лумакафтор / Ивакафтор
– не знаю	– Тезакафтор /Ивакафтор + Ивакафтор
	– Элексакафтор/Тезакафтор/Ивакафтор + Ивакафтор
	– Другое
Кислородотерапия в отчетном году:	Неинвазивная вентиляция легких (если суммарное число дней проведения – более 3 мес.):
– да (если суммарное число дней кислородотерапии в год более 3 мес., из расчета не менее 12 ч кислородотерапии в сутки)	– СРАР (режим постоянного положительного давления в дыхательных путях)
– нет;	– BiPAP (режим двухуровневого положительного давления в дыхательных путях)
– не знаю	
Дорназа альфа в отчетном году:	Обследование
– да	#Масса тела, имевшаяся в день лучшего показателя ОФВ ₁ , если не делали ФВД, то последнее значение массы тела в отчетном году.
– 2,5 мл (2,5 мг) 1 раз/сут.	#Рост, имевшийся в день лучшего показателя ОФВ ₁ , если не делали ФВД, то последнее значение роста в отчетном году.
– 2,5 мл (2,5 мг) 2 раза/сут. (2-я ингаляция через мундштук)	

#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, хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов / не хроническая;
- да, хронический;
- нет;
- не знаю

Интермиттирующая инфекция *P.aeruginosa*:

- да, хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов / не хроническая;
- да, хронический;
- нет;
- не знаю

Хроническая инфекция *S.aureus*

- да, хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов / не хроническая;
- да, хронический;
- нет;
- не знаю

Хроническая инфекция *B.ceracia complex*

- да, хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов / не хроническая;
- да, хронический;
- нет;
- не знаю

Нетуберкулезные микобактерии

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

S.maltophilia в отчетном году

- да, хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов / не хроническая;
- да, хронический;
- нет;
- не знаю

Escherichia coli

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

– не знаю

Haemophilus influenzae

- да, хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов / не хроническая;
- да, хронический;
- 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

- да, дренаж плевральной полости
- да, наблюдение
- да, лечение неизвестно
- нет

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 (отмечается поражение печени при вирусных гепатитах и жировая инфильтрация печени);
- нет;
- не знаю

Остеопороз

Критерии диагностики – Снижение МПК z score ниже 2 сигмальных отклонений и низкоэнергетический перелом

- да
- нет
- нет данных

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

Электролитные расстройства (синдром псевдо-Барттера):

- да;
- нет;
- не знаю

Остеопороз (низкая костная масса):

- да (если Зкритерий 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 пациентов с 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 $\geq$ 70 нг/мл; ИРТ-2 $\geq$ 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 $\leq$ 60 ммоль/л или проводимость пота $\leq$ 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 $\geq$ 70 нг / мл; ИРТ-2 $\geq$ 40 нг / мл);
 - показатель разности трансэпителиальных (назальных) потенциалов, подтверждающий диагноз муковисцидоза;
 - 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.

1. Потовый тест: заносится тип потового теста (титрование или проводимость).
2. Электролиты: предпочтительным является измерение концентрации хлоридов.
3. 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.
4. Возможно определение проводимости, эквивалентной уровню хлоридов (ммоль/л). Если в один и тот же день были сделаны две пробы, заносится более высокий показатель.
5. 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 пациентов с 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 ОФВ₁(%долж.), выраженные в литрах;
 - б) каждый показатель ОФВ₁ 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 ОФВ₁;
 - 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.Polgaret al. (1971);
 - б) для взрослых ≥ 18 лет – рабочей группы Европейского сообщества стали и угля (ECCS, 1993);
 - в) для детей <5 лет показатели не будут рассчитываться.

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.

Нутритивный статус

Нутритивный статус пациентов с 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.

