

МУКОВИСЦИДОЗ

Регистр пациентов с муковисцидозом
в Российской Федерации. 2022 год.



Проект Ассоциации медицинских генетиков
и Российского респираторного общества



Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации

2022 год

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

УДК 616.24
ББК Р419.9М
Р 326

Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2022 год.

Р 326 /Под редакцией А.Ю. Воронкова, Е.Л. Амелина, Н.Ю. Каширская, Е.И. Кондратьева, С.А. Красовский, М.А. Старинова, Н.А. Ильенкова, В.В. Чикунов.
– М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2024, 68 с.
ISBN

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

На первой странице обложки Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого - один из крупнейших медицинских университетов Сибири и Дальнего Востока. КрасГМУ входит в 10 лучших медицинских вузов России (группа А рейтинга «Международное признание», топ-100 лучших вузов страны (1 лига) Национального агрегированного рейтинга, участник глобального рейтинга The Three University Missions (MosIUR)).

В настоящее время в КрасГМУ обучающиеся представляют 47 субъектов Российской Федерации и 28 стран мира.

Обучение по образовательным программам в КрасГМУ ведется по 4-м специальностям СПО (среднее профессиональное образование), 8 специальностям (специалитет), 4 направлениям подготовки (магистратура), 48 специальностям (ординатура), 35 специальностям при

подготовке кадров высшей квалификации, 80 специальностям ДПО (дополнительного профессионального образования), 6 направлениям довузовского обучения на русском языке, 2 направлениям довузовского обучения на английском языке.

КрасГМУ реализует 114 образовательных программ, 777 программ в системе непрерывного образования.

Высокий уровень качества образования подтвержден успешной профессионально-общественной и международной аккредитацией.

КрасГМУ успешно реализует высокий исследовательский и инновационный потенциал.

КрасГМУ является членом ассоциации Российского общества специалистов медицинского образования.

При поддержке Благотворительного фонда “Острова”

© А.Ю. Воронкова, Е.Л. Амелина, Н.Ю. Каширская, Е.И. Кондратьева, С.А. Красовский, М.А. Старинова, Н.А. Ильенкова, В.В. Чикунов, 2024

© Оформление: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2024

ISBN 978-5-98803-463-6

Содержание

Приветственное слово	4
Оргкомитет Проекта Регистр пациентов с муковисцидозом РФ	6
Общий список участников, заполняющих данные для «Регистра пациентов с муковисцидозом Российской Федерации» за 2022 г.....	7
Регистр пациентов с муковисцидозом в России за 2022 г.	10
Общая информация.....	10
Возрастная и половая структура больных муковисцидозом	16
Диагностика муковисцидоза	17
Диагностика в 2022 году.....	19
Потовый тест.....	19
Генетика	22
Микробиология.....	32
Респираторная функция.....	39
Нутритивный статус.....	40
Нутритивный статус и респираторная функция	44
Осложнения заболевания в текущем году	45
Лечение	51
Трансплантация	59
Выживаемость	59
Заключение.....	59
Список рекомендуемой литературы.....	60
Условные обозначения	60
Партнеры и спонсоры.....	61
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	62
Перечень данных Российского регистра больных муковисцидозом	62
Демографические данные	62
Диагноз.....	62
Генетика	62
Терапия	62
Обследование.....	63
Микробиология.....	63
Осложнения в 2022 году	64
Панкреатический статус.....	64
Трансплантация	64
Критерии включения пациентов в Российский регистр больных муковисцидозом	65
Дополнительные объяснения по внесению показателей в Российский регистр	65
Нутритивный статус.....	66
Список рекомендуемой литературы.....	67
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	67
Характеристика вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR у пациентов с муковисцидозом в РФ в 2022 г.....	67
Примечание..	75



Ильenkova Наталья Анатольевна,
Заслуженный врач Российской Федерации,
зав. кафедры детских болезней с курсом ПО,
д.м.н., профессор Красноярского
государственного медицинского университета
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
главный внештатный детский пульмонолог МЗ
Красноярского края,
руководитель регионального Центра
муковисцидоза

Уважаемые коллеги!

Уважаемые коллеги, перед вами 12 выпуск Регистра больных муковисцидозом Российской Федерации. Национальный регистр продолжает развиваться, появляются новые сведения, которые позволяют провести глубокий анализ накопленных данных, оценить текущую ситуацию в стране, эффективность проводимой медицинской помощи пациентам, стимулирует работу по поиску эффективных организационных, диагностических, терапевтических и профилактических мероприятий для повышения уровня здоровья, качества и продолжительности жизни людей с муковисцидозом.

Регистр привлекает внимание врачей, ученых, медицинскую общественность и зарубежных коллег. Следует отдельно поблагодарить врачей за их преданность своей профессии и самоотдачу, членов оргкомитета за энтузиазм, за организацию работы проекта регистра и его совершенствование.

В выпуске регистра 2022 г. представлены суммирующие данные 82 регионов-субъектов Российской Федерации, по федеральным округам. Включены 3969 пациентов с муковисцидозом, увеличился средний возраст пациентов с 11,9 до 12,7 (7,5-19,6) лет, отмечается тенденция к увеличению доли пациентов старше 18 лет и настоящее время составляет 29,4%. Важным является своевременная постановка диагноза. По неонатальному скринингу диагноз был установлен в 73,9% от всех впервые выявленных случаев. Однако обращает на себя внимание, что у 6,3% пациентов в регистре не зафиксировано ни одного положительного потового теста, у 38,3% больных отмечен хотя бы один положительный потовый тест, у большинства – 55,4% – два потовых теста положительные.

Охват генетическим обследованием пациентов с муковисцидозом в стране, по сравнению с 2021г увеличился с 93,6% до 94,6% в 2022г., при этом доля пациентов с двумя выявленными генетическими вариантами составила 87,0% детей и 87,6% взрослых, с одним – 11,2% и 7,1%, ни одного – у 1,8% и 5,3% детей и взрослых, соответственно. У детей идентифицировано 91,4% аллелей, у взрослых немного меньше – 89,5%. Благодаря современным методам молекулярной диагностики муковисцидоза выявляется большое число ранее неизвестных и редких мутаций. Понимание молекулярного механизма развития муковисцидоза при различных генетических вариантах гена CFTR позволяет на сегодня достичь определенных результатов в реализации технологий, способствующих восстановлению функции дефектного белка CFTR в клинической практике.

Отмечается обнадеживающая тенденция по увеличению основных показателей, отражающих функцию легких, так ФЖЕЛ повысилась с 86,6% (2021г) до 87,6 % долж. (2022г.), а ОФВ1 с 79,2% (2021г) до 81,5% должн. (2022г).

Питание больных по-прежнему остаётся серьёзной проблемой, тесно связанной с состоянием лёгочной функции и продолжительностью жизни пациентов. В 2022 году нутритивный статус пациентов пока не достигает желаемых результатов, однако, в связи с внедрением таргетной терапии, а также большей доступностью лечебных продуктов питания, намечается тенденция к увеличению ИМТ. Отмечается снижение числа случаев поражения печени без цирроза, что связано с появлением четких критериев заполнения данного раздела в регистре.

Проведенный анализ полученных результатов показал, что показатели респираторной функции (ОФВ1 и ФЖЕЛ) пациентов возрастают при улучшении нутритивного статуса (увеличении ИМТ). Взаимосвязь между величиной ИМТ и ОФВ1 более очевидна для больных муковисцидозом старше 18 лет.

Динамическое наблюдение за пациентами с МВ определяет своевременный контроль за состоянием и, соответственно, прогноз заболевания. В течение 2022г. умер 31 пациент (15 мужского пола), из них 28 взрослых (14 мужчин). Причиной смерти 27 из них являлось бронхолегочное поражение. Средний возраст смерти составил $28,1 \pm 9,2$ года, медиана возраста смерти – 26,6 (13,7) года. Минимальный возраст смерти – 7,6 лет, максимальный – 43,5 лет.

Регистр позволяет оценить и сравнить объем назначаемой терапии. Отрадно заметить, что отмечается значительное увеличение пациентов, получающих патогенетическую таргетную терапию. Так, в 2022г количество пациентов, получающих Лумакафтор/Ивакафтор увеличилось с 2,72 % до 16,8%, Элексакафтор/Тезакафтор/Ивакафтор с 3,07% до 28,4%, что позволяет надеяться на улучшение состояния наших пациентов и увеличение продолжительности жизни. Объем использования CFTR модуляторов на конец отчетного периода: модуляторы применялись у 1352 пациентов (46,3%), из них у 275 взрослых больных (30,9%) и у 1077 детей (53,1%).

Формат регистра пациентов с муковисцидозом позволяет получить точные эпидемиологические данные о заболевании, провести клинико-микробиологические и генетические корреляции для получения новых знаний о болезни и оценить новые возможности диагностики, терапии и профилактики, наметить пути повышения качества медицинской помощи.

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



Чикунев Владимир Викторович,
к.м.н., доцент кафедры детских болезней с
курсом ПО Красноярского государственного
медицинского университета им. проф. В.Ф.
Войно-Ясенецкого



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
ведущий научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, член рабочей группы экспертов по диагностике Европейского общества по муковисцидозу (ECFS); к.м.н.;
e-mail: camelina@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. С.С.Юдина» ДЗМ;
e-mail: sa_krasovsky@mail.ru



Каширская Наталья 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 больных 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: registrycftrf@gmail.com

Общий список всех участников Проекта за 2022 год

Общий список участников, заполняющих данные для «Регистра пациентов с муковисцидозом Российской Федерации» за 2022 г.

Группа врачей, подготовившая раздел «Генетика»:	<p>Мельяновская Юлия Леонидовна – к.м.н., с.н.с., научно–клинический отдел муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России</p> <p>Шагина Ольга Анатольевна - д.м.н., ведущий научный сотрудник лаб. ДНК-диагностики, заведующая, врач-лабораторный генетики лаб. молекулярно-генетической диагностики №1 ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России.</p> <p>Степанова Анна Александровна – к.м.н., с.н.с. лаб.ДНК-диагностики, врач-лабораторный генетики лаб. молекулярно-генетической диагностики №1 ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России.</p> <p>Ковальская Валерия Александровна – н.с. лаб.ДНК-диагностики, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России.</p>
---	---

Субъект РФ	Участники		
	Фамилия	Имя	Отчество
Алтайский край	Маштакова	Алла	Владимировна
	Петрова	Дина	Владимировна
Архангельская область	Петрова	Елена	Германовна
	Пискун	Мария	Владимировна
	Шаравина	Ирина	Сергеевна
Астраханская область	Сергиенко	Диана	Фикретовна
Бурятия Республика	Жамьянова	Надежда	Доржиевна
Волгоградская область	Сажнева	Татьяна	Владимировна
	Угланцева	Татьяна	Васильевна
Воронежская область	Коломацкая	Виктория	Валерьевна
Забайкальский край	Петухова	Снежанна	Игоревна
Ивановская область	Смирнова	Татьяна	Леонидовна
Ингушетия Республика	Манкиева	Лариса	Султановна
Иркутская область	Бондаренко	Татьяна	Петровна
Калининградская область	Петров	Виктор	Владимирович
Калужская область	Кузьмичева	Инесса	Александровна
Карелия Республика	Тухканен	Екатерина	Викторовна
Кемеровская область	Протасова	Татьяна	Александровна
Кировская область	Удалова	Анна	Вениаминовна
Краснодарский край	Лягуша	Дарина	Эдуардовна
	Ильенкова	Наталья	Анатольевна
Красноярский край	Чикун	Владимир	Викторович
	Габитова	Елена	Сергеевна
Ленинградская область	Москвина	Дарья	Михайловна
	Запевалова	Елена	Юрьевна
Магаданская область	Джентемирова	Марина	Эдуардовна
Мордовия Республика	Дьячкова	Анна	Альбертовна

Общий список всех участников Проекта за 2022 год

г. Москва и Московская область	Воронкова	Анна	Юрьевна
	Жекайте	Елена	Кястутисовна
	Фатхуллина	Ирина	Ринатовна
	Шерман	Виктория	Давидовна
	Максимычева	Татьяна	Юрьевна
	Горинова	Юлия	Викторовна
	Красовский	Станислав	Александрович
	Зоненко	Оксана	Григорьевна
Нижегородская область	Ерзутова	Марина	Валерьевна
Новосибирская область	Кондакова	Юлия	Александровна
Омская область	Сафонова	Татьяна	Ивановна
Оренбургская область	Рыбалкина	Марина	Георгиевна
Пермский край	Шадрина	Вера	Владиславовна
Приморский край	Васильева	Татьяна	Геннадьевна
	Наумова	Ирина	Викторовна
Ростовская область	Недашковская	Наталья	Геннадьевна
	Псюрникова	Ольга	Сергеевна
Рязанская область	Терехина	Татьяна	Анатольевна
	Смирнова	Вера	Владимировна
Самарская область	Кондратенко	Ольга	Владимировна
	Васильева	Елена	Александровна
Санкт-Петербург г.	Махмутова	Виктория	Ринатовна
	Орлов	Александр	Владимирович
	Пашкевич	Александр	Анатольевич
	Степаненко	Татьяна	Александровна
	Миронова	Ирина	Витальевна
Сахалинская область	Хижняк	Юлия	Юрьевна
Саха (Якутия) Республика	Николаева	Елена	Егоровна
Свердловская область	Пономарева	Наталья	Дмитриевна
	Шуляк	Ирина	Павловна
Севастополь г.	Ивахненко	Евгений	Федорович
Смоленская область	Новикова	Ольга	Борисьевна
Ставропольский край	Енина	Елена	Александровна
	Кириченко	Анастасия	Ивановна
	Водовозова	Элла	Владимировна
	Леденева	Лариса	Николаевна
	Белаш	Татьяна	Александровна
Тамбовская область	Католикова	Диана	Евгеньевна
Татарстан Республика	Пятеркина	Оксана	Геннадьевна
Томская область	Минайчева	Лариса	Ивановна
	Киселева	Анастасия	Львовна
Тюменская область	Булатова	Ирина	Алексеевна

Общий список всех участников Проекта за 2022 год

Удмуртская Республика	Пономарева	Ольга	Николаевна
	Симанова	Татьяна	Владимировна
Ульяновская область	Губарева	Татьяна	Александровна
Хабаровский край	Козлова	Елена	Александровна
Ханты-Мансийский АО - Югра АО	Сацук	Наталья	Анатольевна
Челябинская область	Каримова	Ирина	Петровна
Чеченская Республика	Шахгиреева	Мадина	Руслановна
Чувашская Республика	Голубцова	Ольга	Игоревна
Ямало-Ненецкий АО	Стрельцова	Людмила	Юрьевна
Ярославская область	Фатеева	Елена	Владимировна

Регистр пациентов с муковисцидозом в России за 2022 г.

Общая информация



Рис. 1. Регионы, включенные в Регистр в 2022 г. Примечание: темно-оранжевым цветом показаны регионы, представившие полные данные по больным муковисцидозом (дети и взрослые), оранжевым – регионы, пациенты которых наблюдаются в других субъектах РФ, песочный цвет – данные никак не представлены.

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=1182), из них Москва = 462

СЗФО – Северо-западный федеральный округ (n=365), из них Санкт-Петербург = 193

ЮФО – Южный федеральный округ (n=427).

ПВФО – Приволжский федеральный округ (n=814).

УФО – Уральский федеральный округ (n=322).

СФО – Сибирский федеральный округ (n=449).

ДВФО – Дальневосточный федеральный округ (n=200).

СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ (n=210).

Регионы, не вошедшие в регистр 2022 года:

Ненецкий автономный округ, Чукотский автономный округ.

В Регистр 2022 г. были включены данные о 3969 больных: 2787 живых и 31 умерших, наблюдавшихся в текущем году, а также 1081 пациентов, которые не наблюдались в текущем году, и 70, которые не осматривались в течение трех лет.

Общее количество пациентов с муковисцидозом в РФ (по данным «Программы 14 высокозатратных нозологий» Министерства Здравоохранения РФ) составляет 4346 человек по данным на 01.09.2023г.

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.

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	462	186	40,3	39,1	11,6
2	Московская область	ЦФО	264	69	26,1	22,3	6,7
3	Белгородская область	ЦФО	23	8	34,8	1,9	0,6
4	Брянская область	ЦФО	21	3	14,3	1,8	0,5
5	Владимирская область	ЦФО	35	11	31,4	3,0	0,9
6	Воронежская область	ЦФО	76	21	27,6	6,4	1,9
7	Ивановская область	ЦФО	31	8	25,8	2,6	0,8
8	Калужская область	ЦФО	36	9	25,0	3,0	0,9
9	Костромская область	ЦФО	16	4	25,0	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	23	7	30,4	1,9	0,6
14	Смоленская область	ЦФО	23	4	17,4	1,9	0,6
15	Тамбовская область	ЦФО	21	6	28,6	1,8	0,5
16	Тверская область	ЦФО	22	5	22,7	1,9	0,6
17	Тульская область	ЦФО	34	15	44,1	2,9	0,9
18	Ярославская область	ЦФО	52	27	51,9	4,4	1,3
19	Архангельская область	СЗФО	16	3	18,8	4,4	0,4
20	Вологодская область	СЗФО	25	5	20,0	6,8	0,6
21	Калининградская область	СЗФО	33	4	12,1	9,0	0,8
22	Республика Карелия	СЗФО	16	3	18,8	4,4	0,4
23	Республика Коми	СЗФО	16	5	31,3	4,4	0,4
24	Ленинградская область	СЗФО	31	9	29,0	8,5	0,8
25	Мурманская область	СЗФО	22	5	22,7	6,0	0,6
26	Новгородская область	СЗФО	9	3	33,3	2,5	0,2
27	Псковская область	СЗФО	4	1	25,0	1,1	0,1
28	Санкт-Петербург	СЗФО	193	56	29,0	52,9	4,9
29	Республика Адыгея	ЮФО	9	4	44,4	2,1	0,2
30	Астраханская область	ЮФО	23	7	30,4	5,4	0,6
31	Волгоградская область	ЮФО	48	9	18,8	11,2	1,2
32	Республика Калмыкия	ЮФО	5	1	20,0	1,2	0,1
33	Краснодарский край	ЮФО	140	43	30,7	32,8	3,5
34	Республика Крым	ЮФО	68	21	30,9	15,9	1,7
35	Ростовская область	ЮФО	123	28	22,8	28,8	3,1
36	Севастополь	ЮФО	11	4	36,4	2,6	0,3
37	Курганская область	УФО	11	4	36,4	3,4	0,3
38	Свердловская область	УФО	108	29	26,9	33,5	2,7
39	Тюменская область	УФО	50	8	16,0	15,5	1,3
40	Ханты-Мансийский АО – Югра	УФО	59	13	22,0	18,3	1,5
41	Челябинская область	УФО	82	23	28,0	25,5	2,1
42	Ямало-Ненецкий АО	УФО	12	5	41,7	3,7	0,3
43	Алтайский край	СФО	64	8	12,5	14,3	1,6
44	Иркутская область	СФО	53	12	22,6	11,8	1,3
45	Кемеровская область	СФО	56	13	23,2	12,5	1,4
46	Красноярский край	СФО	89	16	18,0	19,8	2,2
47	Новосибирская область	СФО	78	22	28,2	17,4	2,0
48	Омская область	СФО	65	26	40,0	14,5	1,6
49	Томская область	СФО	30	5	16,7	6,7	0,8
50	Республика Тыва	СФО	2	2	100,0	0,4	0,1
51	Республика Хакасия	СФО	12	1	8,3	2,7	0,3

Общая информация

№	Субъект РФ	Федеральный округ	Абсолютное число пациентов, п	Количество взрослых, абс	Доля взрослых, %	Доля в федеральном округе, %	Доля в общем регистре, %
52	Республика Башкортостан	ПФО	89	26	29,2	10,9	2,2
53	Кировская область	ПФО	42	11	26,2	5,2	1,1
54	Республика Марий Эл	ПФО	8	2	25,0	1,0	0,2
55	Республика Мордовия	ПФО	22	5	22,7	2,7	0,6
56	Нижегородская область	ПФО	116	28	24,1	14,3	2,9
57	Оренбургская область	ПФО	73	21	28,8	9,0	1,8
58	Пензенская область	ПФО	20	4	20,0	2,5	0,5
59	Пермский край	ПФО	61	21	34,4	7,5	1,5
60	Самарская область	ПФО	109	44	40,4	13,4	2,7
61	Саратовская область	ПФО	26	13	50,0	3,2	0,7
62	Республика Татарстан	ПФО	127	50	39,4	15,6	3,2
63	Республика Удмуртия	ПФО	36	21	58,3	4,4	0,9
64	Ульяновская область	ПФО	26	7	26,9	3,2	0,7
65	Республика Чувашия	ПФО	59	23	39,0	7,2	1,5
66	Амурская область	ДВФО	15	4	26,7	7,5	0,4
67	Республика Бурятия	ДВФО	24	9	37,5	12,0	0,6
68	Еврейская АО	ДВФО	2	1	50,0	1,0	0,1
69	Забайкальский край	ДВФО	32	7	21,9	16,0	0,8
70	Камчатский край	ДВФО	6	1	16,7	3,0	0,2
71	Магаданская область	ДВФО	1	0	0,0	0,5	0,0
72	Приморский край	ДВФО	52	22	42,3	26,0	1,3
73	Республика Саха	ДВФО	14	4	28,6	7,0	0,4
74	Сахалинская область	ДВФО	10	2	20,0	5,0	0,3
75	Хабаровский край	ДВФО	44	11	25,0	22,0	1,1
76	Республика Дагестан	СКФО	15	2	13,3	7,1	0,4
77	Республика Ингушетия	СКФО	11	0	0,0	5,2	0,3
78	Кабардино-Балкарская Республика	СКФО	5	1	20,0	2,4	0,1
79	Карачаево-Черкесская Республика	СКФО	24	1	4,2	11,4	0,6
80	Республика Осетия	СКФО	12	2	16,7	5,7	0,3
81	Ставропольский край	СКФО	74	26	35,1	35,2	1,9
82	Республика Чечня	СКФО	69	4	5,8	32,9	1,7
ИТОГО			3969	1167	29,4	-	100

Динамика численности пациентов в регистре с 2011 по 2022 годы представлена на рис. 2.

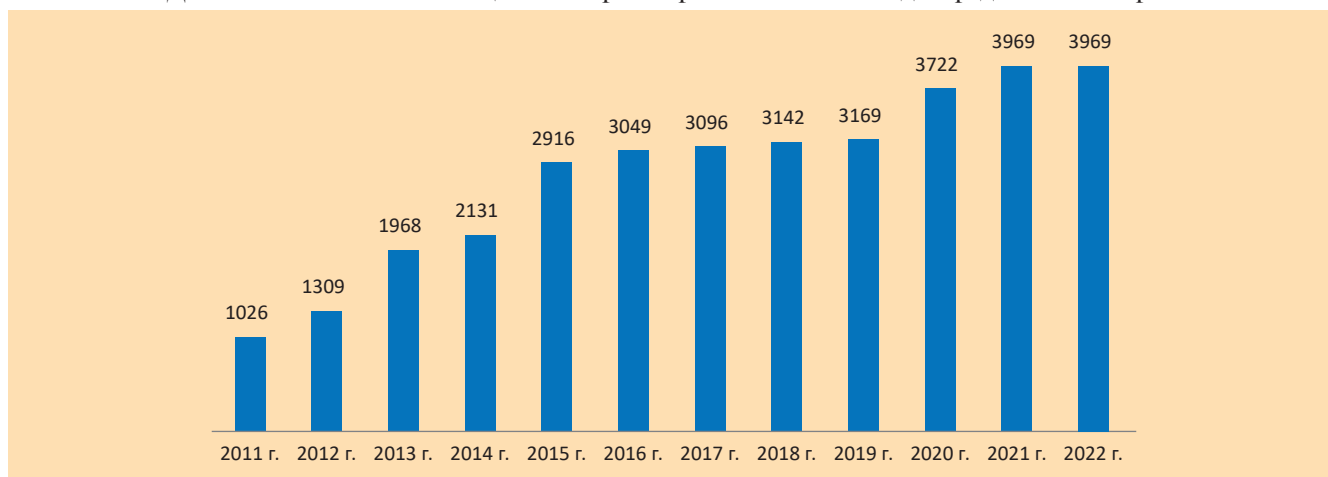


Рис. 2. Динамика численности пациентов в регистре с 2011 по 2022 годы*.

*Примечание: в т.ч. пациенты, которые не наблюдались в 2022 г.