Приложение 2

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

№	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	3829	51,55%
2	CFTRdele2,3	c.54-5940_273+10250del21kb	p.(Ser18Argfs*16)	VII	тяжелый	патогенный	454	6,11%
3	E92K	c.274G>A	p.(Glu92Lys)	неизвестно	мягкий	патогенный	257	3,46%
4	1677delTA	c.1545_1546delTA	p.(Tyr515*)	I	тяжелый	патогенный	167	2,25%
5	3849+10kbC->T	c.3718-2477C>T	No protein name	V	мягкий	патогенный	165	2,22%
6	2143delT	c.2012delT	p.(Leu671*)	I	тяжелый	патогенный	147	1,98%
7	2184insA	c.2052_2053insA (c.2052dupA)	p.(Gln685Thrfs*4)	I	тяжелый	патогенный	144	1,94%
8	W1282X	c.3846G>A	p.(Trp1282*)	I	тяжелый	патогенный	128	1,72%
9	L138ins	c.413_415dupTAC	p.(Leu138dup)	IV	мягкий	патогенный	122	1,64%
10	N1303K	c.3909C>G	p.(Asn1303Lys)	II	тяжелый	патогенный	113	1,52%
11	G542X	c.1624G>T	p.(Gly542*)	I	тяжелый	патогенный	111	1,49%
12	394delTT	c.262_263delTT	p.(Leu88Ilefs*22)	I	тяжелый	патогенный	63	0,85%
13	F508del;L467F	c.[1399C>T;1521_1523delCTT]	p.[Leu467Phe;Phe508del]	II	тяжелый	патогенный	55	0,74%
14	R334W	c.1000C>T	p.(Arg334Trp)	IV	мягкий	патогенный	52	0,70%
15	W1282R ¹	c.3844T>C	p.(Trp1282Arg)	II	тяжелый	не описан	42	0,57%
16	3821delT	c.3691delT	p.(Ser1231Profs*4)	I	тяжелый	патогенный	38	0,51%
17	S466X(TGA);R1070Q	c.[1397C>G;3209G>A]	p.(Ser466*;Arg1070Gln)	неизвестно	тяжелый	патогенный	34	0,46%
18	S1196X	c.3587C>G	p.(Ser1196*)	I	тяжелый	патогенный	32	0,43%
19	1367del5	c.1545_1546delTA	p.(Tyr515*)	I	тяжелый	патогенный	31	0,42%
20	R1066C	c.3196C>T	p.(Arg1066Cys)	II	тяжелый	патогенный	30	0,40%
21	2789+5G>A	c.2657+5G>A	No protein name	V	мягкий	патогенный	29	0,39%
22	3272-16T>A ²	c.3140-16T>A	No protein name	V	мягкий	не описан	24	0,32%
23	W1310X	c.3929G>A	p.(Trp1310*)	I	тяжелый	патогенный	23	0,31%
24	3944delGT	c.3816_3817delGT	p.(Ser1273Leufs*28)	I	тяжелый	патогенный	21	0,28%
25	712-1G->T	c.580-1G>T	No protein name	I	тяжелый	патогенный	18	0,24%
26	621+1G->T	c.489+1G>T	No protein name	I	тяжелый	патогенный	14	0,19%
27	S4v66X	c.1397C>G	p.(Ser466*)	I	тяжелый	патогенный	14	0,19%
28	4015delA	c.3883delA	p.(Ile1295Phefs*33)	I	тяжелый	патогенный	13	0,18%
29	L1335P	c.4004T>C	p.(Leu1335Pro)	IV	мягкий	патогенный	13	0,18%
30	R553X	c.1657C>T	p.(Arg553*)	I	тяжелый	патогенный	13	0,18%
31	R1162X	c.3484C>T	p.(Arg1162*)	I	тяжелый	патогенный	12	0,16%
32	R785X	c.2353C>T	p.(Arg785*)	I	тяжелый	патогенный	12	0,16%
33	1898+1G->C	c.1766+1G>C	No protein name	I	тяжелый	патогенный	11	0,15%
34	CFTRdup7-11(6b-10*)	c.(743+1_744-1)_(1584+1_1585-1)dup	No protein name	VII	тяжелый	патогенный	10	0,13%
35	1898+1G->A	c.1766+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	9	0,12%
36	3849G->A	c.3717G>A	No protein name	неизвестно	мягкий	патогенный	9	0,12%
37	D1152H	c.3454G>C	p.(Asp1152His)	IV	мягкий	различные клинические варианты	9	0,12%
38	R347P	c.1040G>C	p.(Arg347Pro)	IV	мягкий	патогенный	9	0,12%
39	S1159F	c.3476C>T	p.(Ser1159Phe)	неизвестно	мягкий	патогенный	9	0,12%
40	2183AA->G	c.2051_2052delAAinsG	p.(Lys684Serfs*38)	I	тяжелый	патогенный	8	0,11%
41	3667ins4	c.3535_3536insTCAA (c.3532_3535dupTCAA)	p.(Thr1179Ilefs*17)	I	тяжелый	патогенный	8	0,11%
42	1898+2T->C	c.1766+2T>C	No protein name	I	тяжелый	патогенный	8	0,11%

43	G85E	c.254G>A	p.(Gly85Glu)	II	тяжелый	патогенный	8	0,11%
44	S945L	c.2834C>T	p.(Ser945Leu)	неизвестно	мягкий	патогенный	8	0,11%
45	3659delC	c.3528delC	p.(Lys1177Serfs*15)	I	тяжелый	патогенный	7	0,09%
46	R117C	c.349C>T	p.(Arg117Cys)	IV	мягкий	патогенный	7	0,09%
47	1248+1G->A	c.1116+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	6	0,08%
48	4016insT	c.3889dupT	p.(Ser1297Phefs*5)	I	тяжелый	патогенный	6	0,08%
49	604insA ³	c.472dupA	p.(Ser158Lysfs*5)	I	тяжелый	не описан	6	0,08%
50	A96E ⁴	c.287C>A	p.(Ala96Glu)	неизвестно	мягкий	не описан	6	0,08%
51	D110H	c.328G>C	p.(Asp110His)	неизвестно	мягкий	патогенный	6	0,08%
52	L732X	c.2195T>G	p.(Leu732*)	I	тяжелый	патогенный	6	0,08%
53	Q290X	c.868C>T	p.(Gln290*)	I	тяжелый	патогенный	6	0,08%
54	R1070Q	c.3209G>A	p.(Arg1070Gln)	IV	мягкий	различные клинические варианты	6	0,08%
55	R1158X	c.3472C>T	p.(Arg1158*)	I	тяжелый	патогенный	6	0,08%
56	S1159P	c.3475T>C	p.(Ser1159Pro)	неизвестно	мягкий	патогенный	6	0,08%
57	175delC ⁵	c.43delC	p.(Leu15Phefs*10)	I	тяжелый	не описан	5	0,07%
58	2721delI1	c.2589_2599delAATTGGTGCT	p.(Ile864Serfs*28)	I	тяжелый	патогенный	5	0,07%
59	574delA	c.442delA	p.(Ile148Leufs*5)	I	тяжелый	патогенный	5	0,07%
60	G194R	c.580G>A	p.(Gly194Arg)	неизвестно	неизвестно	патогенный	5	0,07%
61	R792X	c.2374C>T	p.(Arg792*)	I	тяжелый	патогенный	5	0,07%
62	S1455X	c.4364C>G	p.(Ser1455*)	неизвестно	неизвестно	различные клинические варианты	5	0,07%
63	1717-1G->A	c.1585-1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	4	0,05%
64	3272-26A->G	c.3140-26A>G	No protein name	V	мягкий	патогенный	4	0,05%
65	4382delA	c.4251delA	p.(Glu1418Argfs*14)	VI	мягкий	патогенный	4	0,05%
66	4428insGA	c.4296_4297insGA (c.4300_4301dupGA)	p.(Ser1435Glyfs*14)	I	мягкий	патогенный	4	0,05%
67	p.Tyr84X ⁶	c.252T>A	p.(Tyr84*)	I	тяжелый	не описан	4	0,05%
68	R117H-T7	c.350G>A	p.(Arg117His)	IV	мягкий	различные клинические варианты	4	0,05%
69	R347H	c.1040G>A	p.(Arg347His)	IV	мягкий	патогенный	4	0,05%
70	1259insA	c.1127_1128insA	p.(Gln378Alafs*4)	I	тяжелый	патогенный	3	0,04%
71	185+1G->T	c.53+1G>T	No protein name	I	тяжелый	патогенный	3	0,04%
72	2043delG	c.1911delG	p.(Gln637Hisfs*26)	I	тяжелый	патогенный	3	0,04%
73	3130delA	c.2998delA	p.(Ile1000Leufs*2)	I	тяжелый	патогенный	3	0,04%
74	4374+1G->A	c.4242+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	3	0,04%
75	c.3815_3816insTTG ⁷	c.3815_3816insTTG	p.(Val1272-Ser1273insTrp)	неизвестно	тяжелый	не описан	3	0,04%
76	CFTRdele4-11(4-10*)	c.(273+1_274-1)(1679+1_1680-1)del	No protein name	VII	тяжелый	патогенный	3	0,04%
77	D579Y ⁸	c.1735G>T	p.(Asp579Tyr)	неизвестно	тяжелый	не описан	3	0,04%
78	G509R ⁹	c.1525G>C	p.(Gly509Arg)	неизвестно	мягкий	не описан	3	0,04%
79	G551D	c.1652G>A	p.(Gly551Asp)	III	тяжелый	патогенный	3	0,04%
80	K710X	c.2128A>T	p.(Lys710*)	I	тяжелый	патогенный	3	0,04%
81	p.Leu581X ¹⁰	c.1742T>G	p.(Leu581*)	I	тяжелый	не описан	3	0,04%
82	P205S	c.613C>T	p.(Pro205Ser)	неизвестно	мягкий	патогенный	3	0,04%
83	Q39X	c.115C>T	p.(Gln39*)	I	тяжелый	патогенный	3	0,04%
84	Q98R	c.293A>G	p.(Gln98Arg)	неизвестно	мягкий	патогенный	3	0,04%
85	W79X	c.236G>A	p.(Trp79*)	I	тяжелый	патогенный	3	0,04%
86	Y1032C	c.3095A>G	p.(Tyr1032Cys)	неизвестно	мягкий	различные клинические варианты	3	0,04%