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

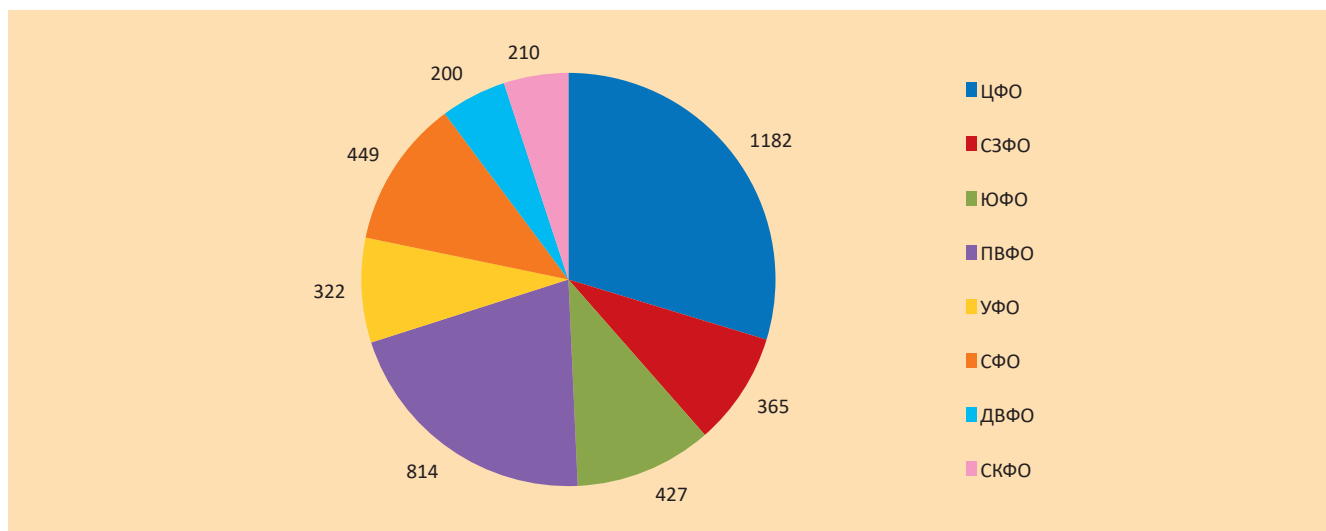


Рис. 3. Доля пациентов каждого федерального округа в общей численности пациентов РФ.

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

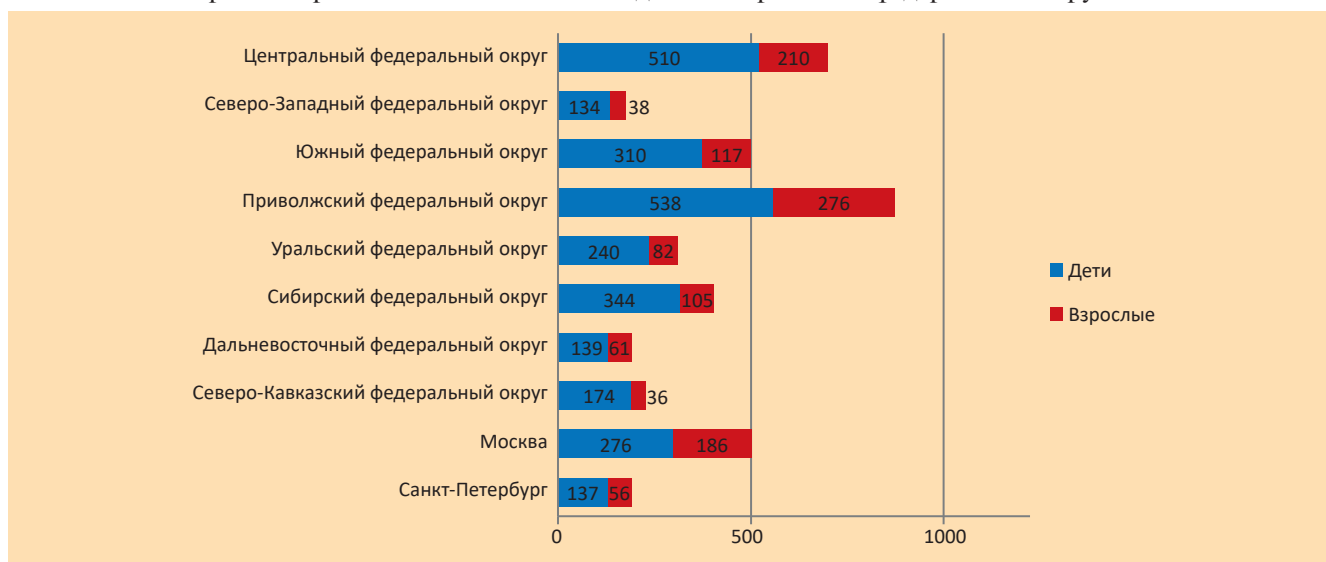


Рис. 4. Абсолютное число детей и взрослых в каждом округе.

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

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

Показатель	2011г.	2020г	2021г	2022г
Общее число	1026	3722	3969	3969
Статус больных				
живы, наблюдались в текущем году, n	1011	2567	3563	2787
умерли, n	1	32	46	31
Не наблюдались в текущем году	н/д*	1123	360	1081
Не наблюдались три года				70
Исключены из регистра, n	0	4	8	0
Возраст, годы				
M ± SD	11,5 ± 8,9	13,7 ± 9,7	14,0 ± 9,8	14,7 ± 9,8

Общая информация

Показатель	2011г.	2020г	2021г	2022г
Me (25th – 75th pctI)		11,4 (6,3-18,7)	11,9 (6,7-19,0)	12,7 (7,5-19,6)
Me (IQR)	9,5(14,0)	11,4 (12,4)	11,9 (12,4)	12,7 (12,1)
Доля пациентов в возрасте ≥ 18 лет, %	25,0	26,5	27,4	29,4
Возраст установления диагноза, годы				
M ± SD	3,3 ± 5,5	3,6 ± 6,1	3,1 ± 6,2	3,0 ± 6,1
Me (25th – 75th pctI)		0,4 (0,1-2,9)	0,4 (0,1-2,8)	0,4 (0,1-2,6)
Me (IQR)	1,0 (4,0)	0,4 (2,8)	0,4 (2,7)	0,4 (2,5)
Мекониевый илеус				
всего, %	5,4	8,9	9,2	9,1
хирургическое пособие, %	4,8	7,9	8,0	8,1
консервативная терапия, %	0,6	1,0	1,2	1,1
в отчетном году, %	8,7	15,7	12,7	6,5
хирургическое пособие, %	8,7	14,9	9,5	6,5
консервативная терапия, %	0	0,8	3,2	0
Диагноз по неонатальному скринингу				
всего, %	28,8	52,3	53,5	54,4
в отчетном году, %	78,3	80,2	65,8	73,9
Генетическое исследование				
охват, %	91,8	93,0	93,6	94,6
доля выявленных генетических вариантов, %	80,0	89,9	90,5	90,9
– два выявленных генетических варианта, %	69,1	83,3	84,2	87,1
– один выявленный генетический вариант, %	21,4	13,3	12,7	10,0
– оба генетических варианта не выявлены, %	9,5	3,5	3,2	2,8
F508del / F508del, %	32,1	30,0	28,2	30,6
F508del / неF508del, %	41,2	45,2	45,4	46,3
неF508del / неF508del, %	26,7	24,8	24,9	23,1
F508del, аллельная частота, %	52,79	52,6	51,5	51,6
Комплексный аллель, L467F;F508del, аллельная частота %	н/д	н/д	0,74	0,76
CFTRdele2,3, аллельная частота, %	6,32	6,2	6,1	6,1
E92K, аллельная частота, %	2,65	3,3	3,5	3,7
Микробиологическое исследование				
Staphylococcus aureus, %	58,4	63,1	63,1	70,0
MRSA, %	н/д	3,1	4,9	4,8
Pseudomonas aeruginosa				
– хроническое инфицирование, %	32,3	34,1	33,6	36,1
– интермиттирующий высев, %	15,1	16,9	15,4	12,0
Burkholderia cepacia complex, %	7,0	5,1	5,5	5,7
Stenotrophomonas maltophilia, %	3,4	5,3	4,3	4,1
Achromobacter spp., %	н/д	7,6	7,6	8,2
Легочный (нетуберкулезный) микобактериоз, %	1,6	1,7	1,2	1,5
Haemophilus influenzae, %	н/д	3,8	3,1	3,9
Escherichia coli, %	н/д	4,4	3,8	5,3
Респираторная функция				
ФЖЕЛ, %долж.	84,6 ± 30,1	85,7 ± 22,1	86,6 ± 23,3	87,6 ± 23,6
ОФВ ₁ , %долж.	74,6 ± 29,4	78,6 ± 26,5	79,2 ± 28,9	81,5 ± 28,3
Нутритивный статус				
медиана перцентиля ИМТ среди детей	29,0 (55,6)	30,2 (52,0)	29,5 (51,0)	29,1 (48,4)
Me (25th – 75th pctI)		30,2 (10,7-62,2)	29,5 (9,9-61,0)	29,15 (9,5-57,9)
медиана ИМТ среди взрослых	18,8 (3,9)	19,1 (3,7)	19,3 (4,0)	19,3 (3,9)
Me (25th – 75th pctI)		19,1 (17,6-21,2)	19,3 (17,5-21,5)	19,3 (17,6-21,5)
Осложнения заболевания в отчетном году				
Аллергический бронхолегочный аспергиллез, %	1,3	2,5	2,2	3,0

Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2022 год

Показатель	2011г.	2020г	2021г	2022г
Сахарный диабет с применением инсулина, %	3,2	3,2	4,2	4,6
Пневмоторакс, потребовавший дренирования, %	1,5	0,7	0,6	0,6
Цирроз печени				
– с портальной гипертензией / гиперспленизмом, %	4,2	4,0	3,9	3,3
– без портальной гипертензии / гиперспленизма, %	4,3	3,1	3,4	2,9
– о наличии гипертензии неизвестно, %	0,3	0,5	0,1	0,2
Поражение печени без цирроза, %	23,2	17,9	15,5	15,6
Легочное кровотечение, %	2,6	1,5	0,6	0,6
Остеопороз (низкая костная масса), %	14,5	5,2	6,4	3,8
Синусит с полипами, %	15,0	31,8	36,7	35,5
Синусит без полипов, %	н/д	28,0	31,0	40,3
Электролитные расстройства, %	4,0	3,1	3,7	2,0
Наличие онкологического заболевания, %	0,4	0,1	0,1	0,1
Амилоидоз, %	0,2	1,0	0,8	0,8
Синдром дистальной интестинальной обструкции, %	н/д	2,3	2,2	1,3
Терапия в отчетном году				
Гипертонический раствор натрия хлорида, %	8,7	72,7	70,7	71,5
Антибиотики ингаляционные, %	41,3	45,7	45,0	46,2
Антибиотики внутривенные, %	70,9	32,3	36,4	45,0
Антибиотики пероральные, %	69,1	57,4	61,4	69,2
Бронходилататоры, %	63,0	45,5	47,5	41,1
Стероиды ингаляционные, %	26,8	10,3	11,3	13,1
Стероиды системные, %	8,3	3,6	3,4	3,9
Дорназа альфа, %	93,4	95,2	95,1	93,9
Азитромицин в субингибирующей дозе, %	34,7	26,5	25,9	23,1
Урсодезоксихолевая кислота, %	93,2	88,1	86,4	85,9
Панкреатические ферменты, %	94,2	93,3	89,8	89,9
Жирорастворимые витамины, %	88,1	91,2	84,2	85,4
Кинезитерапия, %	79,9	81,6	73,1	71,5
Кислородотерапия, %	6,2	4,4	5,2	4,9
Ингибиторы протонной помпы, %	н/д	23,5	21,2	24,5
Ингаляционный маннитол, %	н/д	3,9	5,8	9,1
Трансплантация за отчетный год				
– легких, п	1	5	3	5
– печени, п	0	2	4	3
– почек, п	0	0	0	0
Смерть				
Число умерших	15	32	46	31
M ± SD, годы	15,9 ± 12,7	17,3 ± 10,7	23,7 ± 10,3	28,1 ± 9,2
Me (25th – 75th pctI)		15,5 (11,6-24,3)	25,8 (18,3-30,9)	26,6 (21,5-34,6)
Me (IQR), годы	17,4 (25,0)	15,5 (13,1)	25,8 (12,8)	26,6 (13,7)
Причины смерти				
– бронхолегочная, п	13	31	39	27
– водно-электролитные расстройства, п	1	0	0	0
– поражение печени, п	0	1	1	0
– несчастный случай, п	0	0	0	0
– связанная с трансплантацией	0	0	0	3
– острая почечная недостаточность, п	0	0	1	0
– онкология, п	0	0	0	0
– не связана с муковисцидозом	0	0	0	0
– другая, п	0	0	0	0
– причина смерти неизвестна, п	1	0	5	1

*н/д – нет данных – в данном году показатели не вносились в регистр

Возрастная и половая структура пациентов с муковисцидозом

Распределение больных муковисцидозом в зависимости от возраста представлено на рис. 5. Средний возраст больных в 2022 году составил $14,7 \pm 9,8$ лет, медиана возраста – 12,7 (7,5-19,6) лет. Самый старший пациент в отчетном 2022 году наблюдался в г. Санкт-Петербург. Его возраст – 65,1 лет, возраст самого младшего – 0,3 года. Доля взрослых пациентов (≥ 18 лет) – 29,4%. Среди пациентов с МВ незначительно преобладали мужчины и составили – 51,8%, женщины – 48,2%.

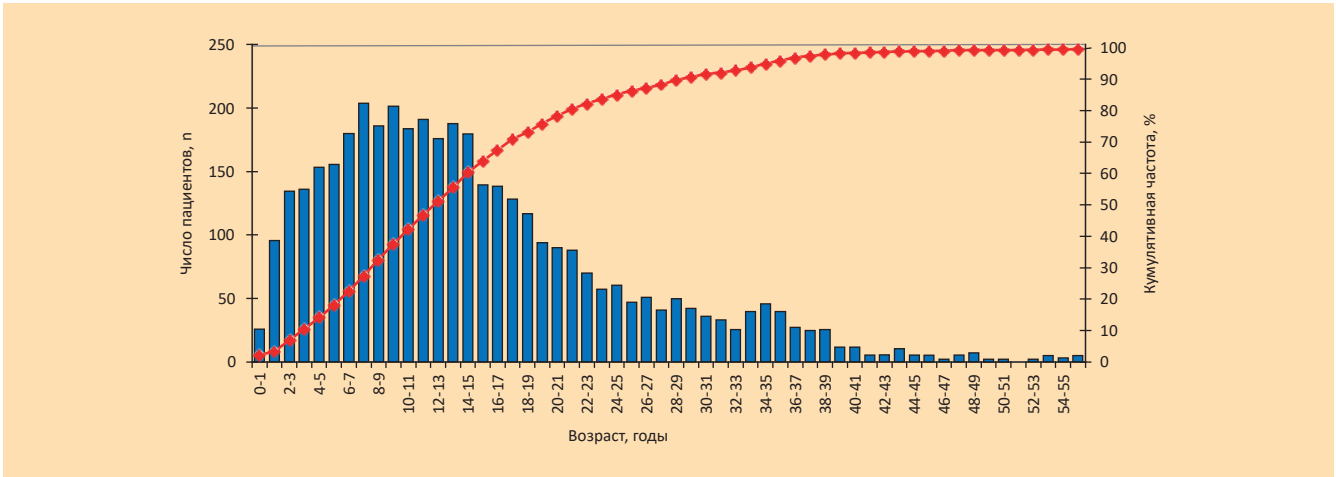


Рис. 5. Гистограмма возраста пациентов. Ось абсцисс – возраст, годы, ординат – число, N.

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

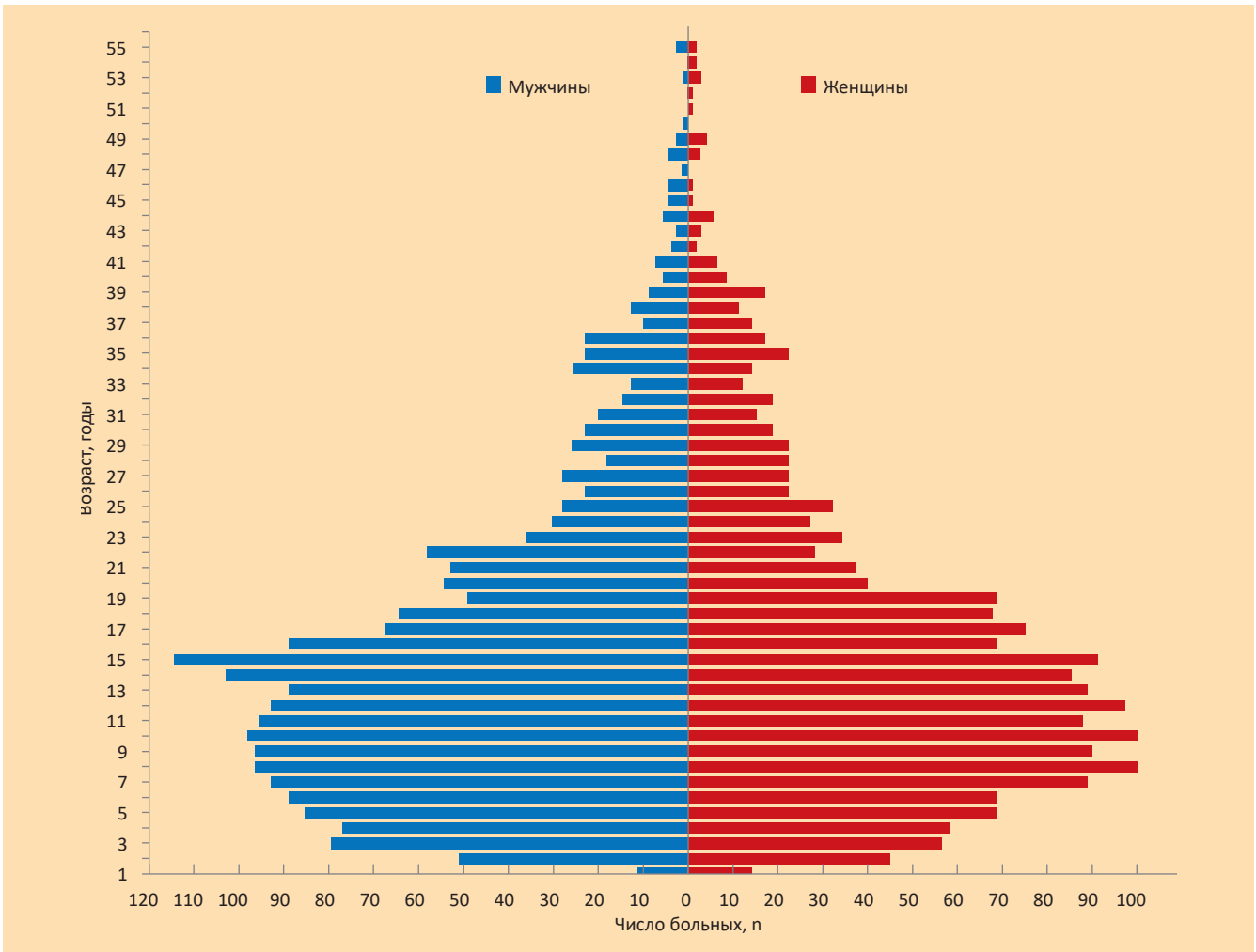


Рис. 6. Половой состав пациентов в зависимости от возраста.

Округ	M±SD, годы	Me, годы	IQR	25th percentile	75th percentile
Центральный ФО	15,9 ± 10,5	13,5	13,7	8,0	21,7
Северо-Западный ФО	13,4 ± 10,0	11,0	12,0	6,4	18,4
Южный ФО	14,5 ± 9,1	13,1	10,6	7,9	18,5
Приволжский ФО	15,6 ± 9,8	13,9	13,2	8,2	21,4
Уральский ФО	13,7 ± 8,7	12,0	11,1	7,1	18,2
Сибирский ФО	13,8 ± 9,0	11,9	9,9	7,6	17,5
Дальневосточный ФО	14,5 ± 9,0	13,5	11,8	7,7	19,5
Северо-Кавказский ФО	10,84 ± 8,2	9,2	10,2	4,6	14,8
г. Москва	18,0 ± 11,4	14,5	15,5	9,4	24,9
г. Санкт-Петербург	13,9 ± 11,6	10,2	14,1	5,2	19,3

Примечание: IQR – межквартильный размах

Диагностика муковисцидоза

Гистограмма возраста установления диагноза в общем по группе отражена на рис. 7. Средний возраст постановки диагноза составил $3,0 \pm 6,1$ лет, медиана возраста установления диагноза – 0,4 (0,1-2,6) лет. В возрасте после 18 лет заболевание диагностировалось у 3,2% от общего числа больных и у 10,8% от числа взрослых. Минимальный возраст установления диагноза – при рождении, максимальный – в 59,5 лет.

По неонатальному скринингу диагноз был установлен 54,4% пациентам.

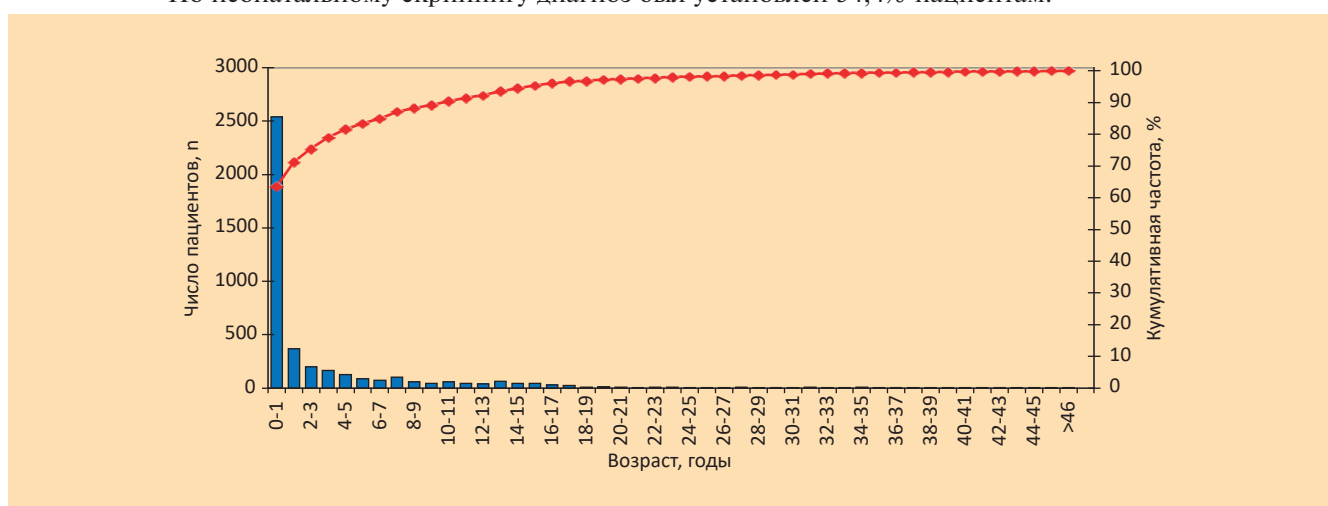


Рис. 7. Гистограмма возраста установления диагноза в различных возрастных группах.

янеонатальному скринингу в 2011–2022 гг.

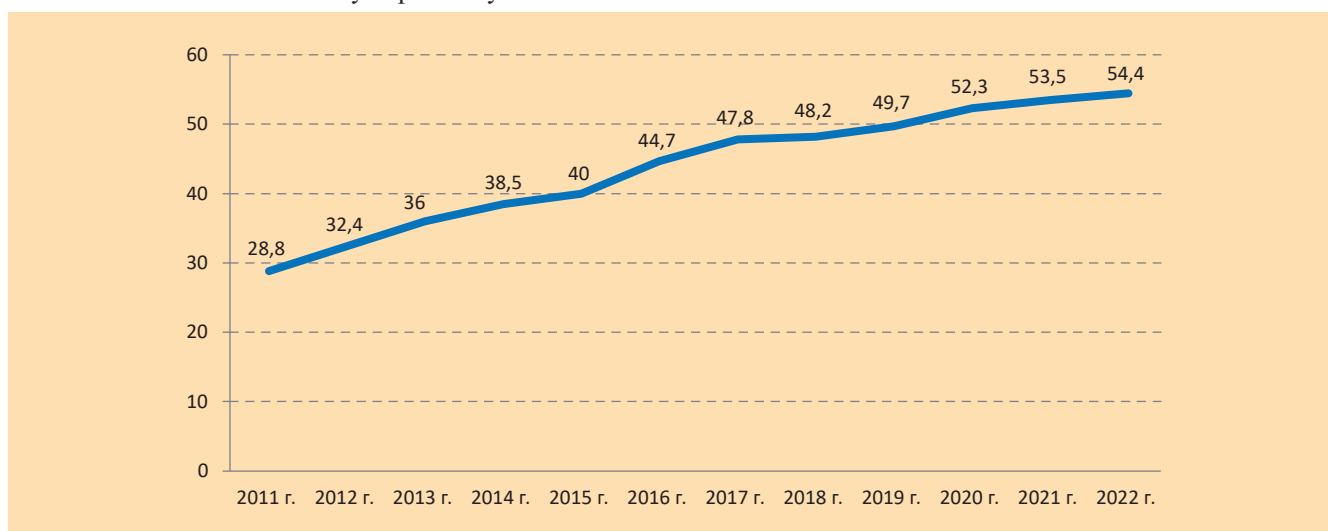


Рис. 8 Доля пациентов с установленным диагнозом по неонатальному скринингу в общей популяции больных муковисцидозом за 2011–2022 гг.