87	1716+1G->A	c.1584+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	2	0,03%
88	1811+1,6kbA->G	c.1679+1634A>G	No protein name	V	мягкий	патогенный	2	0,03%
89	2184delA	c.2052delA	p.(Lys684Asnfs*38)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03%
90	3120+1G->A	c.2988+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	2	0,03%
91	3271+1G>T ¹¹	c.3139+1G>T	No protein name	I	тяжелый	не описан	2	0,03%
92	365-366insT	c.233dup	p.(Trp79Leufs*32)	неизвестно	тяжелый	патогенный	2	0,03%
93	5T;TG12	c.[1210-12[5];1210-34TG[12]]	No protein name	V	мягкий	различные клинические варианты	2	0,03%
94	681delC	c.550delC	p.(Leu184Phefs*5)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03%
95	A141D	c.422C>A	p.(Ala141Asp)	неизвестно	мягкий	патогенный	2	0,03%
96	A455E	c.1364C>A	p.(Ala455Glu)	V	мягкий	патогенный	2	0,03%
97	c.1219delG ⁶	c.1219delG	p.(Glu407Asnfs*35)	I	тяжелый	не описан	2	0,03%
98	c.1329_1350del ¹²	c.1329_1350delTATTAATTTCAAGATAGAAAGA	p.(Asp443Glufs*19)	I	тяжелый	не описан	2	0,03%
99	c.1608delA ⁶	c.1608delA	p.(Asp537Thrfs*3)	I	тяжелый	не описан	2	0,03%
100	c.1680-1G>C ¹¹	c.1680-1G>C	No protein name	I	тяжелый	не описан	2	0,03%
101	c.1708_1712del ¹³	c.1708_1712delTTATT	p.(Leu570Argfs*17)	неизвестно	тяжелый	не описан	2	0,03%
102	c.174_177delTAGA	c.174_177delTAGA	p.(Asp58Glufs*32)	неизвестно	тяжелый	патогенный	2	0,03%
103	c.2619+1G>A ¹⁴	c.2619+1G>A	No protein name	I	тяжелый	не описан	2	0,03%
104	c.3325delA ¹⁵	c.3325delA	p.(Ile1109Serfs*12)	I	тяжелый	не описан	2	0,03%
105	c.869+2T>G ¹⁶	c.869+2T>G	No protein name	I	тяжелый	не описан	2	0,03%
106	CFTRdup7-8 (6b,7*)	c.(743+1_744-1)_(1116+1_1117-1)dup	No protein name	VII	тяжелый	патогенный	2	0,03%
107	E403D ¹⁷	c.1209G>C	p.(Glu403Asp)	неизвестно	тяжелый	не описан	2	0,03%
108	E831X	c.2491G>T	p.(Glu831*)	I	мягкий	патогенный	2	0,03%
109	E92X	c.274G>T	p.(Glu92*)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03%
110	G1047S ¹⁴	c.3139G>A	p.(Gly1047Ser)	неизвестно	мягкий	не описан	2	0,03%
111	G480S ⁷	c.1438G>A	p.(Gly480Ser)	неизвестно	неизвестно	не описан	2	0,03%
112	I175V ⁹	c.523A>G	p.(Ile175Val)	неизвестно	неизвестно	не описан	2	0,03%
113	K598ins ¹⁸	c.1795_1796insAAA	p.(Lys598dup)	неизвестно	тяжелый	не описан	2	0,03%
114	p.Asp993Ala ²⁰	c.2978A>C	p.(Asp993Ala)	неизвестно	мягкий	не описан	2	0,03%
115	p.Gly509Val ¹⁰	c.1526G>T	p.(Gly509Val)	неизвестно	неизвестно	не описан	2	0,03%
116	p.Pro205Thr ¹⁰	c.613C>A	p.(Pro205Thr)	неизвестно	мягкий	не описан	2	0,03%
117	p.Trp277X ^{17, 20}	c.831G>A	p.(Trp277*)	I	тяжелый	не описан	2	0,03%
118	W361X	c.1083G>A	p.(Trp361*)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03%
119	Q493R ²¹	c.1478A>G	p.(Gln493Arg)	неизвестно	неизвестно	не описан	2	0,03%
120	R117H	c.350G>A	p.(Arg117His)	IV	мягкий	различные клинические варианты	2	0,03%
121	R153I ²²	c.458G>T	p.(Arg153Ile)	неизвестно	неизвестно	не описан	2	0,03%
122	R75X	c.223C>T	p.(Arg75*)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03%
123	S1255P	c.3763T>C	p.(Ser1255Pro)	III	тяжелый	патогенный	2	0,03%
124	S434X	c.1301C>G	p.Ser434X	неизвестно	неизвестно	патогенный	2	0,03%
125	T1036N	c.3107C>A	p.(Thr1036Asn)	неизвестно	мягкий	патогенный	2	0,03%
126	Y1092X	c.3276C>A	p.(Tyr1092*)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03%
127	Y362X	c.1086T>A	p.(Tyr362*)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03%
128	Y569D	c.1705T>G	p.(Tyr569Asp)	III	тяжелый	патогенный	2	0,03%
129	Y569H ²³	c.1705T>C	p.(Tyr569His)	неизвестно	мягкий	не описан	2	0,03%
130	1078delT	c.948delT	p.(Phe316Leufs*12)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
131	1525-1G->A	c.1393-1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
132	1660delG ¹⁷	c.1528delG	p.(Val510Phefs*17)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
133	2114delT	c.1982delT	p.(Ile661Thrfs*2)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%

134	2185insC	c.2053_2054insC* (c.2045_2046insA)	p.(Gln685Profs*84)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
135	2221insA	c.2089dup	p.(Arg697Lysfs*33)	неизвестно	тяжелый	патогенный	1	0,01%
136	2790-2A->G	c.2658-2A>G	No protein name	V	неизвестно	патогенный	1	0,01%
137	296+1G->T	c.164+1G>T	No protein name	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
138	3121-2A->G	c.2989-2A>G	No protein name	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,01%
139	3272-11A->G ¹⁰	c.3140-11A>G	No protein name	V	мягкий	не описан	1	0,01%
140	3791delC	c.3659delC	p.(Thr1220Lysfs*8)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
141	3849+5G->A	c.3717+5G>A	No protein name	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,01%
142	4005+1G>T ²⁴	c.3873+1G>T	No protein name	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
143	4022insT	c.3890_3891insT	p.(Gly1298Trpfs*4)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
144	4040delA	c.3908delA	p.(Asn1303Thrfs*25)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
145	406-1G->A	c.274-1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
146	4095+1G->T ¹⁷	c.3963+1G>T	No protein name	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
147	-461A->G ⁷	c.-593A>G	No protein name	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01%
148	541del4	c.409_412delCTCC	p.(Leu137Tyrfs*15)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
149	5T	c.1210-12[5]	No protein name	V	мягкий	различные клинические варианты	1	0,01%
150	624delT ¹⁰	c.494delT	p.(Leu165*)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
151	663delT	c.531delT	p.(Ile177Metfs*12)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
152	-741T->G ⁷	c.-812T>G	No protein name	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01%
153	c.1279del ⁷	c.1279delA	p.(Ser427Alafs*16)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
154	c.1580dupA ¹⁶	c.1580dupA	p.(Glu528Argfs*40)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
155	c.1584+18672A>G ^{25, 26}	c.1584+18672A>G	No protein name	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01%
156	1811+2T->C	c.1679+2T>C	No protein name	неизвестно	тяжелый	патогенный	1	0,01%
157	c.1761del ⁷	c.1761del	p.(Phe587Leufs*8)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
158	c.2312delA ¹⁷	c.2312delA	p.Asn771ThrfsX2	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
159	c.264_268del ²⁷	c.264_268delATATT	p.(Leu88Phefs*21)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
160	3359delCT	c.3229_3230delCT	p.(Leu1077Valfs*78)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
161	c.353delC ¹⁰	c.353delC	p.(Ser118Leufs*6)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
162	c.3615_3625del ⁷	c.3615_3625del	p.Ser1206AsnfsX55	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
163	c.3717+1219C>A ⁷	c.3717+1219C>A	No protein name	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01%
164	c.37dupT ⁷	c.37dupT	p.(Ser13fs)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
165	c.3873+4485A>T ⁷	c.3873+4485A>T	No protein name	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01%
166	c.3893delG ¹⁶	c.3893delG	p.(Gly1298Glufs*30)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
167	c.3927_3938del ²⁸	c.3927_3938delGTGGAGTGATCA	p.(Trp1310_Gln1313del)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
168	c.3983T>A ⁷	c.3983T>A	p.(Ile1328Lys)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01%
169	c.4078delG ¹⁸	c.4078delG	p.(Val1360Phefs*20)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
170	c.4094_4098delin ⁷	c.4094_4098delinsGATGAACCTCAG	p.(Lys1365Argfs*2)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
171	c.4094delA	c.4094delA	p.(Lys1365Argfs*15)	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,01%
172	c.527delG ⁷	c.527delG	p.(Ser176Thrfs*25)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
173	c.546T>A ⁷	c.546T>A	p.Ser182Arg	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01%
174	c.583delC ¹⁴	c.583delC	p.(Ala196Hisfs*19)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
175	840insT	c.708dupT	p.Gln237SerfsX21	неизвестно	тяжелый	патогенный	1	0,01%
176	c.743+2T>A ¹⁴	c.743+2T>A	No protein name	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
177	C590Y ⁷	c.1769G>A	p.(Cys590Tyr)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01%
178	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	VII	тяжелый	патогенный	1	0,01%
179	CFTRdele11(1-10*)	c.(?-1)_(1584+1_1585-1)del	No protein name	VII	тяжелый	патогенный	1	0,01%
180	CFTRdele12,13(11-12*) ⁷	c.(1679-1_1680+1)_(2490+1_2491-1)	No protein name	VII	тяжелый	не описан	1	0,01%

181	CFTRdele2(2*)	c.(53+1_54-1)_(164+1_165-1)del	No protein name	VII	тяжелый	патогенный	1	0,01%
182	CFTRdele2-8(2-7*) ²⁹	c.(53+1_54-1)_(1116+1_1117-1)del	No protein name	VII	тяжелый	не описан	1	0,01%
183	CFTRdele8(7*)	c.(868+1_870-1)_(1116+1_1117-1)del	No protein name	VII	тяжелый	патогенный	1	0,01%
184	CFTRdele8-9(7-8*) ⁷	c.(1116+1_1117-1)_(1209+1_1210-1)	No protein name	VII	тяжелый	не описан	1	0,01%
185	D572N ³⁰	c.1714G>A	p.(Asp572Asn)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
186	E1104X	c.3310G>T	p.(Glu1104*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
187	F1052V	c.3154T>G	p.(Phe1052Val)	неизвестно	неизвестно	различные клинические варианты	1	0,01%
188	F1286S ⁷	c.3857T>C	p.(Phe1205Ser)	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01%
189	G1249E ³¹	c.3746G>A	p.(Gly1249Glu)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01%
190	G178R	c.532G>A	p.(Gly178Arg)	III	тяжелый	патогенный	1	0,01%
191	G27X	c.79G>T	p.(Gly27*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
192	G314R ³²	c.940G>C	p.(Gly314Arg)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
193	G509D ⁷	c.1526G>A	p.(Gly509Asp)	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01%
194	G970D	c.2909G>A	p.(Gly970Asp)	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,01%
195	I506T ¹⁸	c.1517T>C	p.(Ile506Thr)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
196	K598X	c.1792A>T	p.(Lys598*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
197	L1093P ³³	c.3278T>C	p.(Leu1093Pro)	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01%
198	L159S ³⁴	c.476T>C	p.(Leu159Ser)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
199	L218X	c.653T>A	p.(Leu218*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
200	L233F ⁷	c.697C>T	p.(Leu233Phe)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01%
201	L568F ¹⁰	c.1704G>T	p.(Leu568Phe)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
202	L927P	c.2780T>C	p.(Leu927Pro)	неизвестно	тяжелый	патогенный	1	0,01%
203	p.Asn505His ¹⁷	c.1513A>C	p.(Asn505His)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
204	p.Gln1038X ¹⁰	c.3112C>T	p.(Gln1038*)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
205	Q378X	c.1132C>T	p.(Gln378*)	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,01%
206	p.Glu1433Gly ¹⁴	c.4298A>G	p.Glu1433Gly	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01%
207	p.Glu402X ¹⁷	c.1204G>T	p.(Glu402*)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
208	p.Glu92Ala	c.275A>C	p.(Glu92Ala)	неизвестно	тяжелый	патогенный	1	0,01%
209	p.Leu812X ³⁵	c.2435T>A	p.(Leu812*)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
210	p.Lys1468Asn ⁷	c.4404A>C	p.(Lys1468Asn)	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01%
211	p.Phe1078Ile ⁷	c.3232T>A	p.(Phe1078Ile)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01%
212	P5L	c.14C>T	p.(Pro5Leu)	неизвестно	неизвестно	различные клинические варианты	1	0,01%
213	Q1291R	c.3872A>G	p.(Gln1291Arg)	неизвестно	неизвестно	различные клинические варианты	1	0,01%
214	Q1412X	c.4234C>T	p.(Gln1412*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
215	Q1476X	c.4426C>T	p.(Gln1476*)	неизвестно	мягкий	различные клинические варианты	1	0,01%
216	Q359K;T360K	c.[1075C>A;1079C>A]	p.[Gln359Lys;Thr360Lys]	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,01%
217	Q372X ³⁶	c.1114C>T	p.Gln372X	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
218	R1066H	c.3197G>A	p.(Arg1066His)	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,01%
219	R1070W	c.3208C>T	p.(Arg1070Trp)	IV	мягкий	различные клинические варианты	1	0,01%
220	R1102X	c.3304A>T	p.(Arg1102*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
221	R709X	c.2125C>T	p.(Arg709*)	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,01%
222	R764X	c.2290C>T	p.(Arg764*)	неизвестно	тяжелый	патогенный	1	0,01%
223	R851X	c.2551C>T	p.(Arg851*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
224	S549N	c.1646G>A	p.(Ser549Asn)	III	тяжелый	патогенный	1	0,01%