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

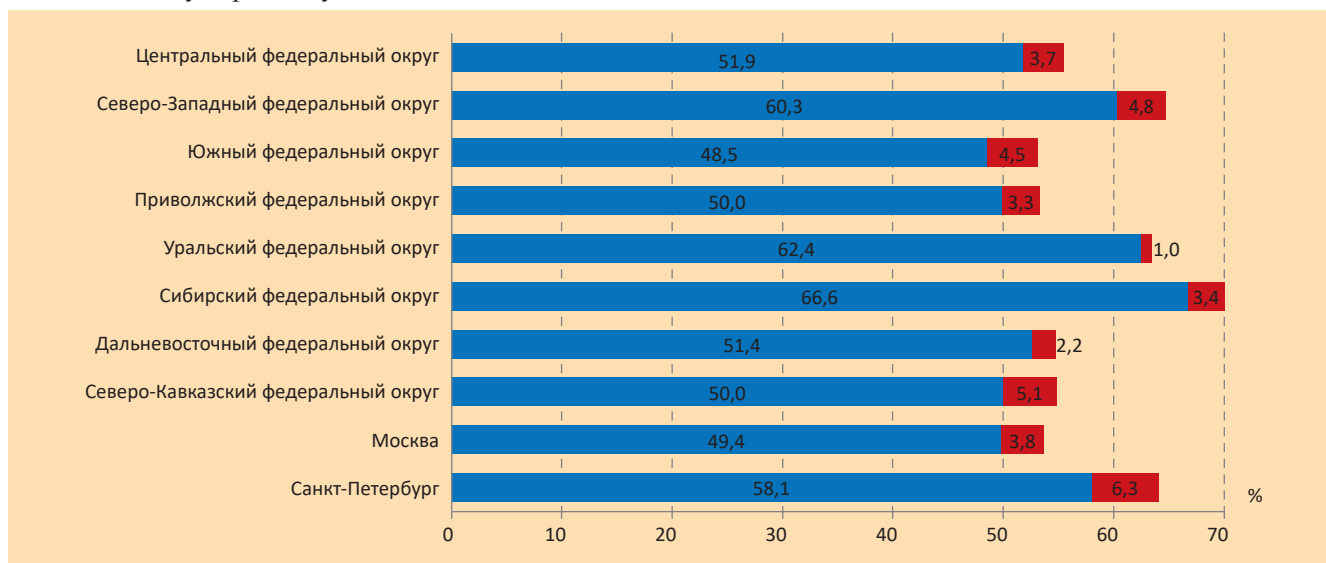


Рис. 9. Доля пациентов, диагноз которым устанавливался по неонатальному скринингу (синий цвет – диагноз установлен по неонатальному скринингу, красный цвет – диагноз установлен по клиническим симптомам (у пациентов с отрицательным неонатальным скринингом)).

Таблица 4

Средний возраст и медиана возраста установления диагноза

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

Примечание: IQR – межквартильный размах

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

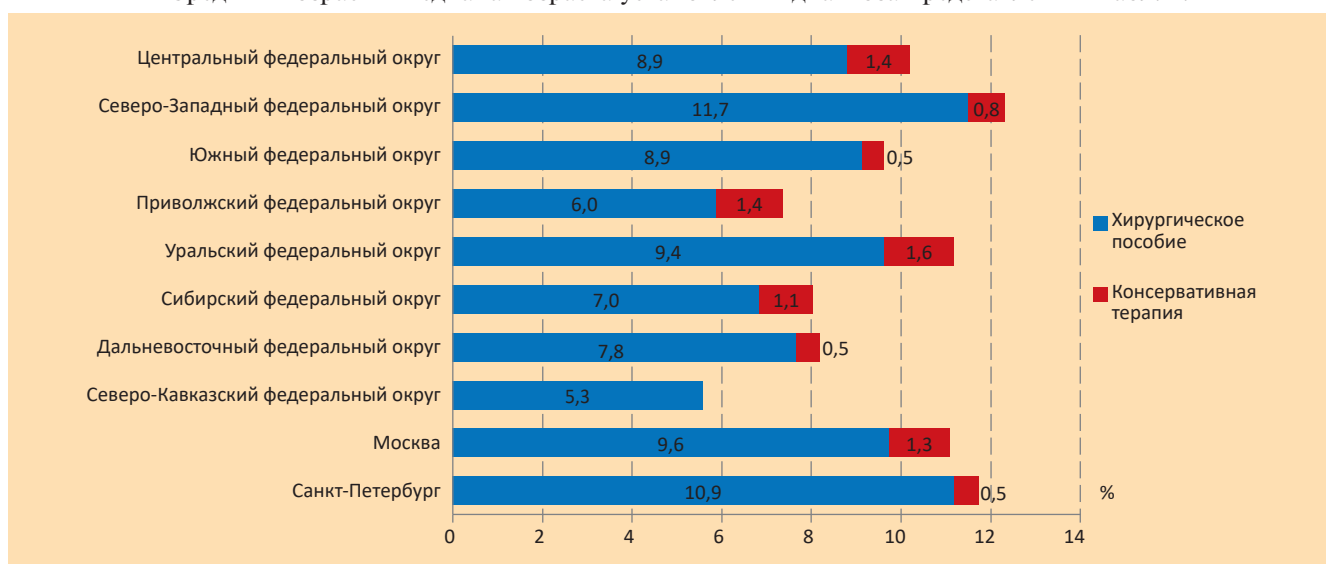


Рис. 10. Доля больных с мекониевым илеусом.

Диагностика в 2022 году

За отчетный год диагноз муковисцидоза впервые установлен 46 пациентам (средний возраст составил $2,9 \pm 5,1$ лет, медиана возраста – 0,9 (1,1) лет): 44 пациентам до 18 лет и 2 пациентам старше 18 лет. По неонатальному скринингу диагноз был установлен в 73,9% случаях от всех впервые выявленных случаев муковисцидоза за отчетный год. Мекониевый илеус был диагностирован у 3 пациентов (6,5% от числа установленных диагнозов), всем больным потребовалось хирургическое пособие. Минимальный возраст установления диагноза в отчетном году – 0,3 лет, максимальный – в 20,9 лет. Гистограмма возраста установления диагноза в отчетном году отражена на рис. 11.

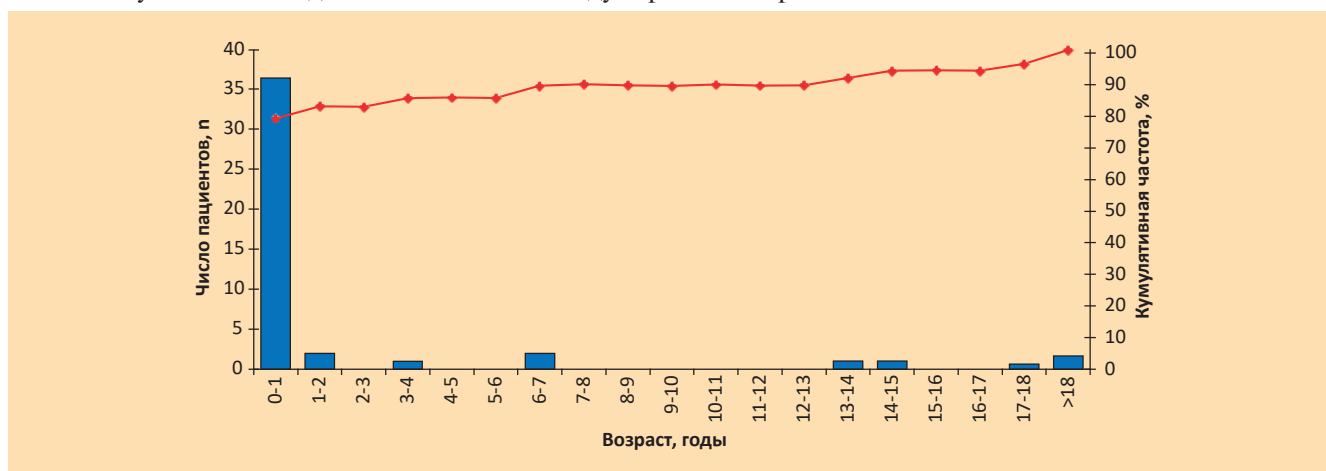


Рис. 11. Гистограмма возраста установления диагноза в 2022 году.

Потовый тест

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

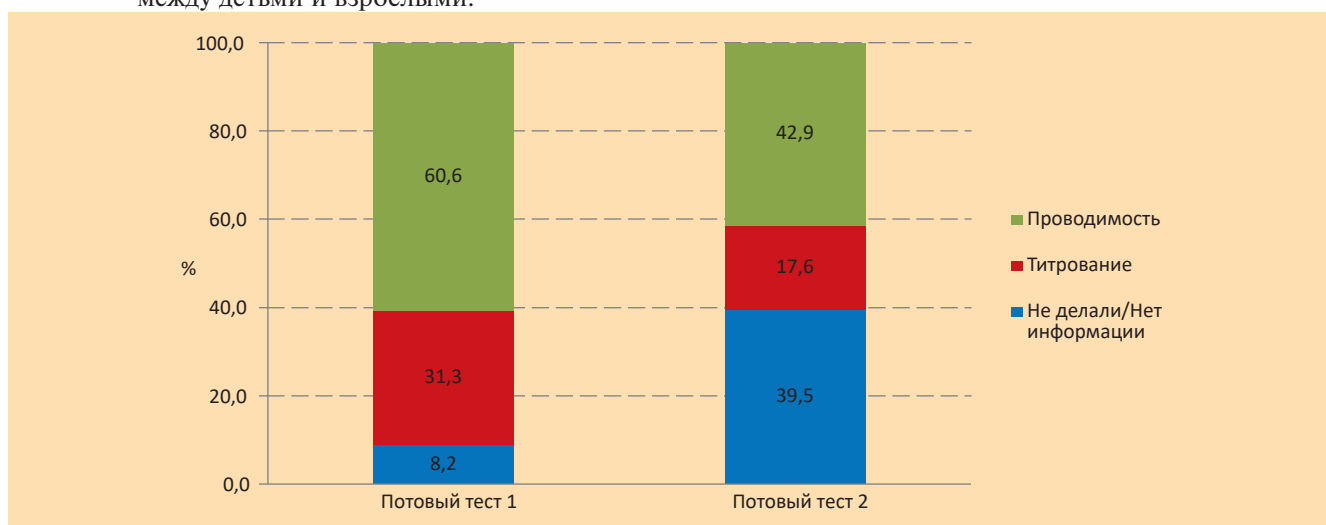


Рис. 12. Характеристика потового теста 1 и 2.

Таблица 5

Характеристика по проведению потового теста 1 у детей и взрослых

Группа	Нет информации/Не делали, n (%)	Титрование, n (%)	Проводимость, n (%)
Дети	183 (6,6)	595 (21,3)	2010 (72,1)
Взрослые	139 (12,0)	639 (55,1)	381 (32,9)

Таблица 6

Характеристика по проведению потового теста 2 у детей и взрослых

Группа	Нет информации/Не делали, n (%)	Титрование, n (%)	Проводимость, n (%)
Дети	997 (36,3)	405 (14,8)	1341 (48,9)
Взрослые	539 (47,1)	280 (24,5)	326 (28,5)

Среди заполненных данных у 6,3% пациентов в регистре не зафиксировано ни одного положительного потового теста, у 38,3% больных отмечен хотя бы один положительный потовый тест, у 55,4% – два потовых теста положительные. Положительным потовым тестом считались показатели: для метода титрования 60 и более ммоль/л, для проводимости – 80 и более ммоль/л, пограничные значения: 30–59 ммоль/л и 50–79 ммоль/л для титрования и проводимости, соответственно.

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

Таблица 7

Соотношение информативности потового теста у детей и взрослых

Группа	Ни одного положительного теста, n (%)	Один потовый тест положительный, n (%)	Два потовых теста положительны, n (%)
Дети	151 (5,8)	941 (36,1)	1513 (58,1)
Взрослые	77 (7,5)	446 (43,7)	497 (48,7)

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

Средние показатели потового теста 1 методом титрования составили $97,1 \pm 26,5$ ммоль/л, медиана 98,0 (37,0) ммоль/л, у детей – $98,8 \pm 25,3$ ммоль/л, медиана 101,0 (35,6) ммоль/л, у взрослых – $95,5 \pm 27,5$ ммоль/л, медиана 94,0 (37,3) ммоль/л.

Средние показатели потового теста 2 методом титрования составили $99,1 \pm 26,3$ ммоль/л, медиана 100,0 (37,0) ммоль/л, у детей – $98,9 \pm 25,6$ ммоль/л, медиана 102,0 (37,0) ммоль/л, у взрослых – $99,4 \pm 27,4$ ммоль/л, медиана 99,5 (37,0) ммоль/л.

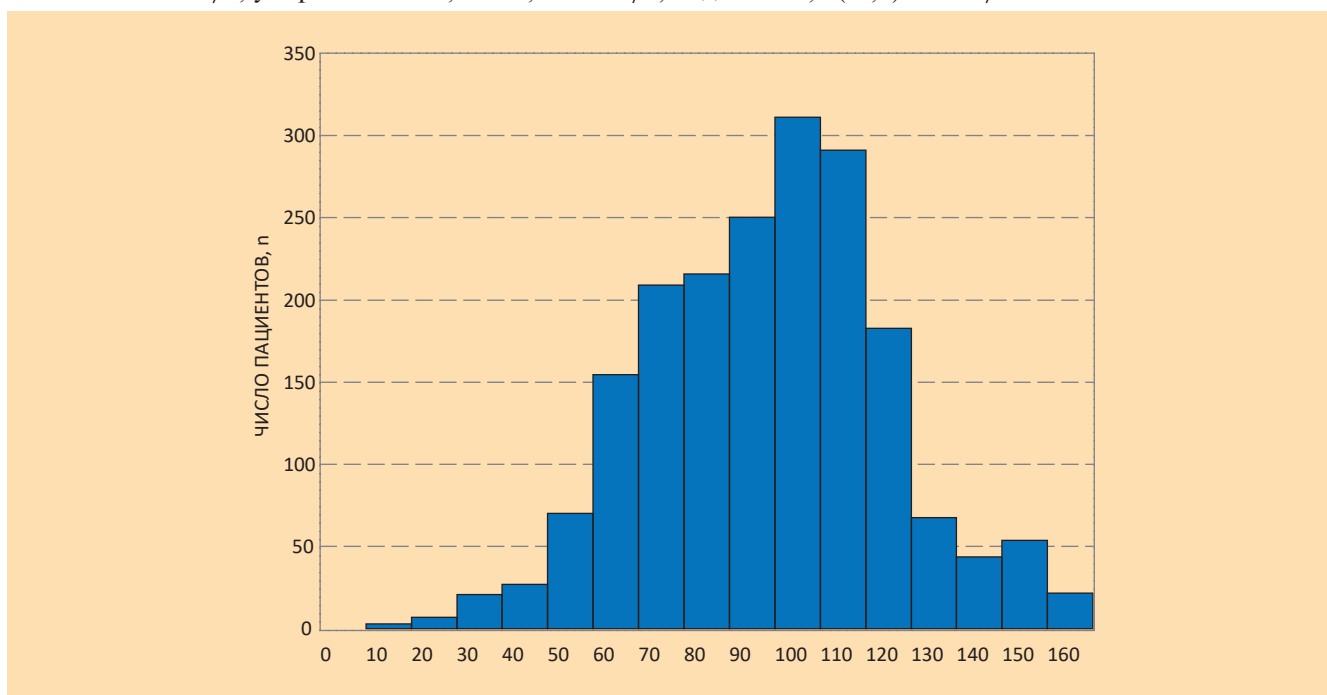


Рис. 13. Показатели потового теста, проведенного титрованием.

Таблица 8

Структура значений потового теста, проведенного титрованием

Значение, ммоль/л	Число пациентов, n	Доля пациентов, %
0–10	0	–
10–20	3	0,2
20–30	7	0,4
30–40	21	1,1
40–50	27	1,4
50–60	73	3,8
60–70	156	8,1
70–80	207	10,8
80–90	215	11,2
90–100	249	13,0
100–110	306	15,9
110–120	285	14,9

Значение, ммоль/л	Число пациентов, n	Доля пациентов, %
120–130	179	9,3
130–140	73	3,8
140–150	41	2,1
150–160	53	2,8
160–170	24	1,3

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).

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

Средние показатели потового теста 1 методом проводимости составили $106,4 \pm 21,8$ ммоль/л, медиана 110,0 (25,0) ммоль/л, у детей - $107,0 \pm 21,0$ ммоль/л, медиана 110,0 (23,0) ммоль/л, у взрослых - $102,7 \pm 25,3$ ммоль/л, медиана 103,0 (23,0) ммоль/л.

Средние показатели потового теста 2 методом проводимости составили $106,6 \pm 21,6$ ммоль/л, медиана 110,0 (257,0) ммоль/л, у детей - $107,3 \pm 20,7$ ммоль/л, медиана 110,0 (22,0) ммоль/л, у взрослых - $103,6 \pm 24,8$ ммоль/л, медиана 105,0 (32,0) ммоль/л.

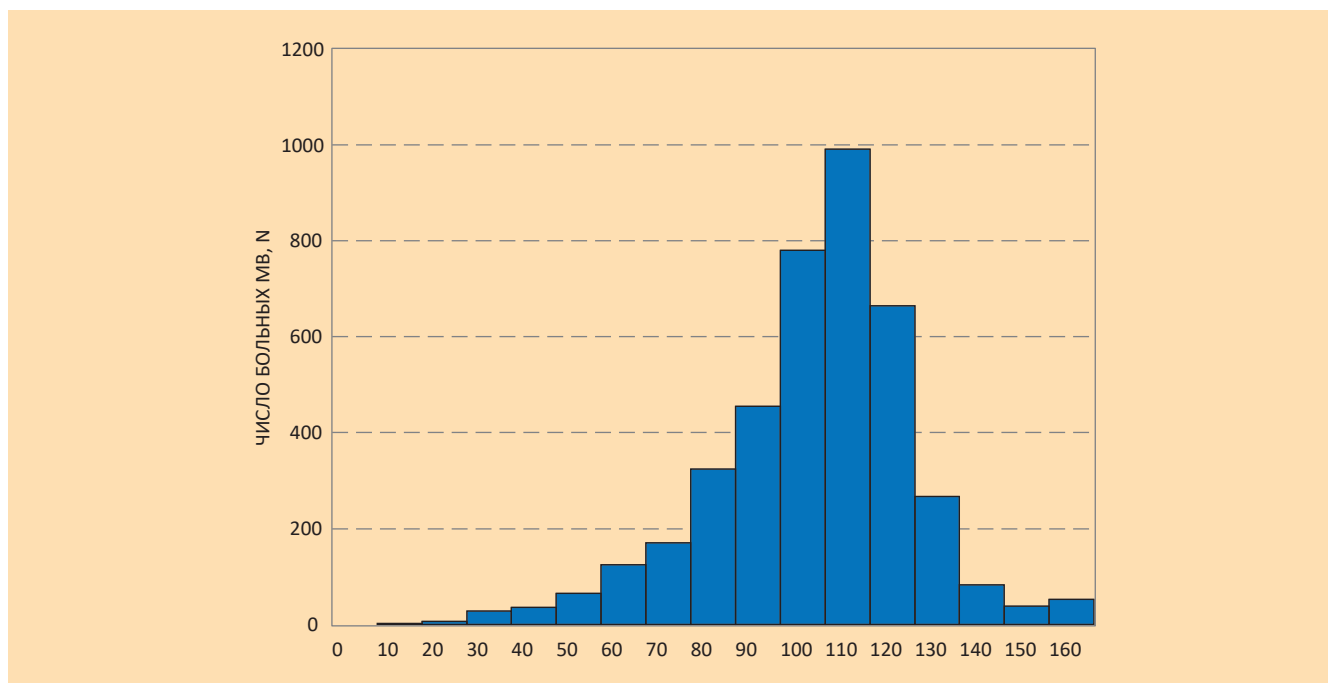


Рис. 14. Показатели потового теста, проведенного методом проводимости.

Таблица 9

Структура значений потового теста, проведенного методом проводимости

Значение, ммоль/л	Число пациентов, n	Доля пациентов, %
0–10	0	–
10–20	2	0,05
20–30	8	0,2
30–40	29	0,7
40–50	35	0,9
50–60	65	1,6
60–70	126	3,1
70–80	174	4,3
80–90	325	8,0
90–100	451	11,1
100–110	775	19,1
110–120	994	24,5
120–130	662	16,3
130–140	265	6,5
140–150	83	2,0
150–160	31	0,8
160–170	33	0,8

Генетика

В настоящее время описано более 2000 мутаций или вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR (или генетических вариантов, в дальнейшем по тексту – генетические варианты). По состоянию на 7 апреля 2023 года на веб-сайте международного проекта CFTR2 (<https://cftr2.org>) представлены 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».

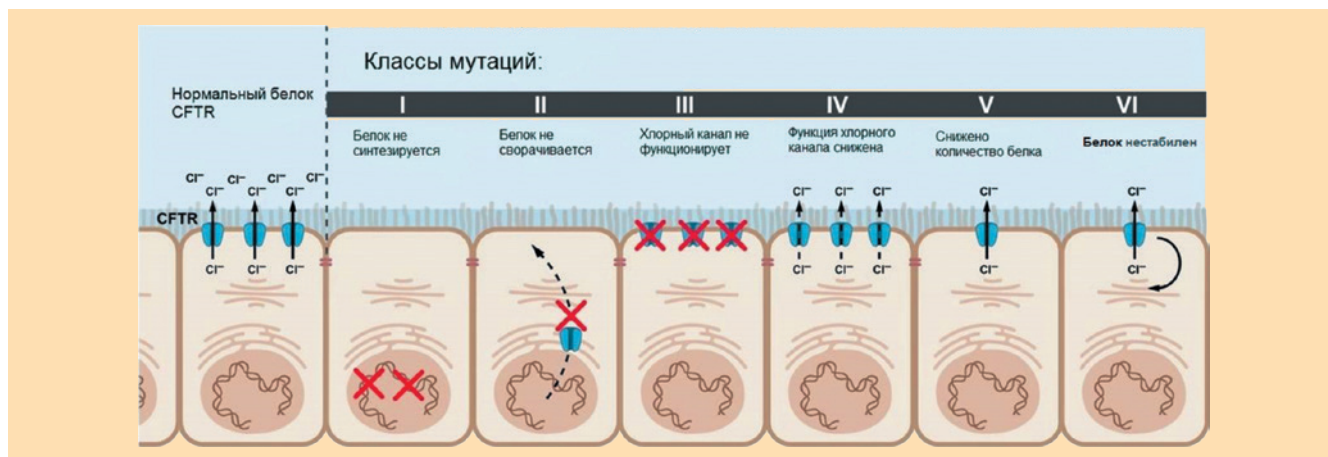


Рис.15. Распределение патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR (мутаций) по классам (рисунок заимствован De Boeck, K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020; 109: 893– 899. <https://doi.org/10.1111/apa.15155>; Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: 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, III и VII 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 94,6% больных. Детям данное исследование было проведено в 95,6%, взрослым – в 92,2% случаев.

Охват генетическим исследованием в регионах представлен на рис. 16.

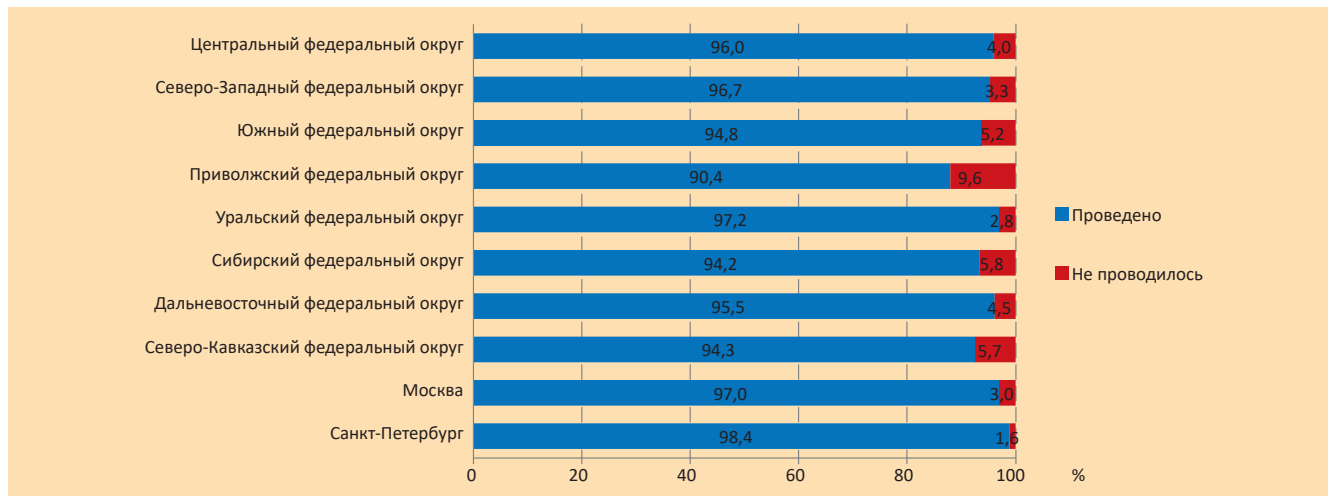


Рис. 16. Охват генетическим исследованием больных муковисцидозом.

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

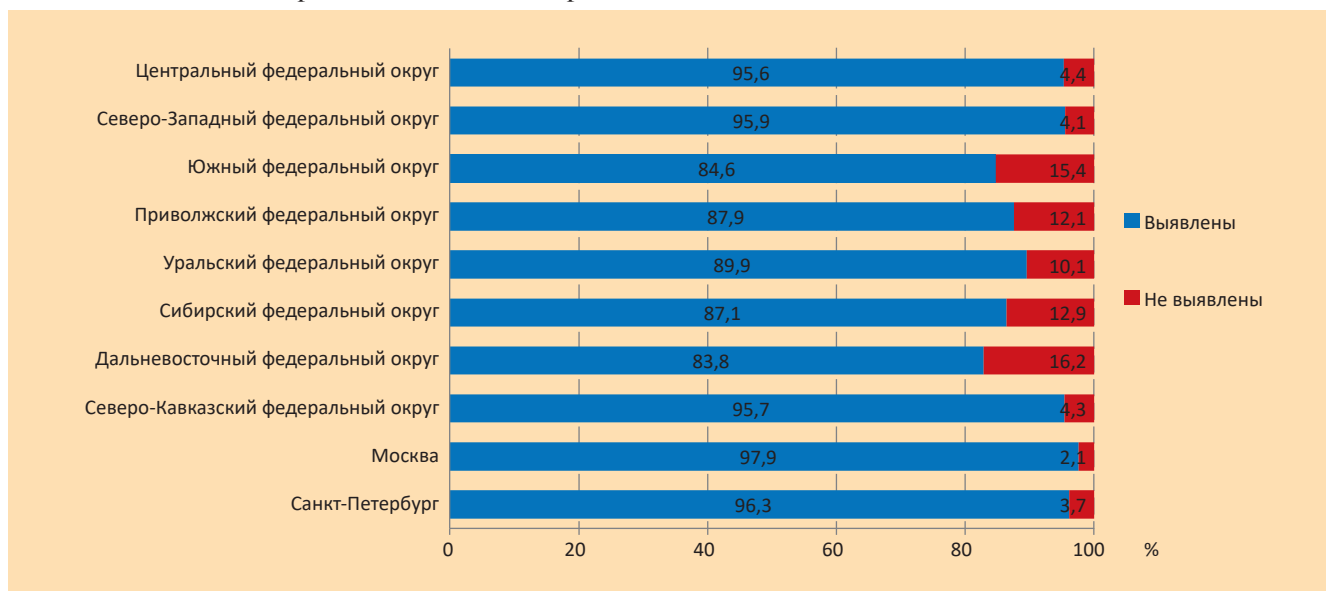


Рис. 17. Доля выявленных генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR.

Общая суммарная частота идентифицированных аллелей составила 90,9%. У детей идентифицировано 91,4% аллелей, у взрослых — 89,5%.

Динамика охвата генетическим исследованием и доли не выявленных генетических вариантов гена CFTR в 2011–2022гг. представлена на рис. 18.

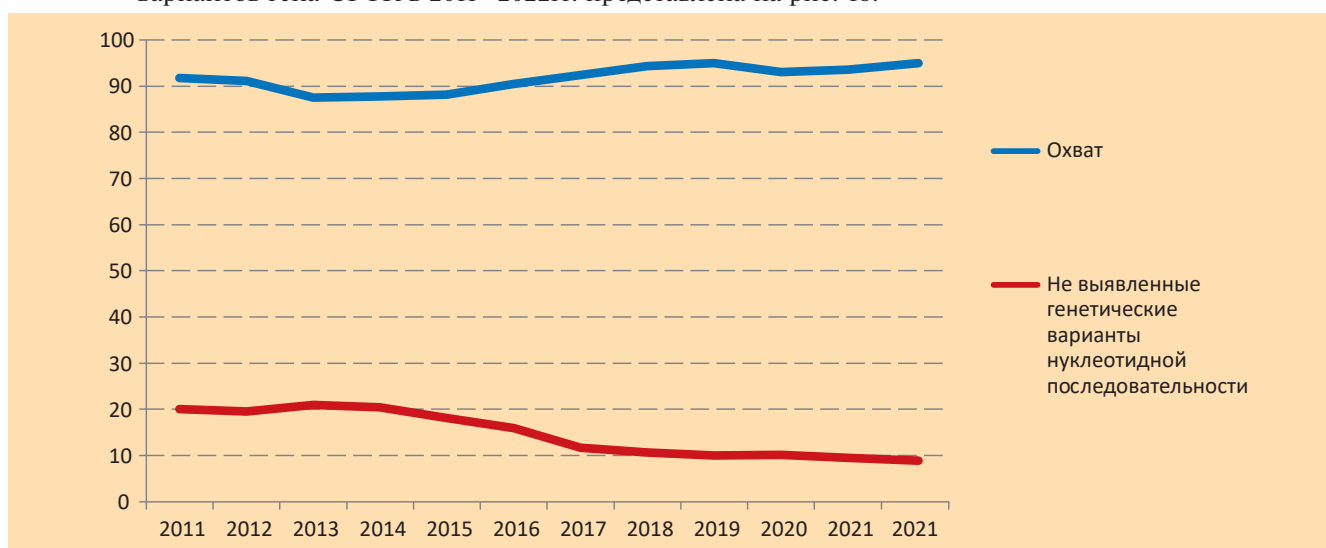


Рис. 18. Динамика охвата генетическим исследованием и доли не выявленных генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR в 2011–2022 гг.

Частота патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR в стране в порядке убывания представлена в табл. 10. Всего выявлено 264 патогенных вариантов и 138 из них неоднократно. 59 генетических вариантов отсутствуют в международных базах CFTR: 604insA, E217G;G509D, p.Pro205Thr, Y84X, G509R, p.Leu581X, c.1219delG, c.1243_1247del, c.1608delA, c.1708_1712del, c.2619+1G>A, c.869+2T>G, CFTRdele2-8(2-7*), D443fs, G1047S, p.Asp993Ala, p.Gly509Val, p.Leu812X, W277X, R153I, 3321delG, 4005+1G>T, A1256P, c.1017del, c.1279del, c.1580dupA, c.1680-1G>C, c.1761del, c.2493delG, c.2617G>T, c.3139+1G>C, c.324delC, c.3325delA, c.3380_3383del, c.353delC, c.3615_3625del, c.3717+1219C>A, c.3794G>T, c.37dupT, c.3873+4485A>T, c.3893delG, c.3927_3938del, c.3983T>A, c.4078delG, c.4094_4098delins, c.527delG, c.583delC, c.71_72delTGinsA, c.743+2T>A, CFTRdele9(8*), CFTRdele12,13(11-12*), CFTRdele23(20*), CFTRdele8-9(7-8*), E819X, K598ins, p.Asn505His, p.Glu1433Gly, W19G, W202L. Все варианты нуклеотидной последовательности гена CFTR представлены в Приложении 2.

Таблица 10

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

N п/п	Традиционное название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Уникальный номер варианта в базе dbSNP	Частота, %
1	F508del	c.1521_1523delCTT	p.(Phe508del)	rs113993960	51,60
2	CFTRdele2,3	c.54-5940_273+10250del21kb	p.(Ser18Argfs*16)	not found	6,08
3	E92K	c.274G>A	p.(Glu92Lys)	rs121908751	3,67
4	1677delTA	c.1545_1546delTA	p.(Tyr515*)	rs121908776	2,48
5	3849+10kbC->T	c.3718-2477C>T	No protein name	rs75039782	2,21
6	2143delT	c.2012delT	p.(Leu671*)	rs121908812	1,97
7	2184insA	c.2052_2053insA (c.2052dupA)	p.(Gln685Thrfs*4)	rs121908786	1,97
8	W1282X	c.3846G>A	p.(Trp1282*)	rs77010898	1,73
9	L138ins	c.413_415dupTAC	p.(Leu138dup)	rs397508679	1,68
10	N1303K	c.3909C>G	p.(Asn1303Lys)	rs80034486	1,56
11	G542X	c.1624G>T	p.(Gly542*)	rs113993959	1,48
12	394delTT	c.262_263delTT	p.(Leu88Ilefs*22)	rs121908769	0,89
13	L467F;F508del#	c.[1399C>T;1521_1523delCTT]	p.[Leu467Phe;Phe508del]	not found	0,76
14	R334W	c.1000C>T	p.(Arg334Trp)	rs121909011	0,72
15	W1282R	c.3844T>C	p.(Trp1282Arg)	rs121908805	0,64
16	3821delT	c.3691delT	p.(Ser1231Profs*4)	rs397508616	0,55
17	S466X;R1070Q##	c.[1397C>G;3209G>A]	p.(Ser466*;Arg1070Gln)	rs121908783	0,49
18	1367del5	c.1545_1546delTA	p.(Tyr515*)	rs397508184	0,47
19	S1196X	c.3587C>G	p.(Ser1196*)	rs121908763	0,44
20	R1066C	c.3196C>T	p.(Arg1066Cys)	rs78194216	0,43
21	2789+5G>A	c.2657+5G>A	No protein name	rs80224560	0,37
22	W1310X	c.3929G>A	p.(Trp1310*)	not found	0,35
23	3272-16T>A	c.3140-16T>A	No protein name	rs767232138	0,31
24	3944delGT	c.3816_3817delGT	p.(Ser1273Leufs*28)	rs397508612	0,31
25	712-1G->T	c.580-1G>T	No protein name	rs121908793	0,25
26	S466X	c.1397C>G	p.(Ser466*)	rs397508630	0,23
27	621+1G->T	c.489+1G>T	No protein name	rs78756941	0,20
28	L1335P	c.4004T>C	p.(Leu1335Pro)	rs374946172	0,20
29	R1162X	c.3484C>T	p.(Arg1162*)	rs121908748	0,19
30	4015delA	c.3883delA	p.(Ile1295Phefs*33)	rs397508658	0,17
31	R785X	c.2353C>T	p.(Arg785*)	rs74767530	0,17
32	CFTRdup7-11(6b-10*)	c.(743+1_744-1)_(1584+1_1585-1)dup	No protein name	rs121908748	0,16
33	R553X	c.1657C>T	p.(Arg553*)	rs74597325	0,16
34	1898+1G->C	c.1766+1G>C	No protein name	not found	0,15
35	1898+2T>C	c.1766+2T>C	No protein name	not found	0,13
36	1898+1G->A	c.1766+1G>A	No protein name	rs144781064	0,12
37	2183AA->G	c.2051_2052delAAinsG	p.(Lys684Serfs*38)	not found	0,12
38	D1152H	c.3454G>C	p.(Asp1152His)	rs75961395	0,12
39	S1159F	c.3476C>T	p.(Ser1159Phe)	rs75961395	0,12
40	3667ins4	c.3535_3536insTCAA (c.3532_3535dupTCAA)	p.(Thr1179Ilefs*17)	rs387906378	0,11
41	G85E	c.254G>A	p.(Gly85Glu)	not found	0,11
42	R117C	c.349C>T	p.(Arg117Cys)	rs77834169	0,11
43	R347P	c.1040G>C	p.(Arg347Pro)	rs77932196	0,11
44	S945L	c.2834C>T	p.(Ser945Leu)	not found	0,11

Примечание: #-комплексный аллель L467F;F508del

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

Два генетических варианта нуклеотидной последовательности гена (ГВНП) CFTR определены у 87,1% от числа больных, которым проводилось генетическое исследование, один – у 10,0%, ни одного генетического варианта не удалось выявить у 2,8% пациентов.

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

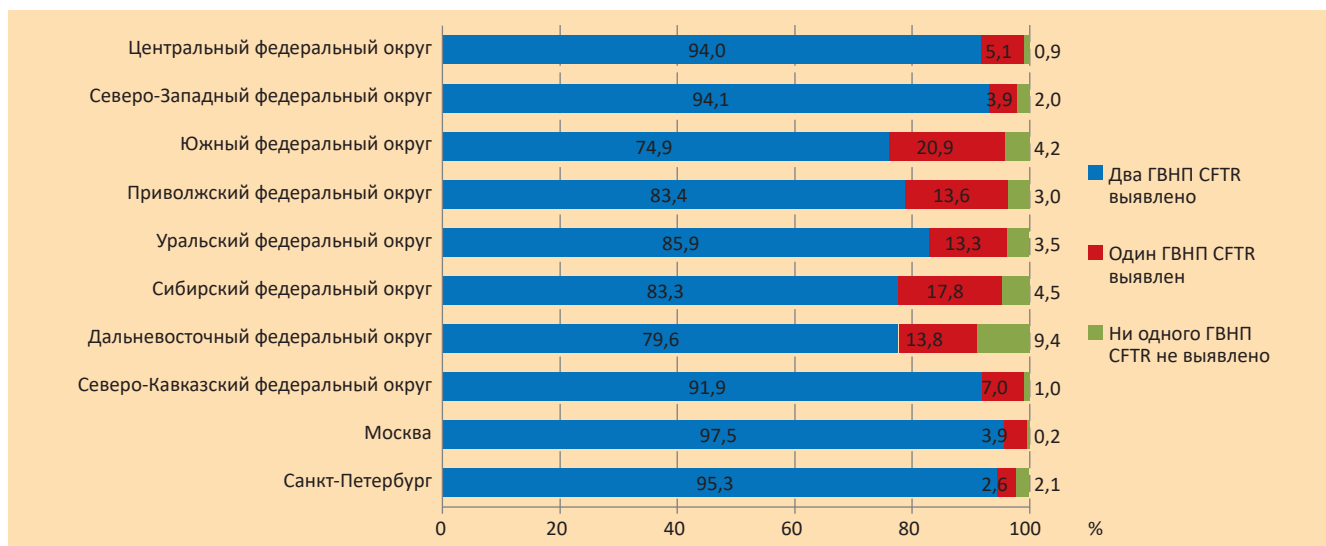


Рис. 19. Доля больных в зависимости от числа выявленных ГВНП CFTR в генотипе.

Два генетических варианта нуклеотидной последовательности гена CFTR выявлены у 87,0% детей и 87,6% взрослых, один – у 11,2% и 7,1%, ни одного – у 1,8% и 5,3% детей и взрослых, соответственно.

В Центральном федеральном округе генетическое исследование проведено 96,0% больных. (табл. 11). В 3,4% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 77,2% 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 CFTR	Частота, %
1	F508del	52,7
2	CFTRdele2,3	7,8
3	2143delT	2,6
4	3849+10kbC->T	2,5
5	2184insA	2,3
6	E92K	1,9
7	N1303K	1,9
8	L138ins	1,9
9	G542X	1,8
10	W1282X	1,3
11	1677delTA	1,3

В Северо-Западном федеральном округе генетическое исследование проведено 96,7% больных (табл. 12). В 3,9% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 82,0% пациентов.

Таблица 12

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

N	Генетический вариант гена CFTR	Частота, %
1	F508del	55,2
2	CFTRdele2,3	5,4
3	2184insA	3,0
4	2143delT	3,0
5	G542X	2,4
6	3849+10kbC->T	2,1

N	Генетический вариант гена CFTR	Частота, %
7	N1303K	1,7
8	W1282X	1,7
9	394delTT	1,5
10	L138ins	1,4
11	R334W	1,1
12	E92K	1,0

В Южном федеральном округе генетическое исследование проведено 94,8% больных (табл. 13). В 14,6% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Вариант F508del встречался у 76,7% больных.

Таблица 13

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

N	Генетический вариант гена CFTR	Частота, %
1	F508del	54,2
2	CFTRdele2,3	6,8
3	3849+10kbC->T	3,1
4	2184insA	2,3
5	2143delT	2,2
6	G542X	1,6
7	W1282X	1,6
8	1677delTA	1,5
9	L138ins	1,1
10	E92K	1,0
11	N1303K	1,0

В Приволжском федеральном округе генотипирование проведено 90,4% больных (табл. 14). В 9,9% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Вариант F508del встречался у 76,2% больных.

Таблица 14

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

N	Генетический вариант гена CFTR	Частота, %
1	F508del	51,0
2	E92K	10,0
3	CFTRdele2,3	4,9
4	3849+10kbC->T	2,6
5	L138ins	2,3
6	N1303K	1,6
7	2143delT	1,5
8	L467F;F508del	1,5
9	394delTT	1,1

В Уральском федеральном округе генетическое обследование проведено 97,2% больных (табл. 15). В 8,8% случаев мутантный аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 77,0% 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 CFTR	Частота, %
1	F508del	54,2
2	CFTRdele2,3	4,6
3	L138ins	3,0
4	2184insA	2,7
5	E92K	2,4
6	3849+10kbC->T	1,8
7	2143delT	1,8
8	1677delTA	1,6
9	L467F;F508del	1,1
10	394delTT	1,1
11	W1282R	1,1
12	G542X	1,0

В Сибирском федеральном округе генетическое исследование проведено 94,2% больных (табл. 16). В 10,6% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Вариант F508del встречался у 80,2% больных.

Таблица 16

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

№ п/п	Генетический вариант гена CFTR	Частота, %
1	F508del	56,4
2	CFTRdele2,3	6,5
3	E92K	2,9
4	G542X	1,6
5	2184insA	1,6
6	N1303K	1,5
7	3849+10kbC->T	1,4
8	2143delT	1,2
9	L138ins	1,2
10	R1066C	1,2
11	W1282X	1,1
12	394delTT	1,1
13	R334W	1,1

В Дальневосточном федеральном округе генотипирование проведено 95,5% больных (табл. 17). В 14,9% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 73,8% больных.

Таблица 17

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

№	Генетический вариант гена CFTR	Частота, %
1	F508del	53,9
2	CFTRdele2,3	6,8
3	2184insA	2,1
4	2143delT	1,6
5	N1303K	1,6
6	W1282X	1,6
7	G542X	1,3
8	R334W	1,0
9	3849+10kbC>T	1,0
10	1367del5	1,0

В Северо-Кавказском федеральном округе генотипирование проведено 94,3% больных (табл. 18). В 4,5% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 30,3% больных.

Таблица 18

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

№	Генетический вариант гена CFTR	Частота, %
1	1677delTA	31,6
2	F508del	19,4
3	W1282X	12,9
4	E92K	7,6
5	2184insA	2,3
6	CFTRdele2,3	1,5
7	S1159F	1,5
8	A96E	1,5
9	R1066C	1,3
10	N1303K	1,3
11	3849+10kbC->T	1,0
12	3821delT	1,0
13	S1196X	1,0

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

Таблица 19

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

N	Генетический вариант гена CFTR	Частота, %
1	F508del	50,0
2	CFTRdele2,3	6,9
3	3849+10kbC->T	3,6
4	2143delT	2,8
5	E92K	2,6
6	1677delTA	2,5
7	L138ins	2,2
8	W1282X	2,1
9	2184insA	1,9
10	N1303K	1,9
11	G542X	1,5
12	L467F;F508del	1,0
13	W1282R	1,0

В Санкт-Петербурге генетическое исследование проведено 98,4% больных (табл.20). В 3,4% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Вариант F508del встречался у 80,0% больных.

Таблица 20

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

N	Генетический вариант гена CFTR	Частота, %
1	F508del	50,5
2	CFTRdele2,3	6,1
3	2143delT	3,7
4	2184insA	3,2
5	G542X	2,6
6	N1303K	2,0
7	3849+10kbC->T	1,8
8	3821delT	1,6
9	L138ins	1,6
10	R334W	1,6
11	W1282X	1,3
12	S1196X	1,3

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

Таблица 21

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

N п/п	Дети (до 18 лет)			Взрослые (18 лет и старше)		
	Генетический вариант гена CFTR	Класс	Частота, %	Генетический вариант гена CFTR	Класс	Частота, %
1	F508del	II	53,00	F508del	II	48,09
2	CFTRdele2,3	VII	6,26	CFTRdele2,3	VII	5,63
3	E92K	IV-V	3,32	3849+10kbC->T	V	4,65
4	1677delTA	I	3,17	E92K	IV-V	4,56
5	W1282X	I	1,99	2184insA	I	2,23
6	2143delT	I	1,96	2143delT	I	2,00
7	2184insA	I	1,86	L138ins	IV	2,00
8	L138ins	IV	1,55	N1303K	II	1,72
9	G542X	I	1,53	G542X	I	1,35
10	N1303K	II	1,49	394delTT	I	1,16
11	3849+10kbC->T	V	1,23	R334W	IV	1,07
12	L467F;F508del	II	0,95	W1282X	I	1,07

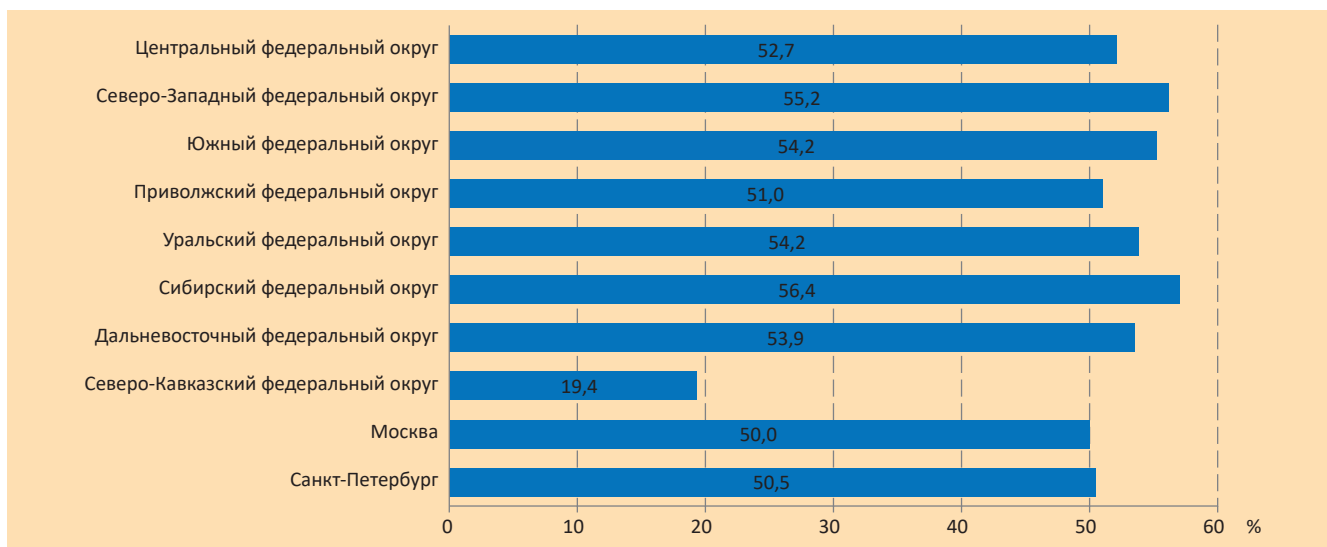


Рис. 20. Аллельная частота генетического варианта F508del гена *CFTR*.

Частота патогенного варианта нуклеотидной последовательности CFTRdele2,3 гена *CFTR* в округах представлена на рис. 21. По стране частота составила 6,08%.