225	T604I	c.1811C>T	p.(Thr604Ile)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
226	TG13T5	c.1210-33_1210-6GT[13]T[4]	No protein name	V	мягкий	различные клинические варианты	1	0,01%
227	V392G ¹⁰	c.1175T>G	p.(Val392Gly)	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01%
228	W1063X	c.3189G>A	p.(Trp1063*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
229	W401X	c.1202G>A or c.1203G>A*	p.(Trp401*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
230	W57G	c.169T>G	p.(Trp57Gly)	неизвестно	тяжелый	патогенный	1	0,01%
231	W882X	c.2645G>A	p.(Trp882*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
232	Y569C	c.1706A>G	p.(Tyr569Cys)	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,01%
233	G509D;E217G ²⁶	c.[1526G>A];[650A>G]	p.(Gly509Asp;Glu217Gly)	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01%

Примечание:

1. Petrova NV, Kashirskaya NY, Krasovskiy SA, et al. Clinical Presentation of the c.3844T>C (p.Trp1282Arg, W1282R) Variant in Russian Cystic Fibrosis Patients. *Genes (Basel)*. 2020;11(10):1137. Published 2020 Sep 27. doi:10.3390/genes11101137

2. Kondratyeva, E.; Bukharova, T.; Efremova, A.; Melyanovskaya, Y.; Bulatenko, N.; Davydenko, K.; Filatova, A.; Skoblov, M.; Krasovsky, S.; Petrova, N.; Polyakov, A.; Adyan, T.; Amelina, E.; Shadrina, V.; Zhekaite, E.; Zoddinova, A.; Chernyak, A.; Zinchenko, R.; Kutsev, S.; Goldshtein, D. Health Characteristics of Patients with Cystic Fibrosis whose Genotype Includes a Variant of the Nucleotide Sequence c.3140-16T>A and Functional Analysis of this Variant. *Genes* 2021, 12, 837. <https://doi.org/10.3390/genes12060837>

3. Макаов А.Х., Петрова Н.В., Тимковская Е.Е., Васильева Т.А., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Зинченко Р.А. Особенности спектра частых мутаций гена CFTR в Карачаево-Черкессии // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – № 2. ;

4. Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Saydaeva D.K., Polyakov A.V., Adyan T.A., Simonova O.I., Gorinova Y.V., Kondratyeva E.I., Sherman V.D., Novoselova O.G., et al. Spectrum of CFTR mutations in Chechen cystic fibrosis patients: High frequency of c.1545_1546delTA (p.Tyr515X; 1677delTA) and c.274G>A (p.Glu92Lys, E92K) mutations in North Caucasus. *BMC Med. Genet.* 2019;20:44. doi: 10.1186/s12881-019-0785-z.

5. Verlingue C, Kapranov NI, Mercier B, Ginter EK, Petrova NV, Audrezet MP, Férec C. Complete screening of mutations in the coding sequence of the CFTR gene in a sample of CF patients from Russia: identification of three novel alleles. *Hum Mutat.* 1995;5(3):205-9. doi: 10.1002/humu.1380050304.

6. Петрова Н.В., Марахонов А.Ю., Васильева Т.А., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Галкина В.А., Гинтер Е.К., Куцев С.И., Зинченко Р.А. Особенности спектра мутаций, выявленных при комплексном исследовании гена CFTR у российских пациентов с муковисцидозом Альманах клинической медицины. 2019; 47 (1): 38–46. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-004

7. Подано в печать

8. Кондратьева Е. И., Мельяновская Ю. Л., Петрова Н. В., Зинченко Р. А., Куцев С. И. Клинико-генетическая характеристика пациентов с муковисцидозом и функциональная оценка работы хлорного канала с впервые описанным патогенным вариантом D579Y (c.1735G>T). Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020;15(2):166-169. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15040>

9. Romey MC, Desgeorges M, Malzac P, Sarles J, Demaille J, Claustres M. Homozygosity for a novel missense mutation (I175V) in exon 5 of the CFTR gene in a family of Armenian descent. *Hum Mol Genet.* 1994;3(4):661-662. doi:10.1093/hmg/3.4.661