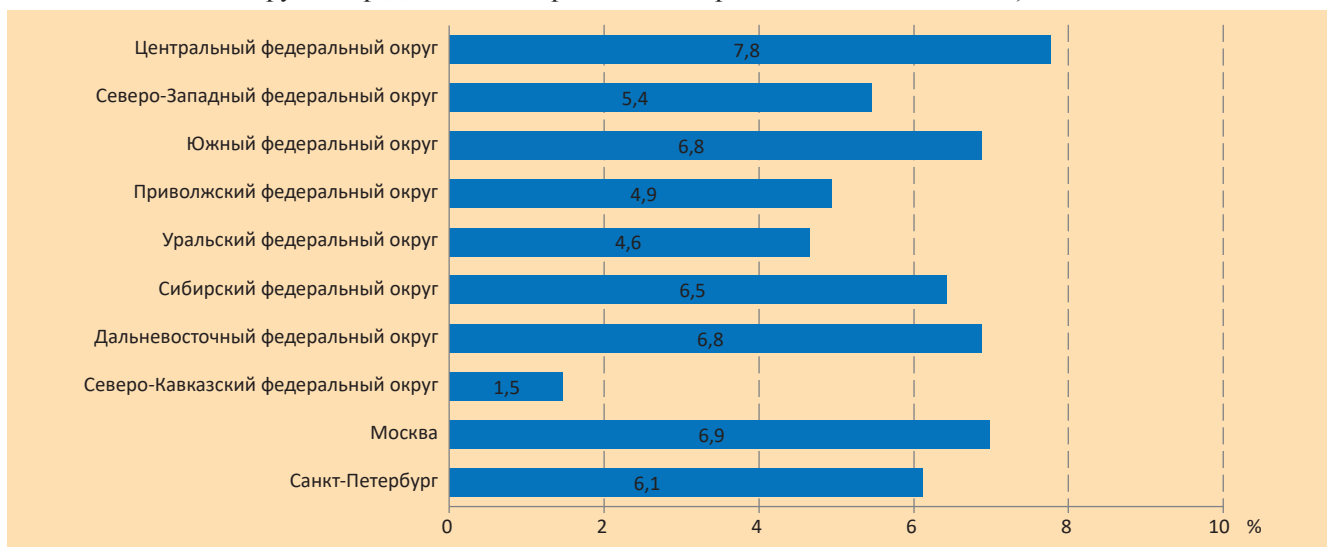


Рис. 21. Частота генетического варианта CFTRdele2,3 гена *CFTR*.

Частота варианта нуклеотидной последовательности E92K гена *CFTR* в округах представлена на рис. 22. По стране аллельная частота составила 3,67%.

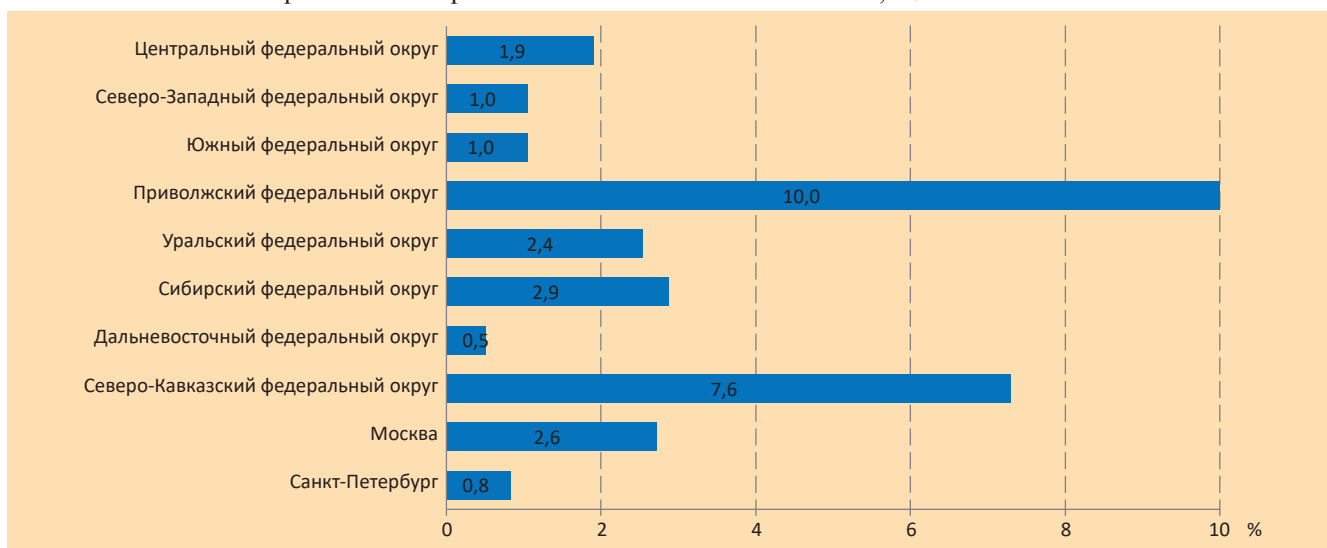


Рис. 22. Частота генетического варианта E92K гена *CFTR*.

Соотношение гомозигот, гетерозигот по генетическому варианту F508del гена CFTR, а также ге-нотипов, не включающих F508del, представлено на рис. 23. По стране доля гомозигот по F508del составила 30,6%, гетерозигот – 46,3%, генотипов без F508del – 23,1%.

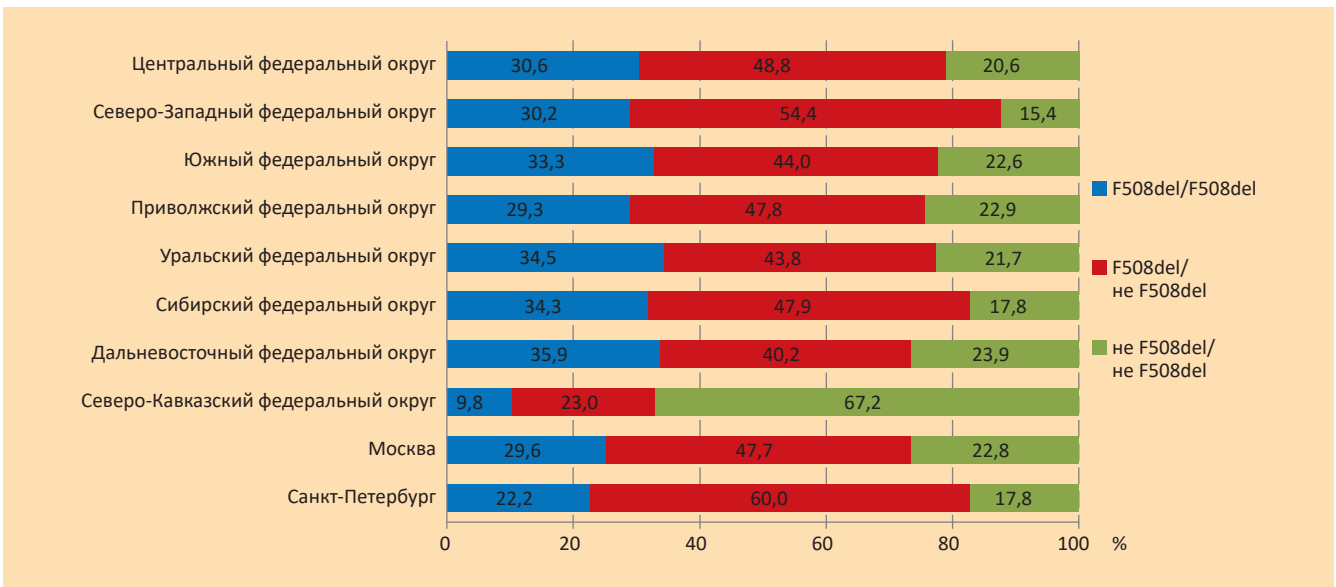


Рис. 23. Соотношение гомозигот и гетерозигот по F508del, а также генотипов, не включающих в состав F508del.

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

Таблица 22

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

Группа	F508del / F508del	F508del / не F508del	не F508del / не F508del
Дети, %	32,7	45,5	21,8
Взрослые, %	25,3	48,5	26,2

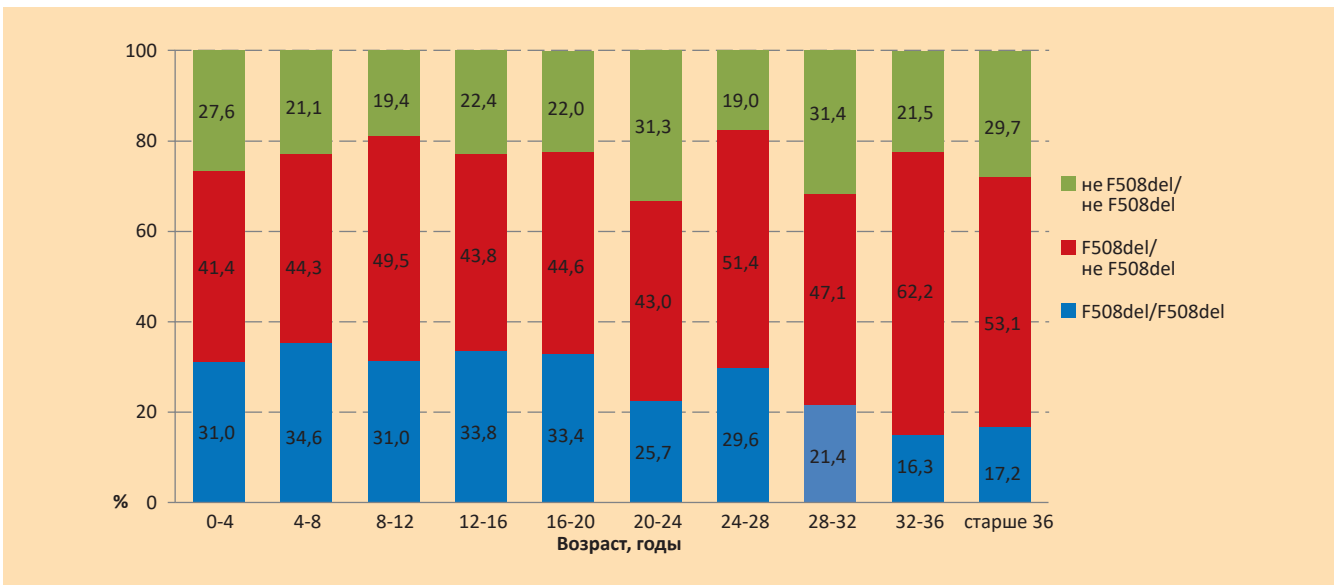


Рис. 24. Распределение гомозигот, гетерозигот по F508del и генотипов без F508del в зависимости от возраста больных.

«Мягкий» генотип выявлен у 23,9% больных. Распределение «мягких» генотипов в зависимости от возраста представлено на рис. 25 и рис. 26.

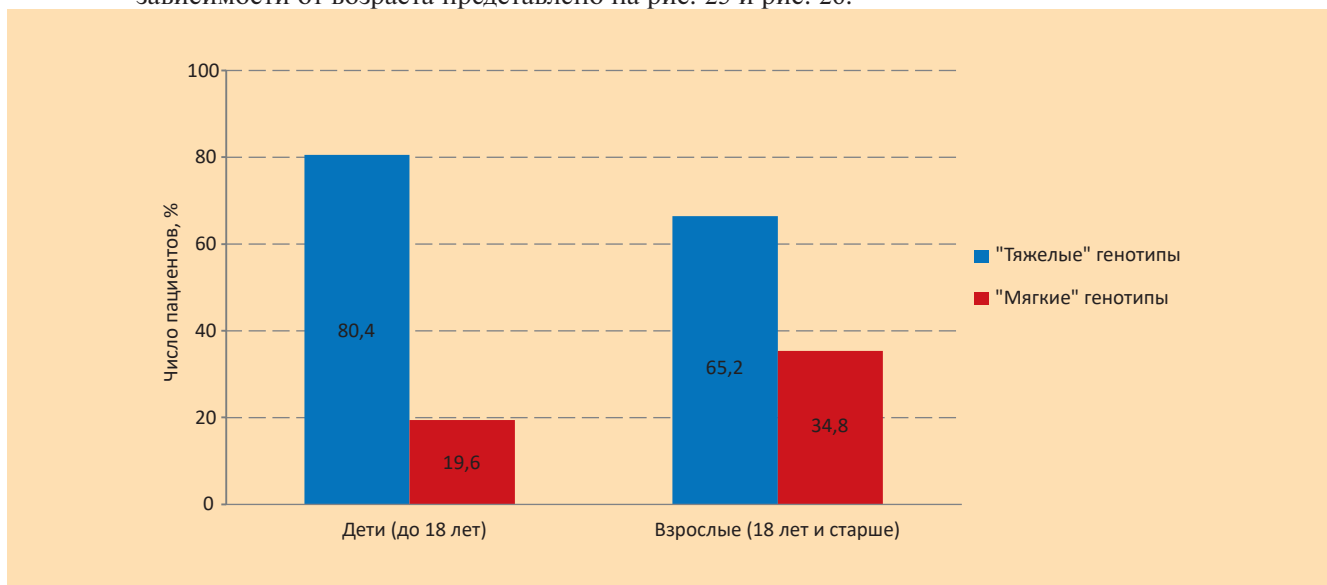


Рис. 25. Соотношение «тяжести» генотипов в зависимости от возраста.

«Тяжелые» генотипы доминируют как среди детей, так и взрослых, но до 18 лет их частота составляет 80,4%, а после 18 лет – 65,2%.

«Мягкий» генотип выявлен у 19,3% больных до 12-летнего возраста и у 63,2% пациентов старше 36 лет.

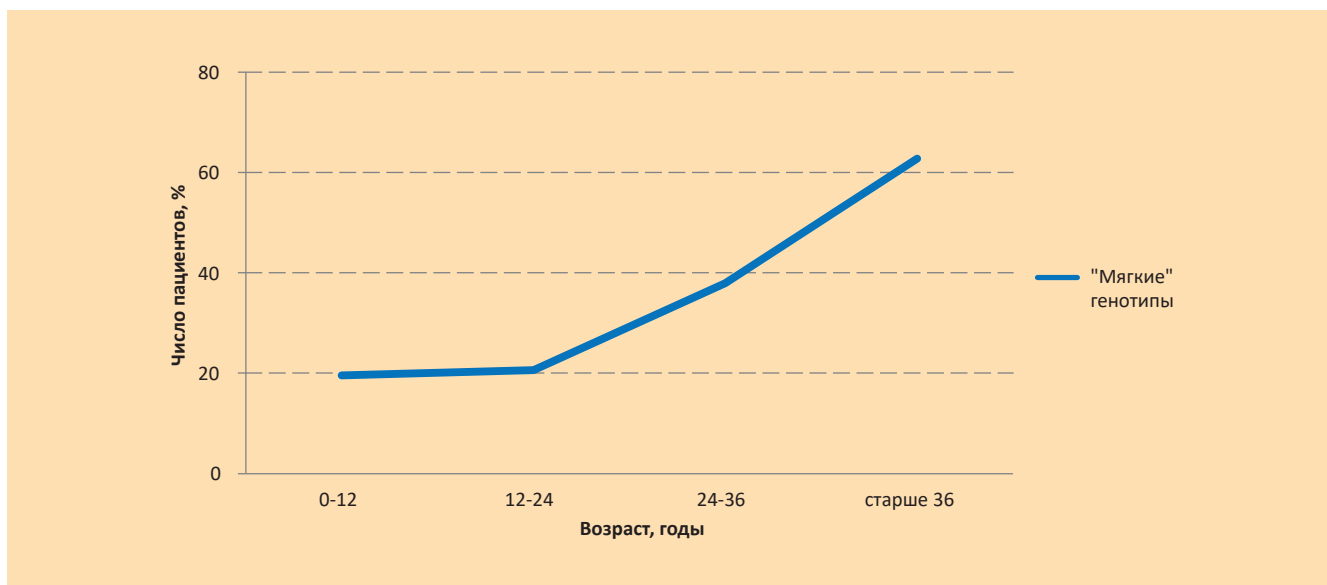


Рис. 26. Распределение «мягких» генотипов в различных возрастных группах.

Микробиология

Определение хронической инфекции в нижних отделах дыхательных путей

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

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

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

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

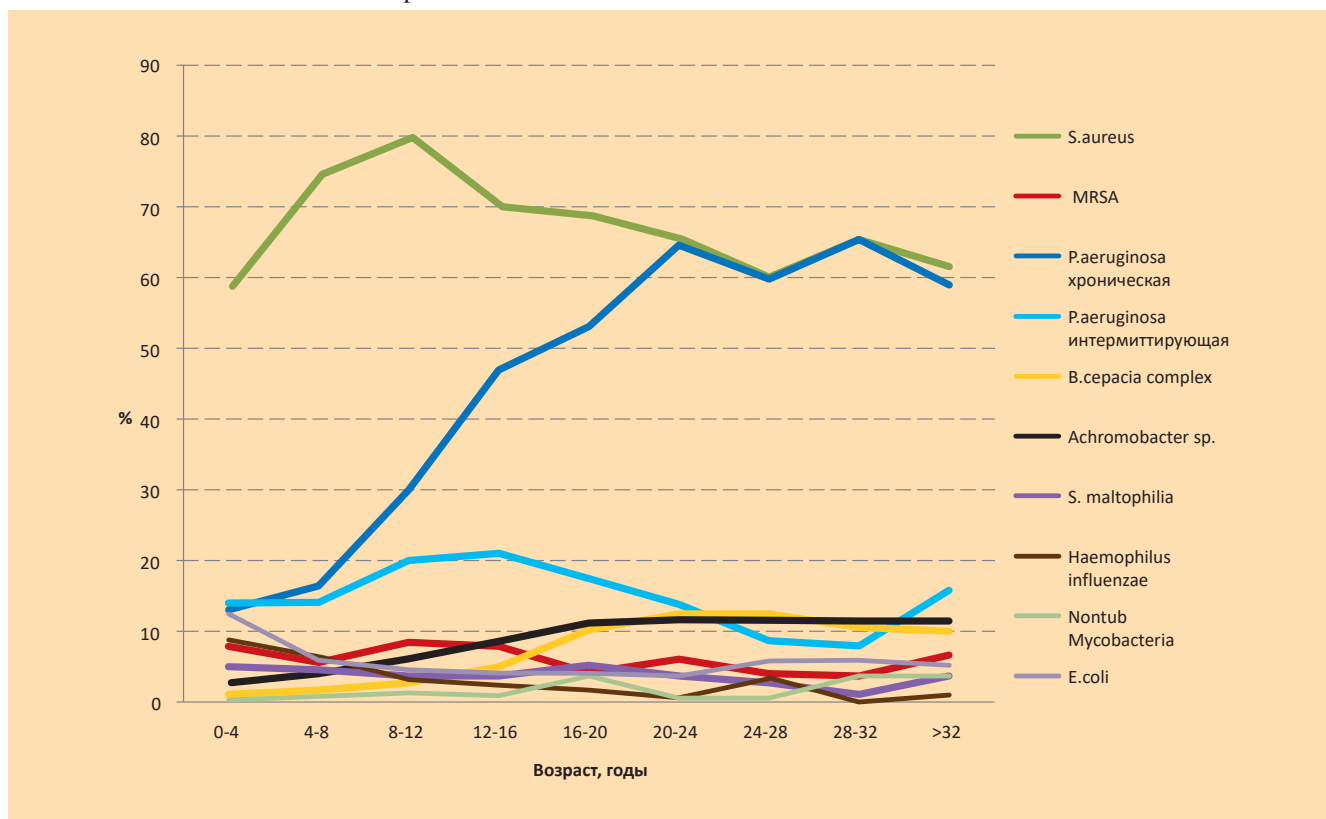


Рис. 27. Изменение характера микрофлоры респираторного тракта больных муковисцидозом в зависимости от возраста.

Таблица 23

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

	S.aureus	MRSA	P.aeruginosa хрон.	P.aeruginosa интерм.	B.cereacia complex	Achromobacter sp.	S. maltophilia	H. influenzae	Nontub. Mycobacteria	E. coli
0–4	59,7	7,9	13,2	13,9	1,8	2,5	5,1	8,6	0,0	12,4
4–8	75,3	3,4	17,9	14,2	1,5	4,1	4,3	6,4	0,6	5,4
8–12	79,6	6,1	30,7	18,7	2,4	7,5	4,3	4,3	1,1	4,5
12–16	70,8	5,1	47,7	21,1	3,7	9,1	3,7	3,5	2,6	3,9
16–20	69,6	3,0	54,7	16,6	9,9	11,4	5,4	2,1	3,8	3,0
20–24	66,2	5,0	64,9	13,3	12,6	11,6	3,6	0,4	0,0	3,2
24–28	59,9	2,7	59,7	12,5	12,8	11,6	3,4	4,1	0,0	6,2
28–32	66,1	2,6	66,3	7,9	10,6	11,3	0,9	0,0	3,4	6,1
>32	61,3	5,3	59,3	15,6	10,3	11,2	4,0	0,9	2,9	4,8

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 75,3% и 79,6% соответственно, P.aeruginosa - в возрастных группах 20-24 лет, 24-28 лет, 28-32 лет и старше 32 лет с частотой 64,9%, 59,7%, 66,3% и 59,3%

соответственно, *V.сerasia complex* в группе - 20-24 лет и 24-28 лет лет с частотой 12,6% и 12,8% соответственно., *S.maltophilia* в группе 16-20 лет – 5,4%. Наибольшая частота *Achromobacter spp.* у пациентов в группах с 24 лет и выше – около 11%. MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) наиболее распространен в группе 0-4 лет с частотой 7,9%. *E. coli* наиболее распространена в группе 0-4 года с частотой 12,4%.

Частота хронического инфицирования дыхательных путей различной флорой представлена в порядке убывания: *S. aureus* – 70,0%, *P.aeruginosa* – 48,2%, *Achromobacter spp.* – 8,2%, *V.сerasia complex* – 5,7%, MRSA – 4,8%, *E. coli* – 5,3%, *S. maltophilia* – 4,1%, *H. influenzae* – 3,9%. Доля пациентов, инфицированных нетуберкулезными микобактериями (НТМБ)– 1,5%.

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

Таблица 24

Сравнительная характеристика микрофлоры респираторного тракта детей и взрослых

Флора %	Все	Дети	Взрослые
Метициллин-чувствительный золотистый стафилококк %	70,0	72,7	64,1
Да, хронический	59,7	59,0	61,2
Да, хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов/не хроническая	8,3	11,2	2,0
Один высев в текущем году	1,9	2,4	0,9
Метициллин-резистентный стафилококк %	4,8	5,2	3,9
Да, хронический	1,9	1,5	2,8
Да, хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов/не хроническая	2,4	3,1	0,9
Один высев в текущем году	0,6	0,7	0,2
<i>P.aeruginosa</i> %	48,2	41,4	63,3
Да, хронический	36,1	26,8	56,8
Да, хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов/не хроническая	10,0	12,0	5,7
Один высев в текущем году	2,0	2,6	0,8
<i>V.сerasia complex</i> %	5,7	2,8	11,8
Да, хронический	4,5	1,3	11,3
Да, хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов/не хроническая	1,0	1,3	0,5
Один высев в текущем году	0,2	0,3	0,0
<i>Achromobacter spp.</i> %	8,2	6,5	11,7
Да, хронический	4,6	2,8	8,4
Да, хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов/не хроническая	2,7	2,8	2,5
Один высев в текущем году	0,8	0,9	0,7
<i>S. maltophilia</i> %	4,1	4,3	3,8
Да, хронический	1,1	1,1	1,2
Да, хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов/не хроническая	2,1	2,2	1,7
Один высев в текущем году	1,0	1,0	0,9
<i>Haemophilus influenzae</i> %	3,9	5,1	1,4
Да, хронический	0,4	0,5	0,1
Да, хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов/не хроническая	2,8	3,8	0,8
Один высев в текущем году	0,7	0,9	0,5
<i>Escherichia coli</i> %	5,3	5,7	4,4
Да	3,8	4,2	3,1
Один высев в текущем году	1,4	1,5	1,3
Нетуберкулезные микобактерии	1,5	1,3	2,3

На рис. 28 представлена динамика структуры микрофлоры респираторного тракта по данным регистров 2011–2022 гг

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

На рис. 30 представлена доля больных, инфицированных *S.aureus* и MRSA, которые по стране составили 70,0% и 4,8% соответственно.

На рис. 31 представлена доля больных, инфицированных *P.aeruginosa*, которая по стране составила 36,1%. Доля пациентов с интермиттирующим высевам *P.aeruginosa* составила 10,0%, один высев в текущем году – 2,0%.

На рис. 32 представлена доля больных, инфицированных *B.ceracia complex*, которая в стране составила 5,7%: хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов – 1,0%; один высев в текущем году – 0,2%; хронический – 4,5%.

На рис. 33 представлена доля больных, инфицированных *Achromobacter spp.*, которая в стране составила 8,2%: хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов – 2,7%; хронический – 4,6%, один высев в текущем году – 0,8%

На рис. 34 представлена доля больных, инфицированных *S.maltophilia*, которая в стране составила 4,1%: хотя бы 1 раз в год или менее, чем в половине посевов - 2,2%; хронический – 1,1%, один высев в текущем году – 1,0%

На рис. 35 представлена доля больных, инфицированных *Haemophilus influenzae*, которая в стране составила 3,9%: хотя бы 1 раз в год или менее чем в половине посевов – 2,8%; хронический – 0,4%, один высев в текущем году – 0,7%

На рис. 36 представлена доля больных, инфицированных *E.coli*, которая в стране составила 5,3%, из них один высев в текущем году 1,4%.

На рис. 37 представлена доля больных, инфицированных Нетуберкулезными микобактериями, которая в стране составила 1,5%.

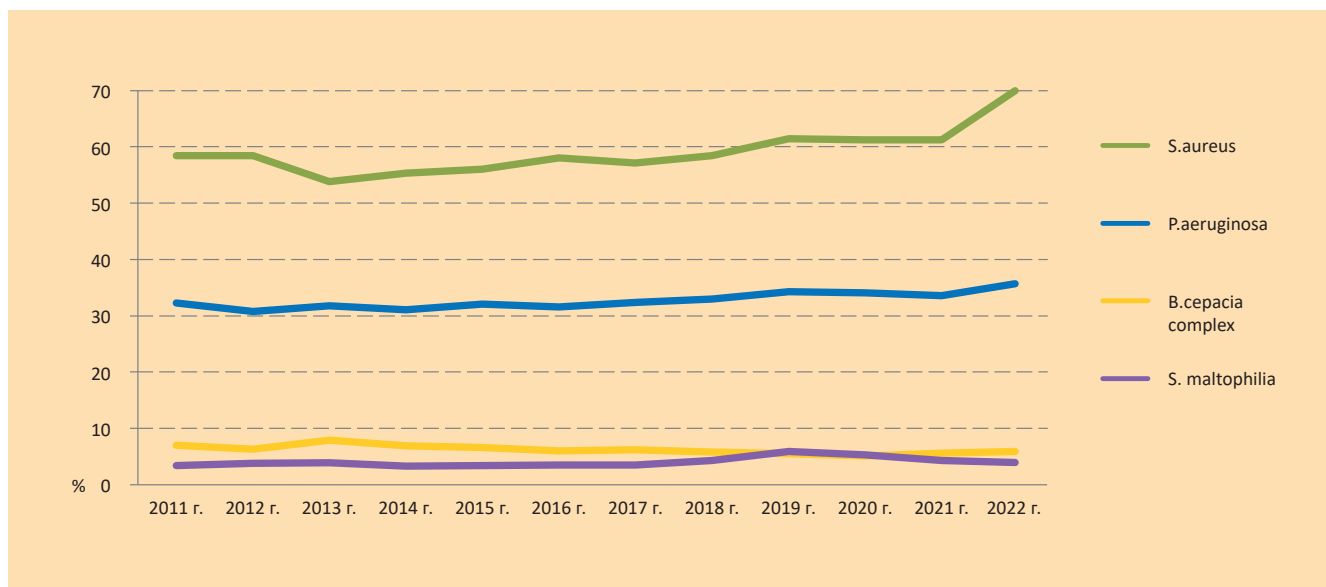


Рис. 28. Динамика структуры микрофлоры по сравнению с регистрами 2011–2022 гг.

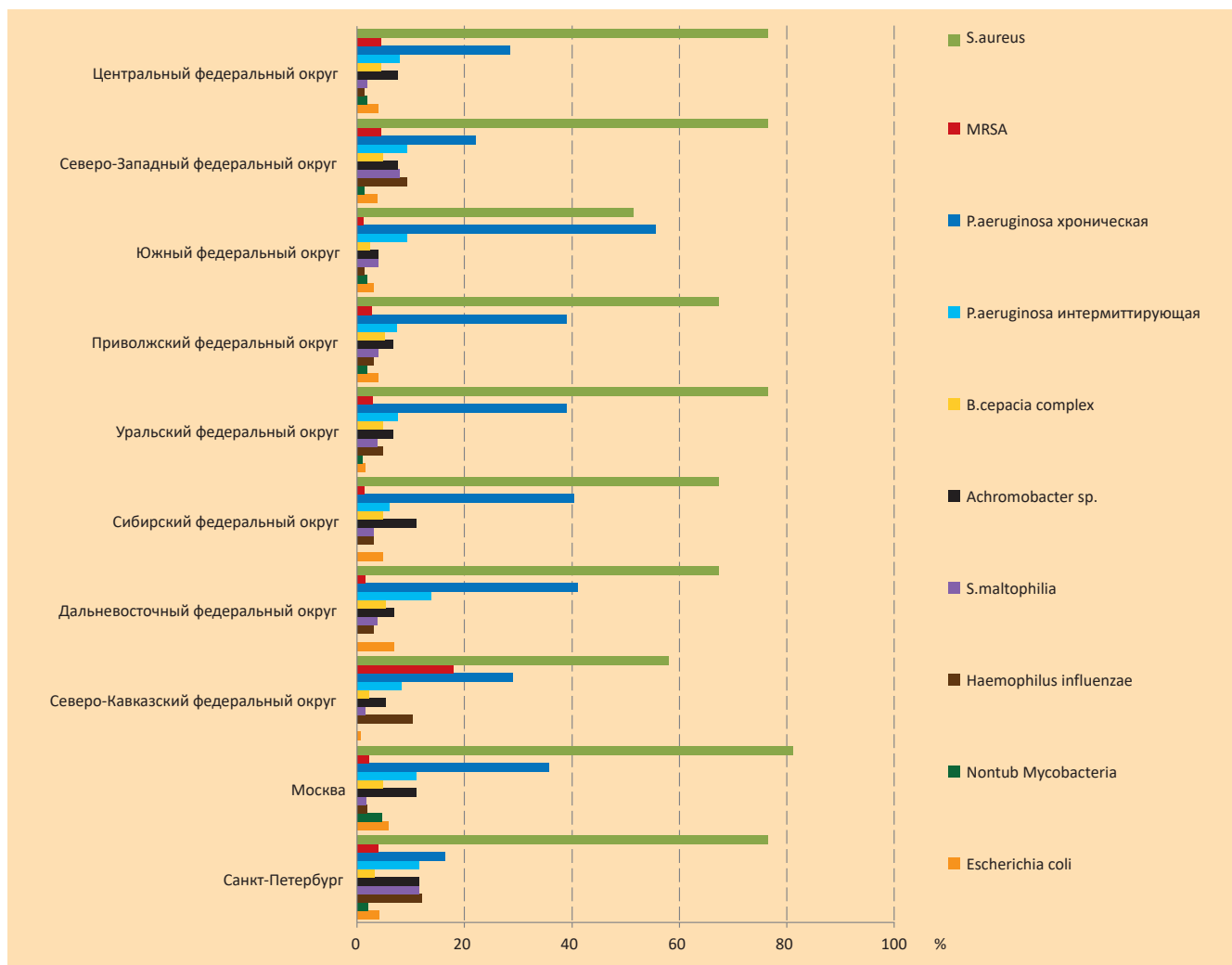


Рис. 29. Микробиологический профиль респираторного тракта больных муковисцидозом.

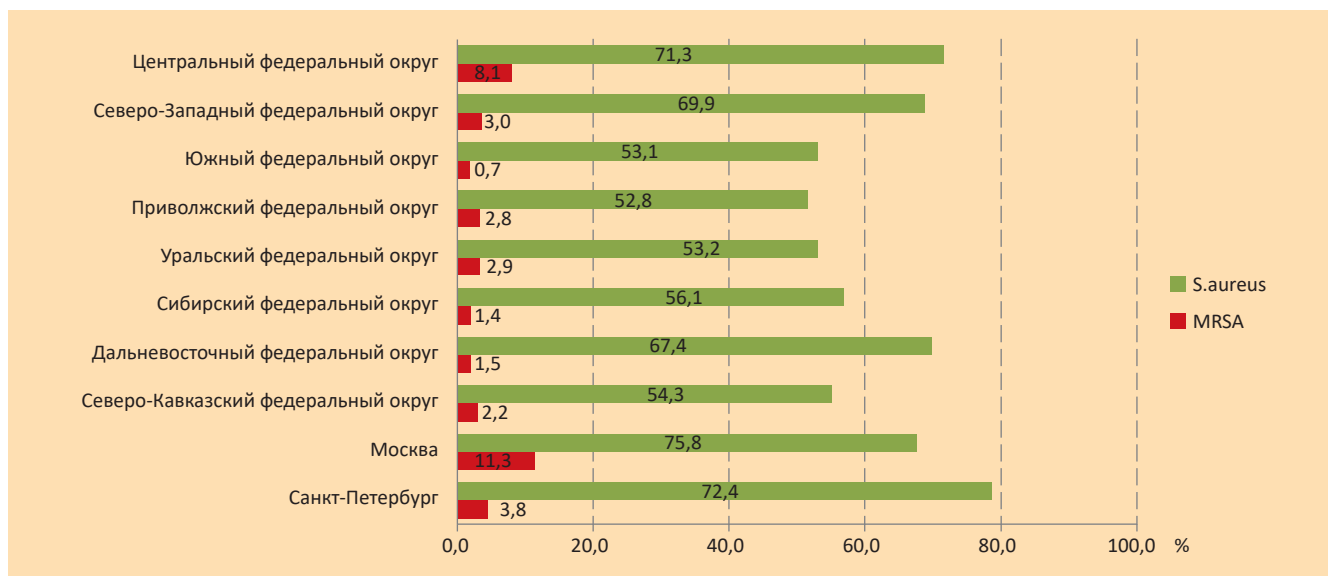


Рис. 30. Доля больных инфицированных *S. aureus*.

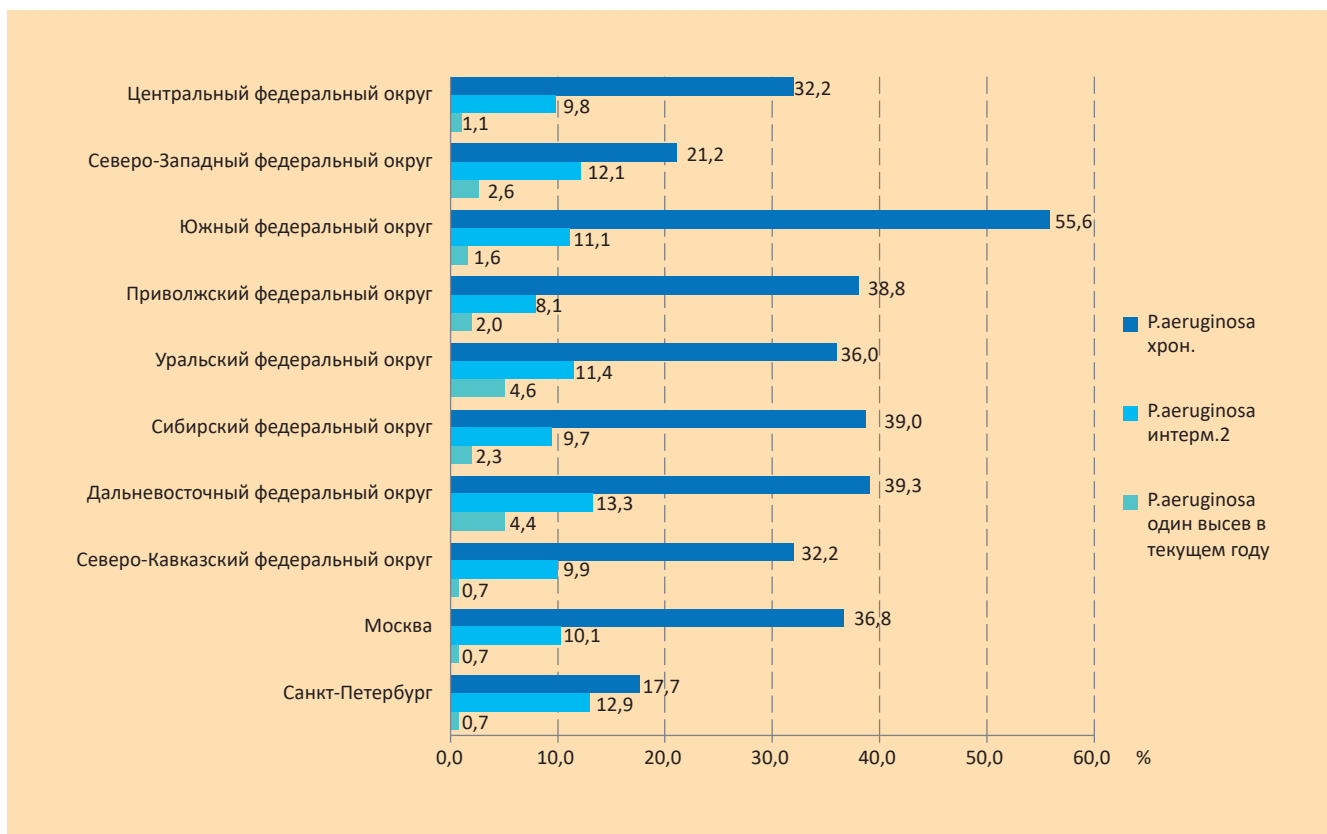


Рис. 31. Доля больных инфицированных *P.aeruginosa*.

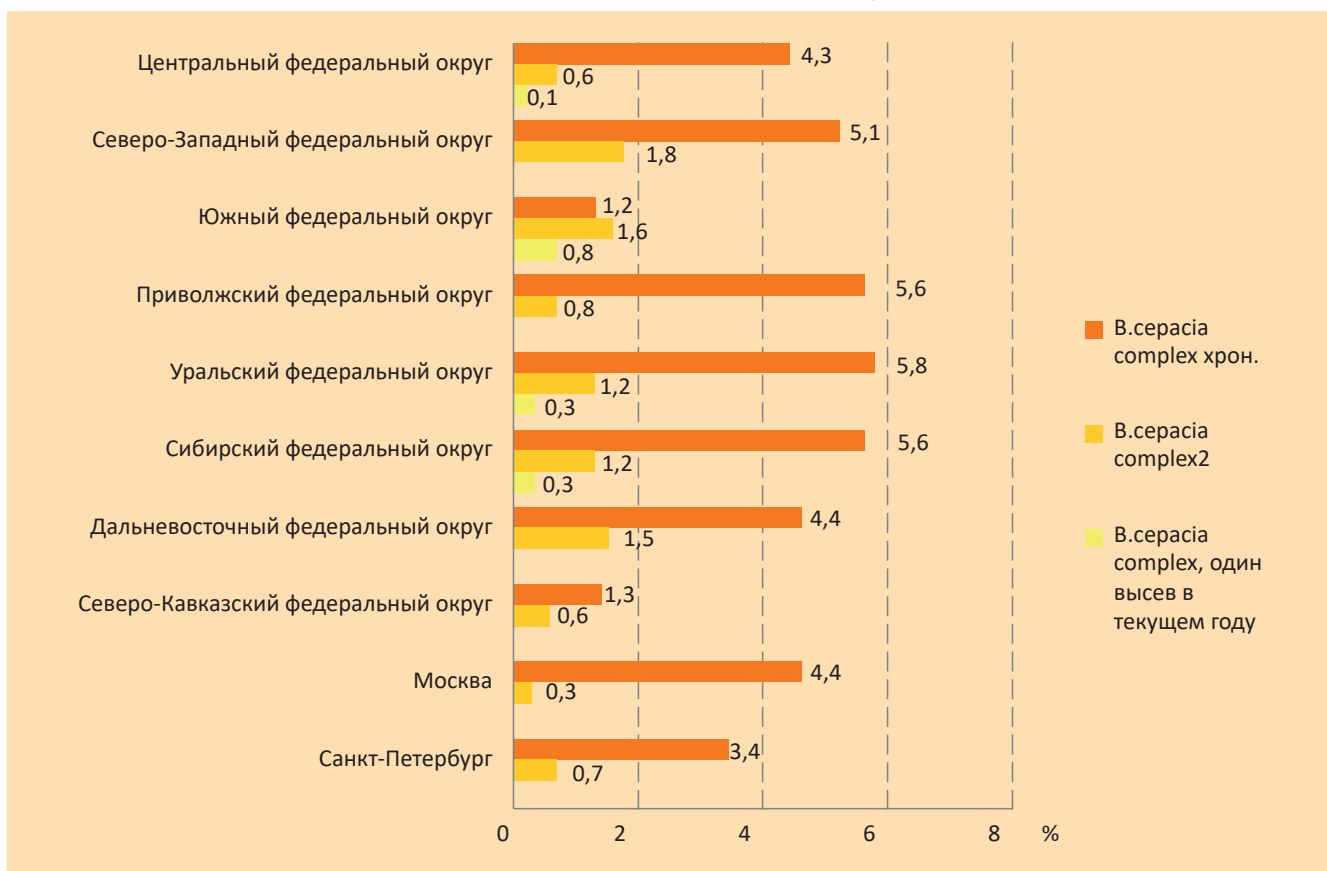


Рис. 32. Доля больных инфицированных *B.cerecia* complex.

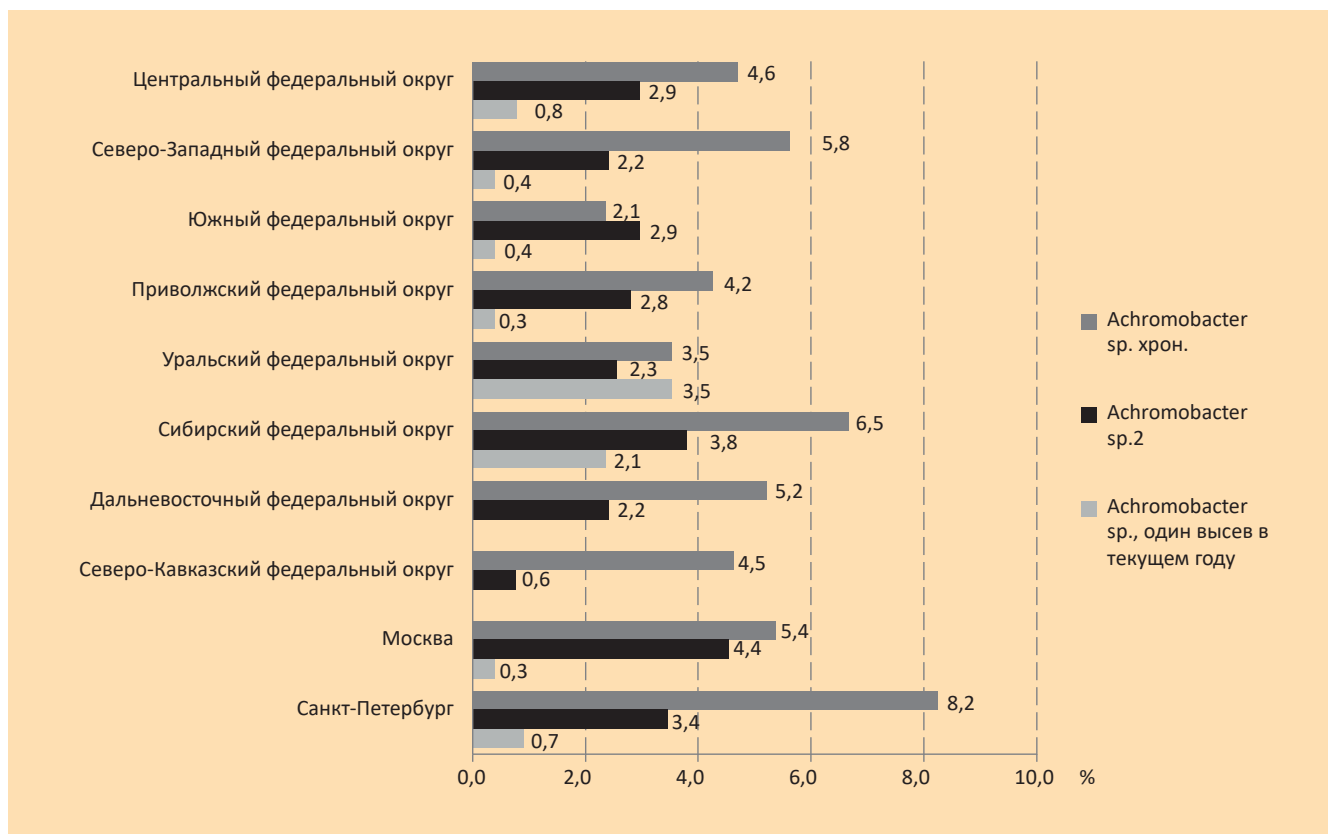


Рис. 33. Доля больных, инфицированных Achromobacter spp.

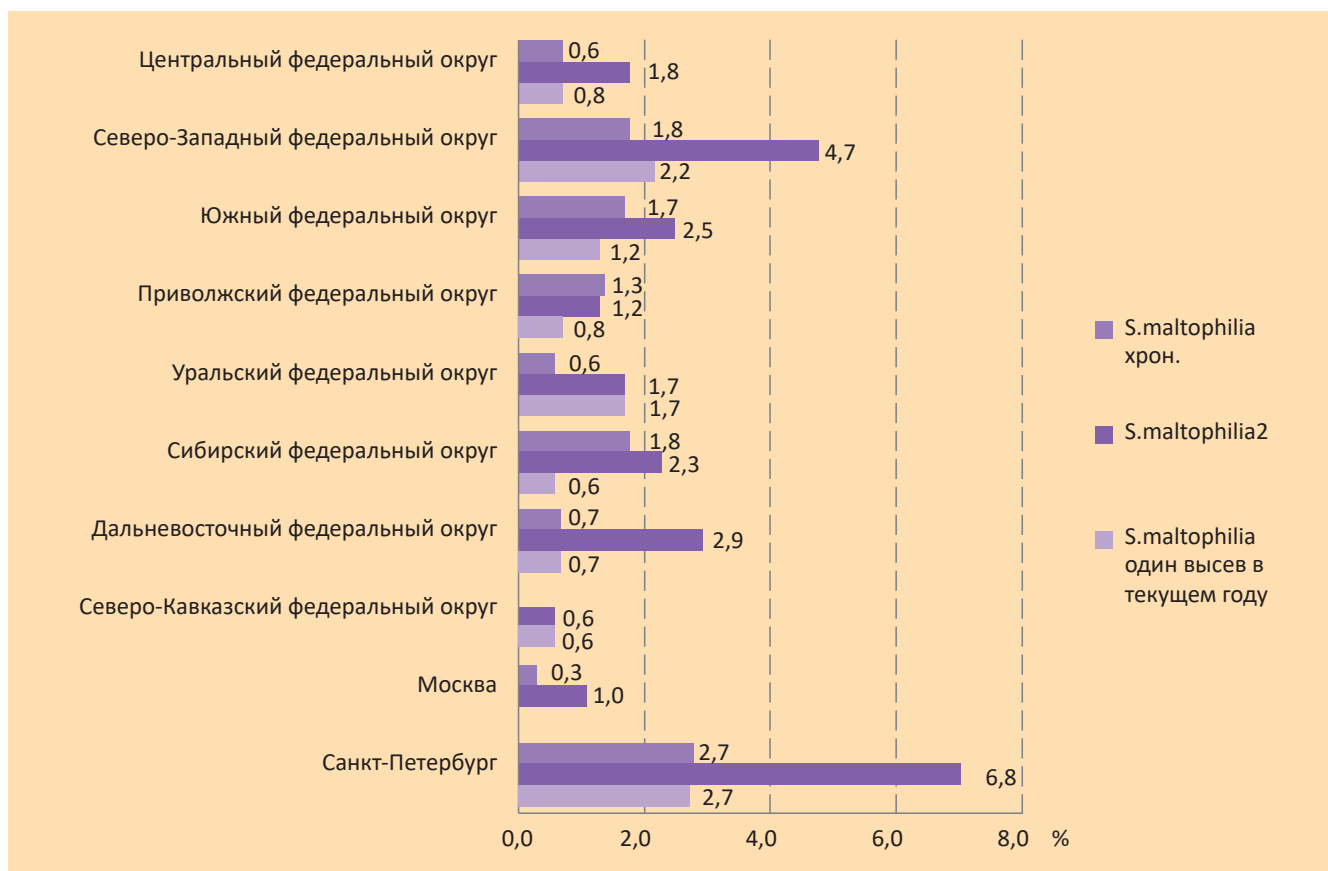


Рис. 34. Доля больных, инфицированных S.maltophilia.