10. Петрова НВ, Кондратьева ЕИ, Поляков АВ, Иващенко ТЭ, Павлов АЕ, Зинченко РА, Гинтер ЕК, Одинокоев ОН, Назаренко ЛП, Капранов НИ, Амелина ЕЛ, Старинова МА, Куцев СИ, Ижевская ВЛ, Кондратенко ОВ, Бойченко ЕА, Козлов АВ, Бойцова ЕВ, Гембицкая ТЕ, Москвина ДМ, Степаненко ТА, Филиппова ТА, Коновалова ЛЕ, Махмутова ВР, Орлов АВ, Пашкевич АА, Никитина МИ, Ковалев ВН, Игнатьева МН, Ушатская ОА, Борисенко ТС, Антипова ЛА, Пономарева НД, Шуляк ИП, Новикова ОБ, Алимова ИЛ, Водовозова ЭВ, Леденева ЛН, Енина ЕА, Пономарева ТА, Оганесян ИС, Канукова НА, Алексанян МЭ, Закурнаева ЕВ, Филимонова МН, Смирнова ИИ, Мухачева ВВ, Калинина ЮЭ, Булатова ИА, Трясцына НВ, Симанова ТВ, Осипова ЕВ, Стародубцева ОИ, Муралева НП, Кочергина ТА, Гоголева ЕВ, Губарева ТА, Козлова ЕА, Сикора НВ, Молчанова ОВ, Сацук НА, Ревель-Муроз НП, Каримова ИП, Голубцова ОИ, Павлов ПИ, Ашерова ИК, Зильбер ИЕ. Особенности спектра патогенных генетических вариантов гена CFTR у пациентов с муковисцидозом из Российской Федерации. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(2):47-59. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-47-59

11. Claustres M, Thèse C, des Georges M, Baux D, Girodon E, Bienvenu T, Audrezet MP, Dugueperoux I, Férec C, Lalau G, Pagin A, Kitzis A, Thoreau V, Gaston V, Bieth E, Malinge MC, Reboul MP, Fergelot P, Lemonnier L, Mekki C, Fanen P, Bergougnoux A, Satorith S, Raynal C, Bareil C. CFTR-France, a national relational patient database for sharing genetic and phenotypic data associated with rare CFTR variants. *Hum Mutat.* 2017 Oct;38(10):1297-1315. doi: 10.1002/humu.23276.

12. Melyanovskaya, Y. et al. Po07 Experience of using intestinal current measurement (ICM) in Russia. *Journal of Cystic Fibrosis*, Volume 22, S65 - S66

13. Горинова Ю.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Никитин А.Г., Пеньков Е.Л., Красовский С.А., Симонова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Генотип-фенотипические корреляции течения кистозного фиброза у российских детей. первое описание одиннадцати новых мутаций. Вопросы современной педиатрии. 2018;17(1):61-69. <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1856>

14. Воронкова А.Ю., Мельяновская Ю.Л., Петрова Н.В., Адян Т.А., Жекайте Е.К., Красовский С.А., Амелина Е.Л. Клинико-генетическая характеристика редких патогенных вариантов в гене CFTR у российских пациентов с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2021;31(2):148-158. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-148-158>

15. Кондратьева Е.И., Кондакова Ю.А., Назаренко Л.П., Красовский С.А., Сафонова Т.И., Павлинова Е.Б., Черняк А.В., Пинегина Ю.С., Киришина И.А. Клинико-эпидемиологические характеристики пациентов с муковисцидозом, проживающих на территории Сибирского федерального округа, по данным национального регистра (2017). *Пульмонология*. 2020;30(6):764-775. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-764-775>

16. Petrova, N. et al. Po16 Novel CFTR genetic variants in cystic fibrosis patients from the Russian Federation (according to the Cystic Fibrosis Patients Register of the Russian Federation in 2017). *Journal of Cystic Fibrosis*, Volume 18, S61