Нутритивный статус

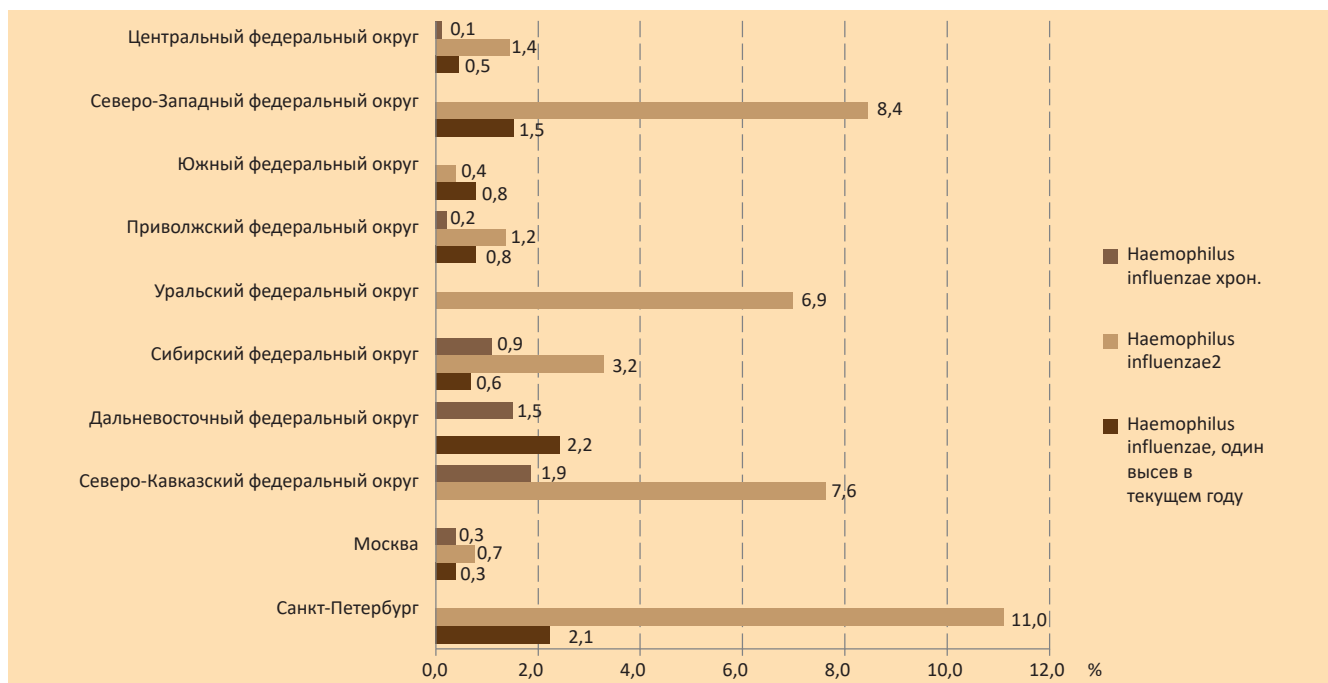


Рис. 35. Доля больных, инфицированных Haemophilus influenzae.

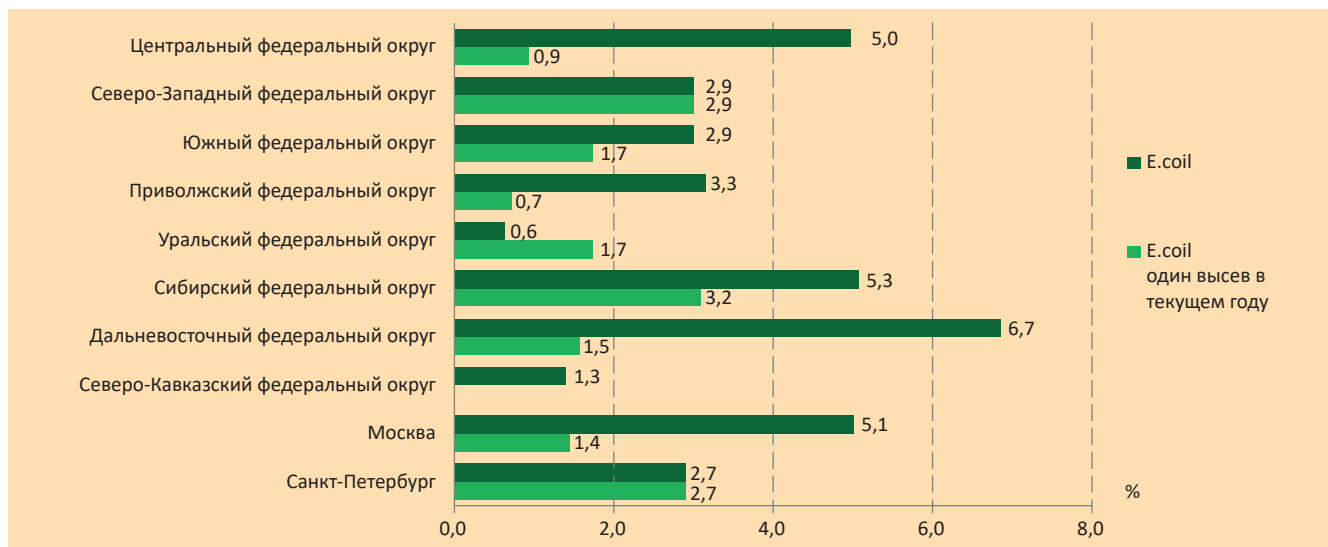


Рис. 36. Доля больных, инфицированных E. coli.

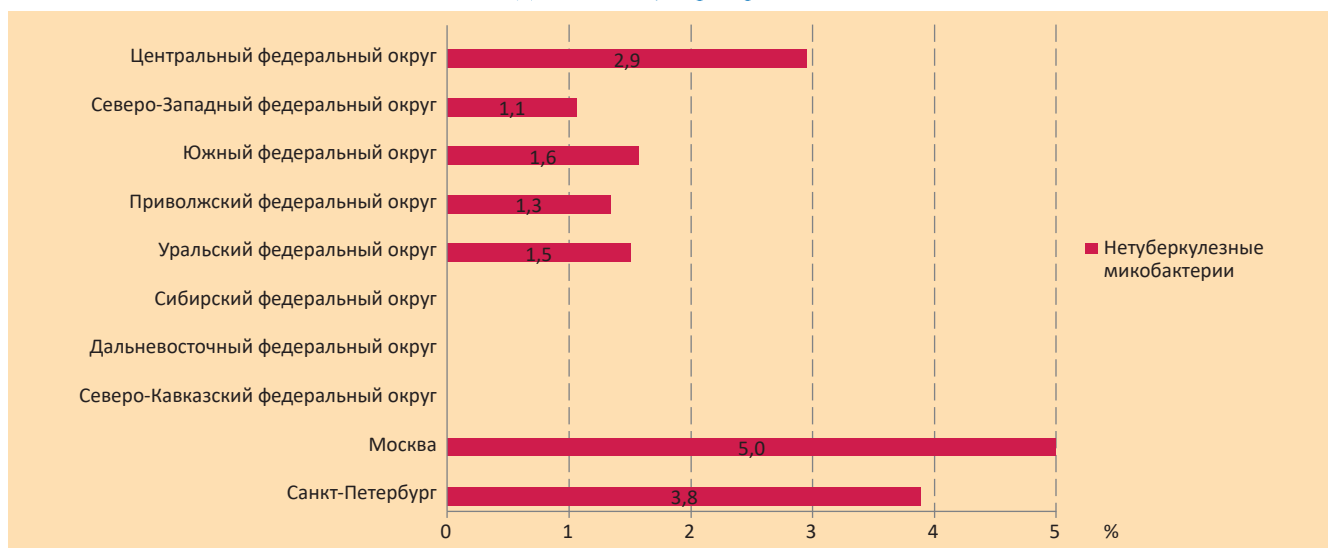


Рис. 37 Доля больных, инфицированных Нетуберкулезными микобактериями.

Респираторная функция

Спирометрия – самый распространенный и важный метод оценки респираторной функции у пациентов с муковисцидозом. Ключевыми спирометрическими величинами являются форсиро-ванная 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 71,6% больным муковисцидозом старше 5 лет (при этом детям в 79,3% случаев, взрослым – в 59,2%). Объем проведения спирометрии в федеральных округах представлен на рис. 38.

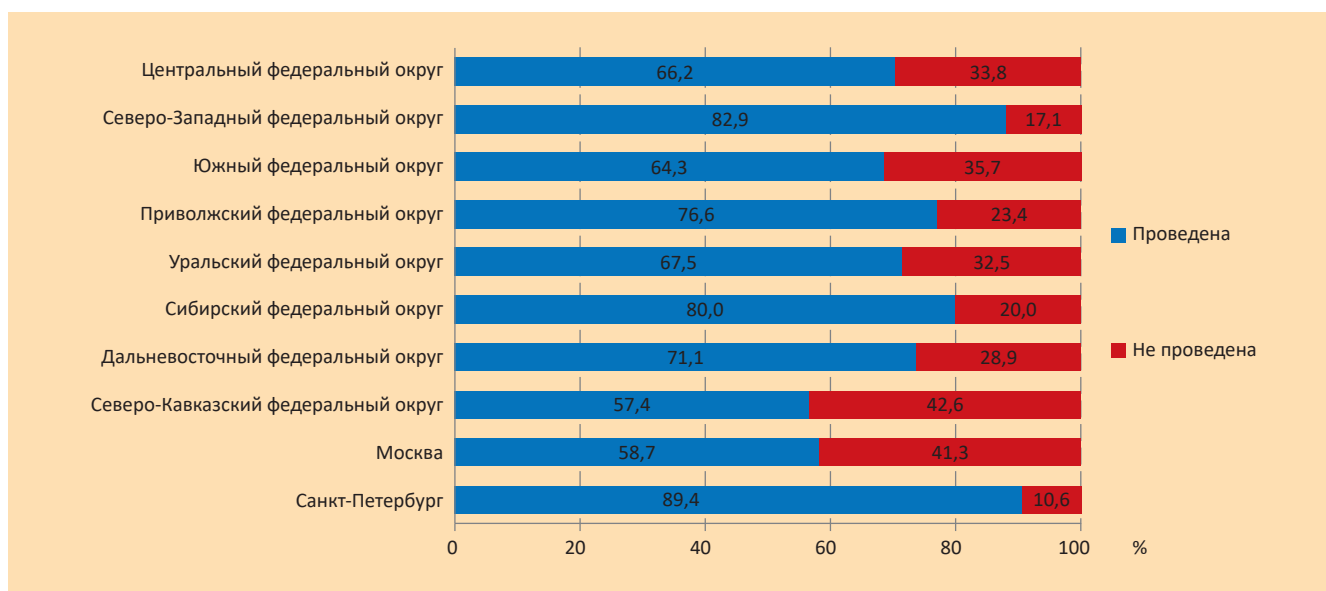


Рис. 38. Объем проведения спирометрии у пациентов муковисцидозом.

Средние показатели ОФВ1 и ФЖЕЛ составили $81,5 \pm 28,3$ %долж. и $87,6 \pm 23,6$ %долж., соответственно. Медианы: 85,0 (39,0) %долж. и 89,2 (30,0) %долж., соответственно.

На рис. 39 показано изменение ОФВ1 и ФЖЕЛ в зависимости от возраста пациентов. Показатели ОФВ1 и ФЖЕЛ у детей составили $90,0 \pm 23,8$ и $90,7 \pm 22,0$ %долж. соответственно (медианы: 91,0 (30,0) и 92,0 (25,0), соответственно). Аналогичные показатели у взрослых – $63,3 \pm 28,57$ и $81,0 \pm 25,4$ %долж., соответственно (медианы: 60,5 (46,0) и 81,0 (37,8), соответственно).

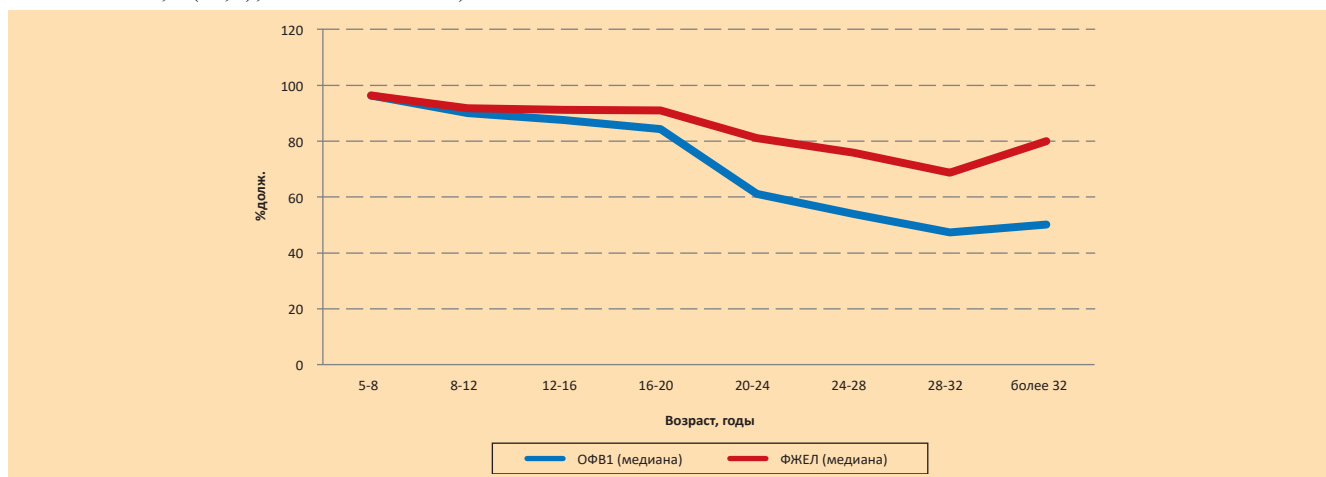


Рис. 39. Показатели спирометрии в зависимости от возраста пациентов.

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

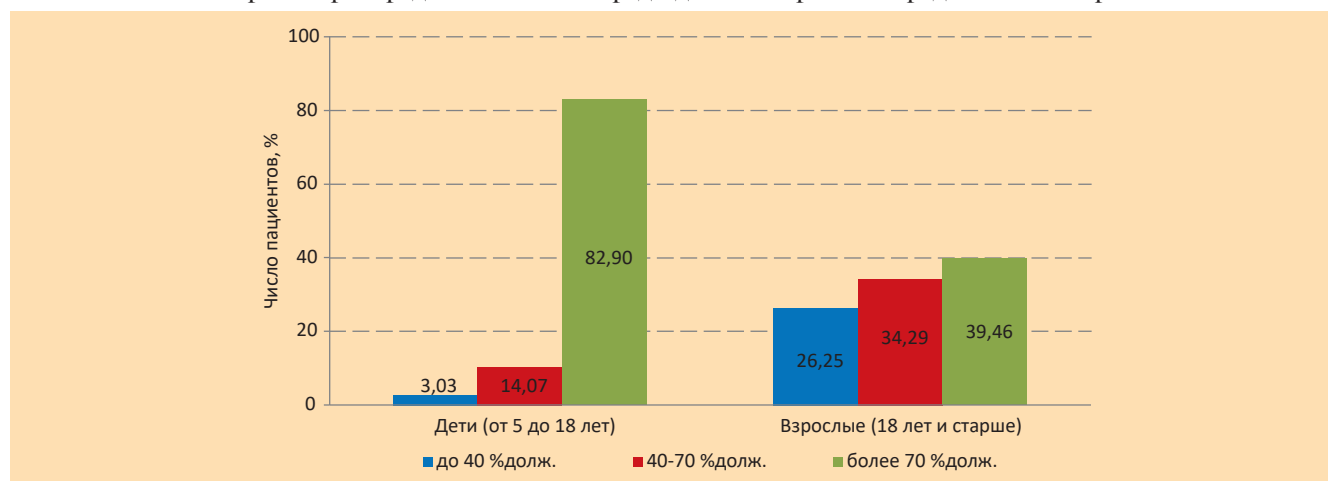


Рис. 40. Гистограмма распределения ОФВ₁ среди детей и взрослых.

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

Таблица 25

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

Округ	n	Среднее ±SD, %долж.		Медиана (IQR), %долж.	
		ОФВ ₁	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ФЖЕЛ
Центральный ФО	472	81,4 ± 27,2	90,5 ± 22,0	85,0 (37,0)	92,3 (25,7)
Северо-Западный ФО	179	86,4 ± 27,7	92,2 ± 22,3	92,0 (38,4)	99,0 (26,5)
Южный ФО	126	73,0 ± 26,4	76,0 ± 23,3	73,5 (33,0)	78,0 (29,2)
Приволжский ФО	403	83,8 ± 29,5	87,4 ± 23,2	89,0 (40,0)	89,2 (30,0)
Уральский ФО	104	85,4 ± 36,1	93,4 ± 30,0	84,3 (42,7)	93,0 (32,0)
Сибирский ФО	240	80,4 ± 24,7	85,6 ± 21,6	80,0 (31,4)	85,0 (28,7)
Дальневосточный ФО	81	70,4 ± 28,6	81,2 ± 26,9	72,0 (46,9)	84,0 (40,0)
Северо-Кавказский ФО	66	83,4 ± 26,1	84,1 ± 23,1	88,3 (38,0)	85,0 (34,0)
Москва	166	80,4 ± 29,1	92,0 ± 23,8	87,5 (41,0)	94,0 (24,0)
Санкт-Петербург	93	92,9 ± 28,2	97,5 ± 20,4	101,0 (31,6)	101,44(19,4)

Нутритивный статус

Нутритивный статус пациентов рассчитывался на основании данных массы тела, роста и возраста. Оценивали нутритивный статус больных муковисцидозом с помощью индекса массы тела (ИМТ) по Quetelet (масса (кг) / рост (м)²) [6]. Для взрослых больных муковисцидозом целевые значения ИМТ составили 22 кг/м² для женщин и 23 кг/м² для мужчин [7]. Всемирная организация здраво-охранения (World Health Organization – WHO) рекомендует констатировать недостаточность пи-тания 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 перценти-лей. Перцентиль показывает, какой процент детей и подростков того же пола и возраста имеют значение ИМТ ниже измеренного у данного пациента с муковисцидо-зом. Разграничивают 3 зо-ны, которые соответствуют интервалам до 25-го перцентиля, 25–75-й перцентиль и выше 75-го перцентиля. Результаты, которые укладываются по встречаемости в диапазон до 25-го перцен-тиля включительно, относятся к зоне «низких» значений. Зоне «высоких» значений соответ-ствуют 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 перценти-ля. 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 ранне-го возраста (до 2 лет) ИМТ не применяется. При муковисцидозе для детей младшего возраста использовали массо-ростовой индекс (МРИ) ((фактическая масса / идеальная масса по росту и полу) x 100%). Европейскими экспертами рекомендовано констатировать недостаточность питания у этой группы пациентов, если процент соответствия массы по росту или МРИ < 90% [6].

Показатели нутритивного статуса детей РФ составили: медиана (IQR) перцентиля массы тела (у детей до 10 лет) – 36,7 (50,8), медиана (IQR) перцентиля роста – 41,3 (55,7) (у детей от 0 до 18 лет), перцентиль ИМТ (у детей от 2 до 18 лет) – 29,1 (48,4).

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

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

Таблица 26

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

Регион	Число пациентов, n	Среднее значение ±SD	Нижний квартиль (значение, ниже которого находится четверть (25%) данных)	Медиана	Верхний квартиль (значение, выше которого находится четверть (25%) данных)
Центральный ФО	258	44,9±29,7	18,7	44,0	69,8
Северо-Западный ФО	132	44,3±33,6	12,4	37,8	77,3
Южный ФО	106	43,5±31,7	11,7	44,6	72,2
Приволжский ФО	219	43,6±29,4	19,2	42,1	67,4
Уральский ФО	70	30,6±26,6	4,7	30,5	51,6
Сибирский ФО	151	42,3±30,0	16,4	37,4	66,6
Дальневосточный ФО	56	33,9±27,9	10,9	23,7	54,8
Северо-Кавказский ФО	100	30,0±26,6	5,3	25,3	50,8
Москва	61	45,9±29,8	22,7	41,7	70,2
Санкт-Петербург	78	46,4±35,6	11,5	43,7	82,1

На рис. 41 представлены медианы массы тела детей с муковисцидозом в зависимости от возраста.

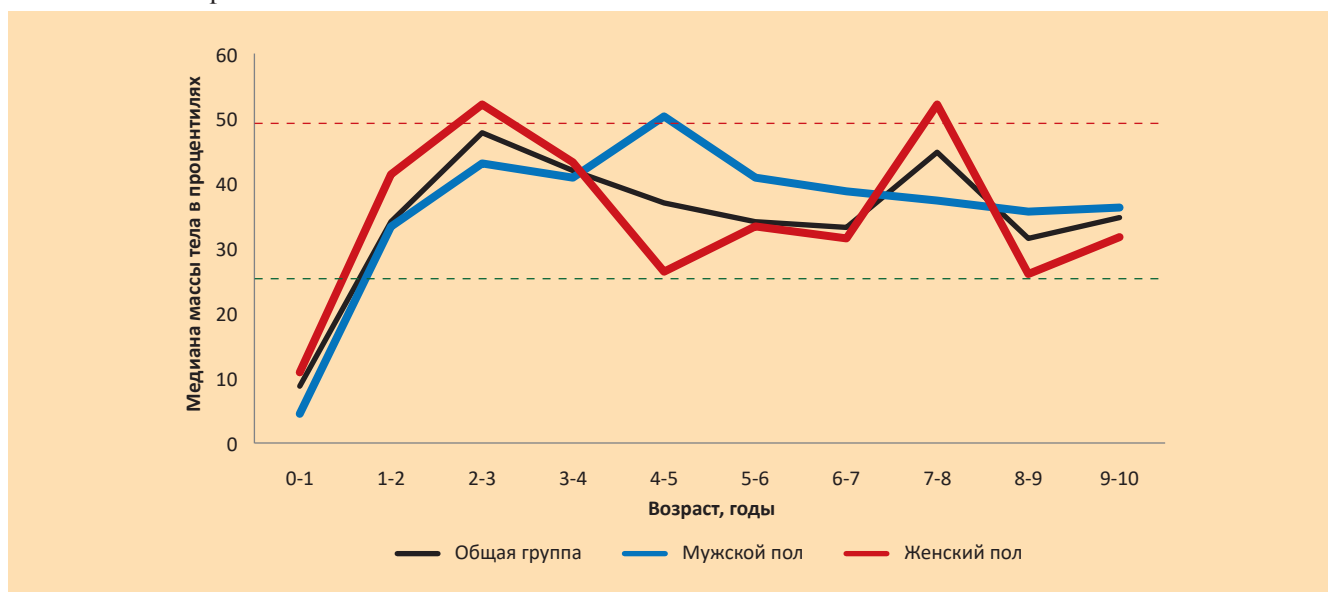


Рис. 41. Медиана массы тела в перцентилях в зависимости от возраста (до 10 лет): красная сплошная линия – женский пол, синяя – мужской, черная – общее значение по группе, красная прерывистая – целевое значение (50-й перцентиль), зеленая прерывистая – 25-й перцентиль.

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

Таблица 27

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

Регион	Число пациентов, n	Среднее значение \pm SD	Нижний квартиль (значение, ниже которого находится четверть (25%) данных)	Медиана	Верхний квартиль (значение, выше которого находится четверть (25%) данных)
Центральный ФО	508	47,9 \pm 30,0	23,0	45,6	72,9
Северо-Западный ФО	221	41,4 \pm 30,7	13,1	36,3	70,2
Южный ФО	198	48,0 \pm 33,8	14,7	50,4	77,9
Приволжский ФО	443	43,7 \pm 30,8	15,6	41,3	72,2
Уральский ФО	125	41,0 \pm 31,2	12,1	36,3	68,1
Сибирский ФО	280	44,3 \pm 31,7	14,8	40,7	72,6
Дальневосточный ФО	98	38,9 \pm 31,9	8,9	31,2	64,4
Северо-Кавказский ФО	150	33,4 \pm 28,8	6,6	25,6	59,9
Москва	137	46,6 \pm 27,9	25,1	43,3	67,7
Санкт-Петербург	114	43,6 \pm 30,1	17,9	37,3	71,2

На рис. 42 представлена медиана роста в зависимости от возраста детей.