17. Petrova NV, Kashirskaya NY, Vasilyeva TA, Kondratyeva EI, Zhekaite EK, Voronkova AY, Sherman VD, Galkina VA, Ginter EK, Kutsev SI, Marakhonov AV, Zinchenko RA. Analysis of *CFTR* Mutation Spectrum in Ethnic Russian Cystic Fibrosis Patients. *Genes* (Basel). 2020 May 15;11(5):554. doi: 10.3390/genes11050554
18. Никифорова А.И., Абрамов Д.Д., Зобкова Г.Ю., Горяинова А.В., Семькин С.Ю., Шубина Е. и др. Определение мутаций гена *CFTR* у детей с муковисцидозом. *Вестник РГМУ*. 2018; (3): 35–41. DOI: 10.24075/vrgmu.2018.037
19. Петрова Н. В., Каширская Н. Ю., Кондратьева Е. И., Гетоева З. К., Васильева Т. А., Воронкова А. Ю., Шерман В. Д., Зинченко Р. А. Особенности спектра и частот мутаций гена *CFTR* в популяциях юга России и Северного Кавказа. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(2):174-178. DOI - <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15042>
20. Kondratyeva E, Efremova A, Melyanovskaya Y, Petrova N, Satsuk N, Bulatenko N, Bukharova T, Zodbinova A, Sherman V, Kashirskaya N, Zinchenko R, Kutsev S, Goldshtein D. Clinical and genetic characterization of patients with cystic fibrosis and functional assessment of the chloride channel with the pathogenic variant c.831G>A (p.Trp277*), described for the first time. *Gene*. 2020 Nov 30;761:145023. doi: 10.1016/j.gene.2020.145023
21. Berger AL, Ikuma M, Hunt JF, Thomas PJ, Welsh MJ. Mutations that change the position of the putative gamma-phosphate linker in the nucleotide binding domains of *CFTR* alter channel gating. *J Biol Chem*. 2002;277(3):2125-2131. doi:10.1074/jbc.M109539200
22. Ziętkiewicz E, Rutkiewicz E, Pogorzelski A, Klimek B, Voelkel K, Witt M. *CFTR* mutations spectrum and the efficiency of molecular diagnostics in Polish cystic fibrosis patients [published correction appears in *PLoS One*. 2014;9(8):e105738]. *PLoS One*. 2014;9(2):e89094. Published 2014 Feb 26. doi:10.1371/journal.pone.0089094
23. Simakova T, Kondratyeva E, Avakian L, Bragin A, Zaytseva M, Pavlov A. Identification of a novel, CF-causing compound genotype (p.S1159P and p.Y569H) using an NGS-based assay: Novel CF-causing compound p.S1159P and p.Y569H genotype. *Gene*. 2016 Jan 10;575(2 Pt 2):567-569. doi: 10.1016/j.gene.2015.09.040
24. Duguépéroux I, De Braekeleer M; Participating Centres to the French National Cystic Fibrosis Registry. Genotype-phenotype relationship for five *CFTR* mutations frequently identified in western France. *J Cyst Fibros*. 2004 Dec;3(4):259-63. doi: 10.1016/j.jcf.2004.07.004
25. Costantino L, Rusconi D, Soldà G, et al. Fine characterization of the recurrent c.1584+18672A>G deep-intronic mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;48(5):619-625. doi:10.1165/ajrcmb.2012-0371OC
26. Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Булатенко Н.В., Одинаева Н.Д., Орлов А.В., Пашкевич А.А., Адян Т.А., Кондратьева Е.И. Описание редких аллелей гена *CFTR* при муковисцидозе с помощью функциональных тестов и форсколинового теста на ректальных органоидах. *Пульмонология*. 2021;31(2):178-188. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-178-188>
27. Kondratyeva E, Efremova A, Melyanovskaya Y, et al. Evaluation of the Complex p.[Leu467Phe;Phe508del] *CFTR* Allele in the Intestinal Organoids Model: Implications for Therapy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10377. Published 2022 Sep 8. doi:10.3390/ijms231810377
28. Gorinova Y., Savostyanov K., Simonova O., Krasovskiy S. Description of new *CFTR* gene's mutations in patients of Russia <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.2763>
29. Кондратьева Е.И., Петрова Н.В., Воронкова А.Ю., Красовский С.А., Амелина Е.Л., Адян Т.А., Черняк А.В., Шерман В.Д., Зодьбинова А.Э., Каширская Н.Ю., Зинченко Р.А. Многообразие протяженных перестроек в гене *CFTR* у российских пациентов с муковисцидозом. *Медицинская генетика*. 2020;19(2):28-34. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.02.28-34>
30. Chen JH, Cai Z, Sheppard DN. Direct sensing of intracellular pH by the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) Cl⁻ channel. *J Biol Chem*. 2009 Dec 18;284(51):35495-506. doi: 10.1074/jbc.M109.072678.
31. Greil I, Wagner K, Rosenkranz W. A new missense mutation G1249E in exon 20 of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) gene. *Hum Hered*. 1994;44(4):238-240. doi:10.1159/000154223
32. Nasr SZ, Strong TV, Mansoura MK, Dawson DC, Collins FS. Novel missense mutation (G314R) in a cystic fibrosis patient with hepatic failure. *Hum Mutat*. 1996;7(2):151-154. doi:10.1002/(SICI)1098-1004(1996)7:2<151::AID-HUMU10>3.0.CO;2-133. Yee K, Robinson C, Hurlock G, Moss RB, Wine JJ. Novel Cystic Fibrosis mutation L1093P: functional analysis and possible Native American origin. *Hum Mutat*. 2000 Feb;15(2):208. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(200002)15:2<208::AID-HUMU17>3.0.CO;2-6.
34. Alonso MJ, Heine-Suñer D, Calvo M, et al. Spectrum of mutations in the *CFTR* gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. *Ann Hum Genet*. 2007;71(Pt 2):194-201. doi:10.1111/j.1469-1809.2006.00310.x
35. ÜLGENALP, A. Et Al. 2009. Three Novel Mutations in Turkish Children with Cystic Fibrosis: Case Report. *TURKIYE KLINIKLERI TIP BILIMLERI DERGI-SI*, vol.29, no.6, 1754-1758.
36. Křenková P, Piskáčková T, Holubová A, Balašáková M, Krulišová V, Čamajová J, Turnovec M, Libík M, Norambuena P, Štambergová A, Dvořáková L, Skalická V, Bartošová J, Kučerová T, Fila L, Zemková D, Vávrová V, Koudová M, Macek M, Krebsová A, Macek M Jr. Distribution of *CFTR* mutations in the Czech population: positive impact of integrated clinical and laboratory expertise, detection of novel/de novo alleles and relevance for related/derived populations. *J Cyst Fibros*. 2013 Sep;12(5):532-7. doi: 10.1016/j.jcf.2012.12.002