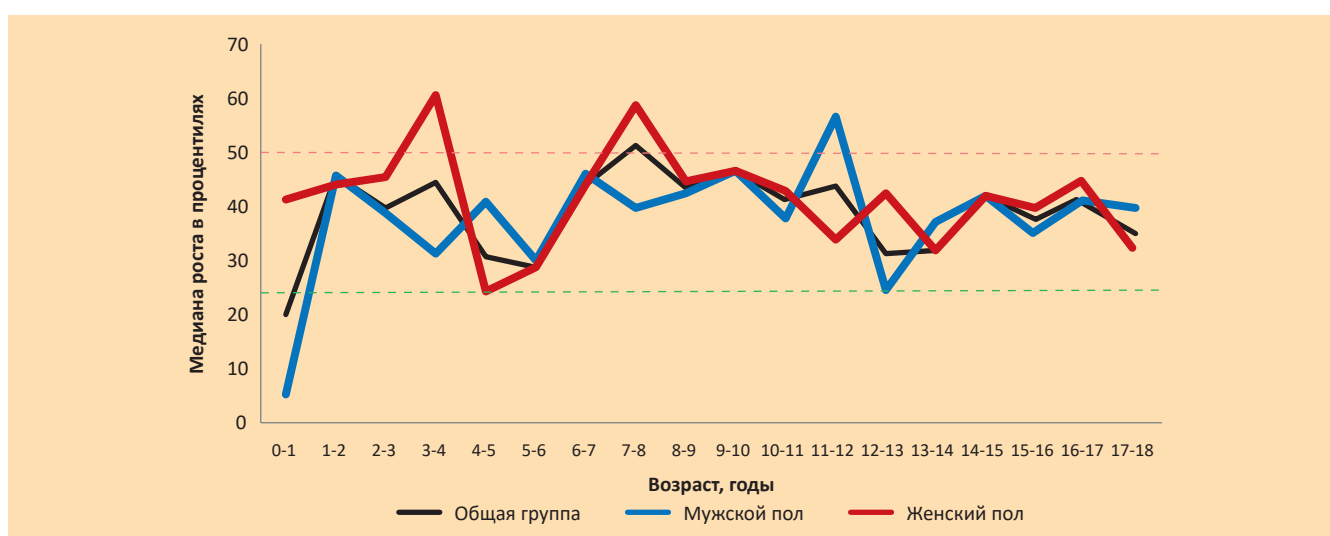


Рис. 42. Медиана роста в перцентиле в зависимости от возраста (до 18 лет): красная сплошная линия – женский пол, синяя – мужской, черная – общее значение по группе, красная прерывистая – целевое значение (50-й перцентиль), зеленая прерывистая – 25-й перцентиль.

Среди детей от 2 до 18 лет медиана перцентиле ИМТ (рис. 43) составила 29,1 (48,4): для мальчиков – 30,2 (51,3), для девочек – 28,3 (46,3). Перцентиль ИМТ<25 наблюдался в 45,1% случаев: у мальчиков – в 44,5%, у девочек – в 45,8%.

Показатели ИМТ детей (от 2 до 18 лет) в федеральных округах представлены в табл. 28.

Таблица 28

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

Регион	Число пациентов, n	Среднее значение \pm SD	Нижний квартиль (значение, ниже которого находится четверть (25%) данных)	Медиана	Верхний квартиль (значение, выше которого находится четверть (25%) данных)
Центральный ФО	477	36,6 \pm 29,8	10,6	28,4	58,3
Северо-Западный ФО	198	40,5 \pm 30,3	13,3	35,9	63,3
Южный ФО	173	34,4 \pm 28,4	8,7	30,2	56,4
Приволжский ФО	412	36,6 \pm 29,7	9,9	30,7	57,7
Уральский ФО	118	27,5 \pm 25,8	6,1	18,7	41,7
Сибирский ФО	265	39,3 \pm 30,8	10,4	33,4	61,8
Дальневосточный ФО	92	30,4 \pm 26,7	8,9	21,5	44,6
Северо-Кавказский ФО	130	31,0 \pm 29,1	6,7	22,1	53,6
Москва	136	38,4 \pm 29,4	13,4	30,7	59,3
Санкт-Петербург	98	44,6 \pm 31,2	17,1	42,3	71,6

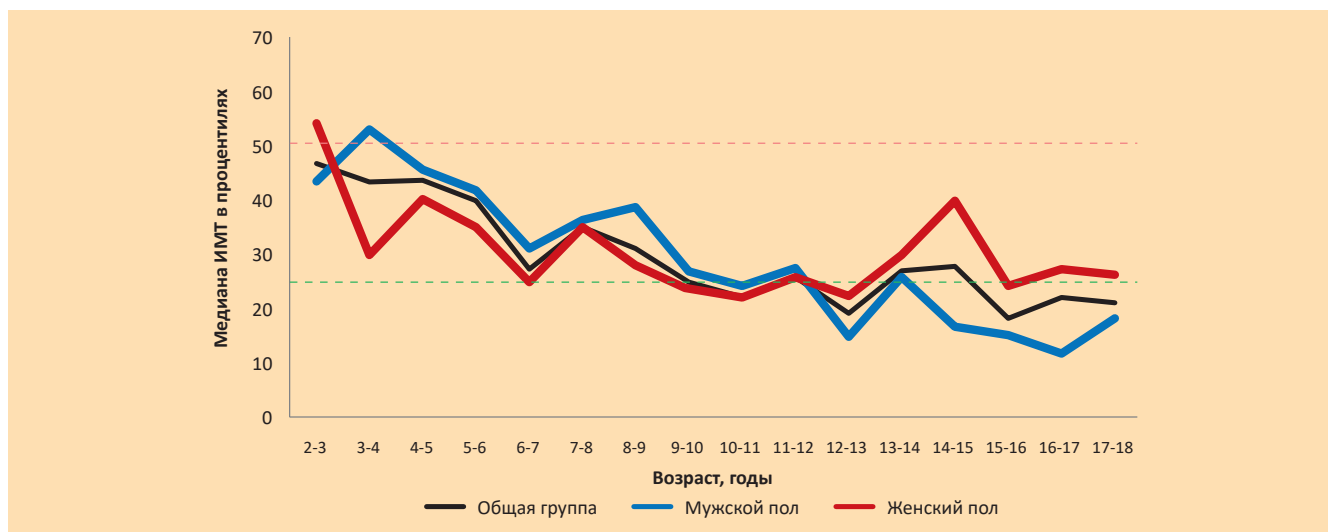


Рис. 43. Медиана ИМТ в перцентилях в зависимости от возраста (от 2 до 18 лет): красная сплошная линия – женский пол, синяя – мужской, черная – общее значение по группе, красная прерывистая – целевое значение (50-й перцентиль), зеленая прерывистая – 25-й перцентиль.

Показатели нутритивного статуса взрослых составили: медиана (IQR) массы тела – 55,0 (15,0) кг, роста – 167,0 (12,0) см, ИМТ – 19,3 (3,9) кг/м². Показатели нутритивного статуса среди взрослых в федеральных округах представлены в табл. 29.

Таблица 29

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

Регион	Число пациентов, n	Масса тела, кг (среднее значение ± SD)	Рост, см (среднее значение ± SD)	ИМТ, кг/м ²			
				Среднее значение ± SD	Медиана	Нижний квартиль (значение, ниже которого находится четверть (25%) данных)	Верхний квартиль (значение, выше которого находится четверть (25%) данных)
Центральный ФО	347	57,0±12,1	168,2±8,8	20,1±3,3	19,5	17,7	21,7
Северо-Западный ФО	62	57,3±13,3	168,7±10,2	19,9±3,1	19,5	17,7	22,0
Южный ФО	62	55,8±10,6	169,6±8,2	19,3±2,7	19,0	17,4	20,8
Приволжский ФО	199	54,8±11,9	167,5±9,4	19,4±3,2	19,1	17,4	21,2
Уральский ФО	67	57,1±13,5	167,2±10,4	20,3±3,8	19,7	17,7	22,0
Сибирский ФО	85	57,0±11,9	168,1±7,8	20,1±3,7	19,6	18,0	21,5
Дальневосточный ФО	44	55,1±11,3	167,2±9,3	19,7±3,3	18,8	17,3	22,0
Северо-Кавказский ФО	25	58,4±14,0	169,8±8,0	20,2±4,3	19,0	17,6	21,5
Москва	178	57,4±11,0	168,0±8,4	20,3±3,1	19,9	18,1	21,8
Санкт-Петербург	34	57,9±13,9	169,1±10,4	20,1±3,2	19,3	17,6	22,4

Среди взрослых медиана ИМТ (рис. 44) составила 19,3 (3,90) кг/м², для мужчин – 19,8 (4,4) кг/м², для женщин – 19,0 (3,3) кг/м². ИМТ < 18,5 кг/м² наблюдался в 37,5% случаев: у мужчин – в 34,2%, у женщин – в 40,8%.

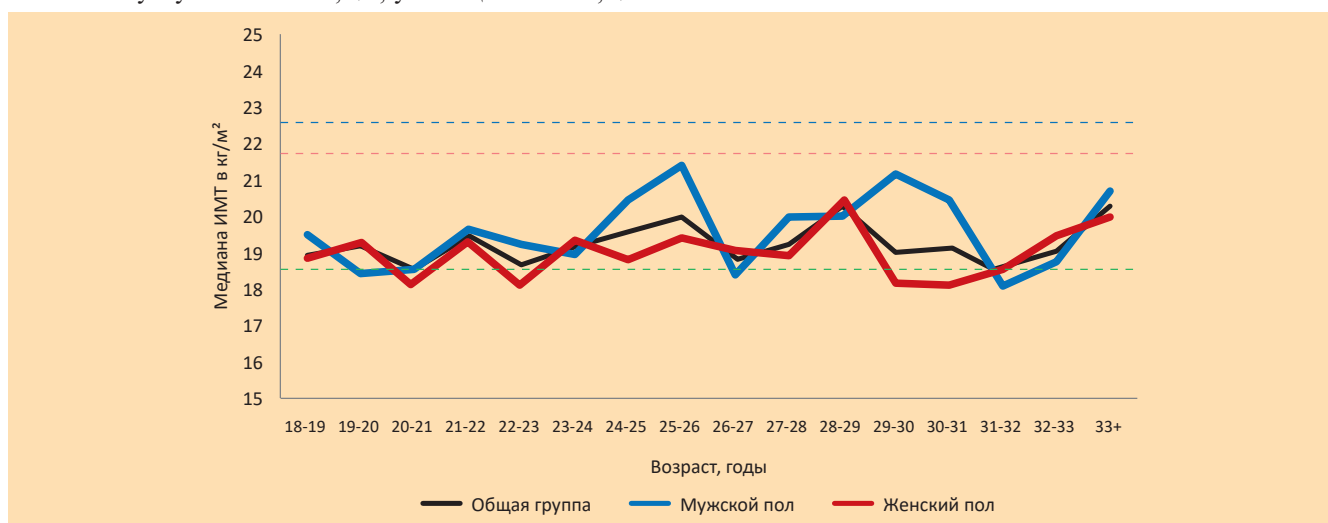


Рис. 44. Медиана ИМТ у взрослых больных муковисцидозом (старше 18 лет) в зависимости от возраста: красная сплошная линия – женский пол, синяя – мужской, черная – общее значение по группе, прерывистая красная линия – целевое значение для женщин (22 кг/м²), прерывистая синяя линия – целевое значение для мужчин (23 кг/м²), прерывистая зеленая линия – нижняя граница нормы (18,5 кг/м²).

Нутритивный статус и респираторная функция

Показатели ФВД, выраженные в процентах от должных значений (% долж.) в зависимости от нутритивного статуса представлены на рис. 45 и рис. 46.

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 больных муковисцидозом старше 18 лет.

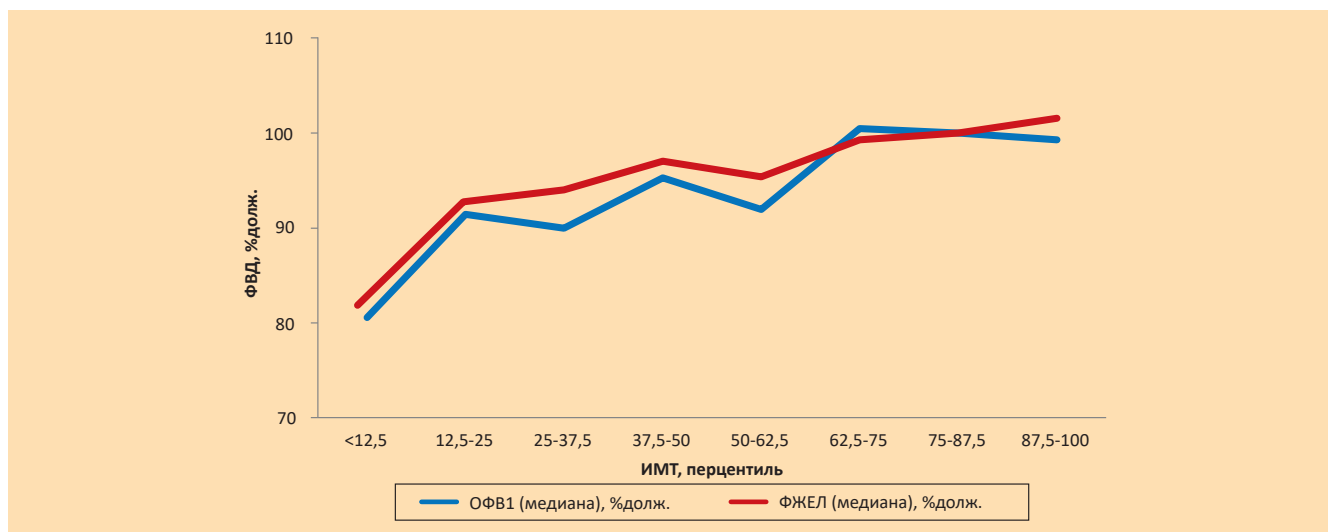


Рис. 45. Медианы спирометрических показателей у детей и подростков с муковисцидозом (от 5 до 18 лет) в зависимости от нутритивного статуса.

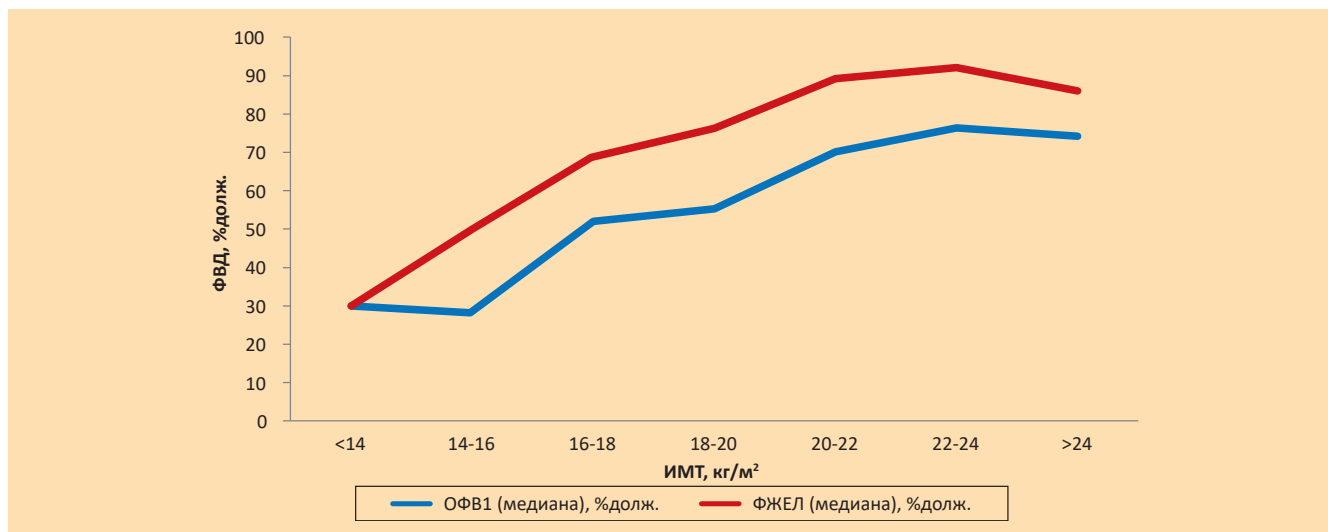


Рис. 46. Медианы спирометрических показателей у взрослых пациентов муковисцидозом (старше 18 лет) в зависимости от нутритивного статуса.

Осложнения заболевания в текущем году

На рис. 47 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.

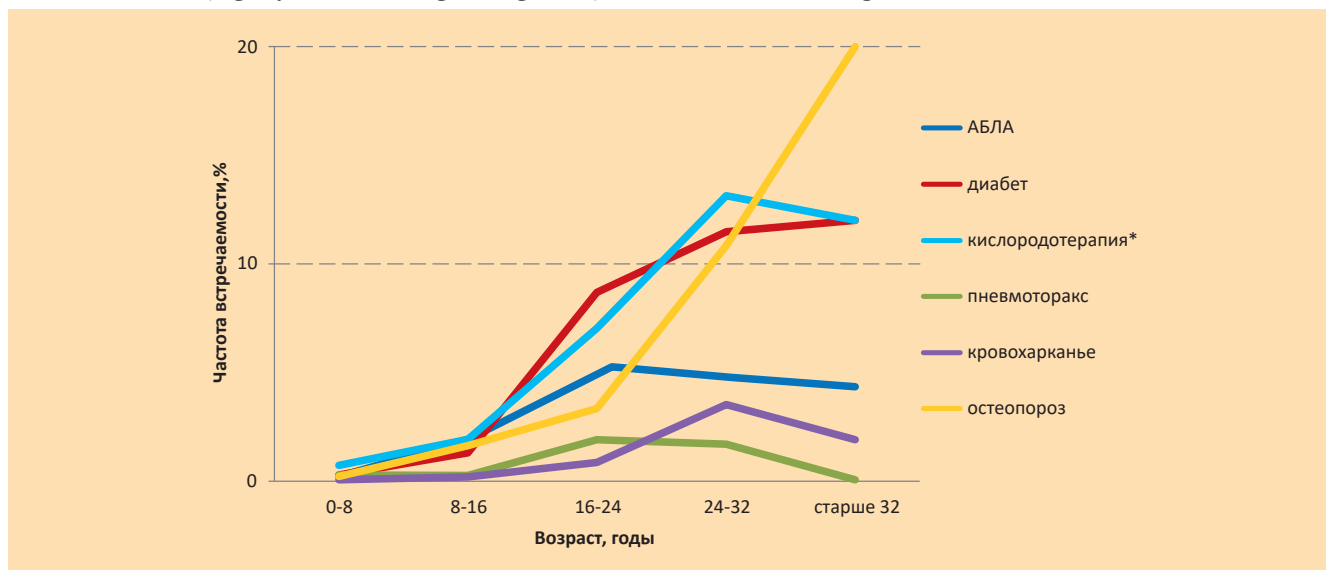


Рис. 47. Частота развития аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА), сахарного диабета с ежедневным применением инсулина, пневмоторакса (с дренированием грудной клетки), кровохарканья (легочного кровотечения), остеопороза (низкой костной массы) и применения кислородотерапии в зависимости от возраста больных.

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

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

Таблица 31

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

Осложнение	Все	Дети	Взрослые
Аллергический бронхолегочный аспергиллез, %	3,0	2,4	4,4
Сахарный диабет с ежедневным приемом инсулина, %	4,6	1,8	10,8
Пневмоторакс, потребовавший дренирования грудной клетки, %	0,6	0,3	1,2
Цирроз печени с портальной гипертензией/гиперспленизмом, %	3,3	3,0	4,0
Цирроз печени без портальной гипертензии/гиперспленизма, %	2,9	2,9	2,8
Цирроз печени, данных о портальной гипертензии нет, %	0,2	0,2	0,2
Поражение печени без цирроза, %	15,6	19,3	7,8
Легочное кровотечение, %	0,6	0,4	1,5
Остеопороз (низкая костная масса), %	3,8	1,3	10,7
Электролитные расстройства, %	2,0	2,7	0,5
Синдром дистальной интестинальной обструкции, %	1,3	1,4	1,1
Наличие онкологического заболевания, %	0,1	0,0	0,3
Амиллоидоз, %	0,8	0,6	1,0
Синусит с полипами, %	35,5	37,5	31,2
Синусит без полипов, %	40,3	34,7	52,3
Синусит, ВСЕГО	75,8	72,2	83,4

Аллергический бронхолегочный аспергиллез*Диагностические критерии:*

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

На рис. 48 представлена частота аллергического бронхолегочного аспергиллеза, который зафиксирован у 3,0% пациентов.

Частота развития сахарного диабета с ежедневным приемом инсулина представлена на рис. 49, который зафиксирован у 4,6% больных.

Частота развития пневмоторакса с дренированием плевральной полости представлена на рис. 50. Данное осложнение зафиксировано у 0,6% больных.

Частота развития поражения печени представлена на рис. 51. Под «поражением печени» имелось в виду: цирроз печени (с портальной гипертензией, без портальной гипертензии, о наличии портальной гипертензии неизвестно) и поражение печени без цирроза.

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

- Цирроз с портальной гипертензией – фиброзирование печени, связанное с течением муковисцидоза, типичные билиарные изменения. Тяжелое течение может включать портальную гипертензию и/или гиперспленизм.

- Цирроз без портальной гипертензии – фиброзирование печени, связанное с течением муковисцидоза.

- Поражение печени без цирроза включает жировое перерождение или вирусный гепатит, но не билиарный цирроз.

Цирроз печени с портальной гипертензией зафиксирован у 3,3%, без портальной гипертензии – у 2,9%, цирроз печени (гипертензия не известна) у 0,2% больных и поражение печени без цирроза – у 15,6% пациентов.

На рис. 52 представлено изменение структуры поражения печени с зависимости от возраста больных.

Частота легочного кровотечения в отчетном году представлена на рис. 53, которое зафиксировано у 0,6% больных.

Частота остеопороза (низкая костная масса) представлена на рис. 54, который зафиксирован у 3,8% больных. Критерии диагностики остеопороза – снижение МПК z score ниже 2 сигмальных отклонений и низкоэнергетический перелом.

Частота риносинусита представлена на рис. 55. Синусит с полипами зафиксирован у 35,5% больных, синусит без полипов – у 40,3% больных.

Число пациентов, оперированных в отчетном году по поводу полипов, составило 8,6% от всех пациентов с синуситом с полипами.

Частота электролитных расстройств в отчетном году представлена на рис. 56, которые зафиксированы у 2,0% больных.

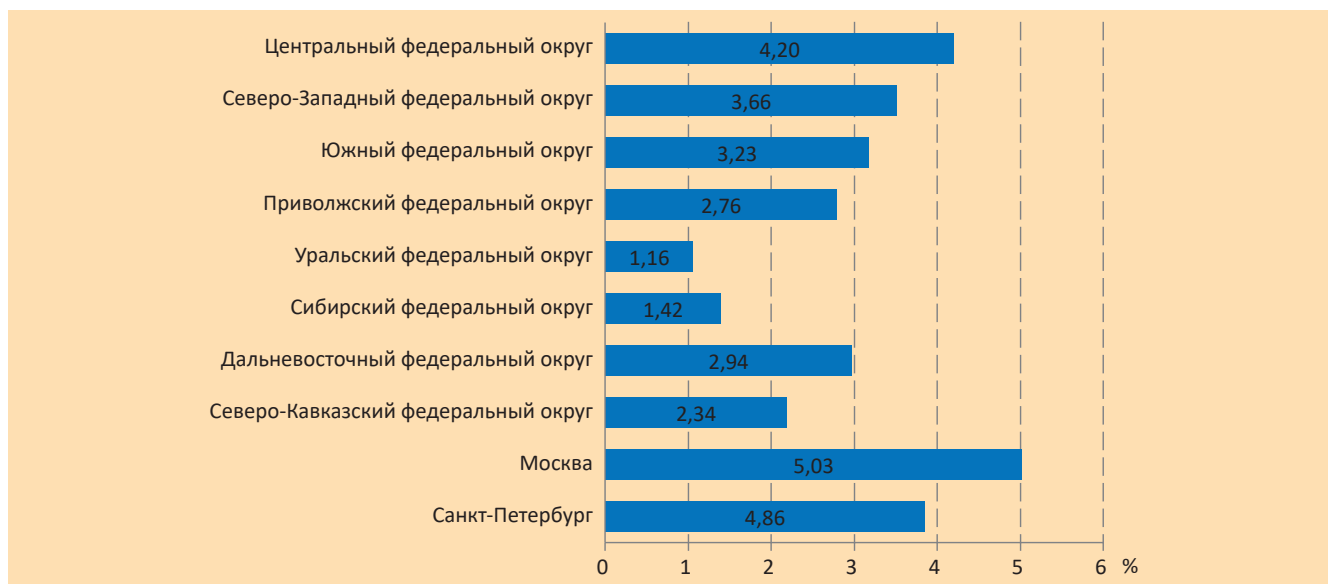


Рис. 48. Частота аллергического бронхолегочного аспергиллеза среди пациентов с муковисцидозом.

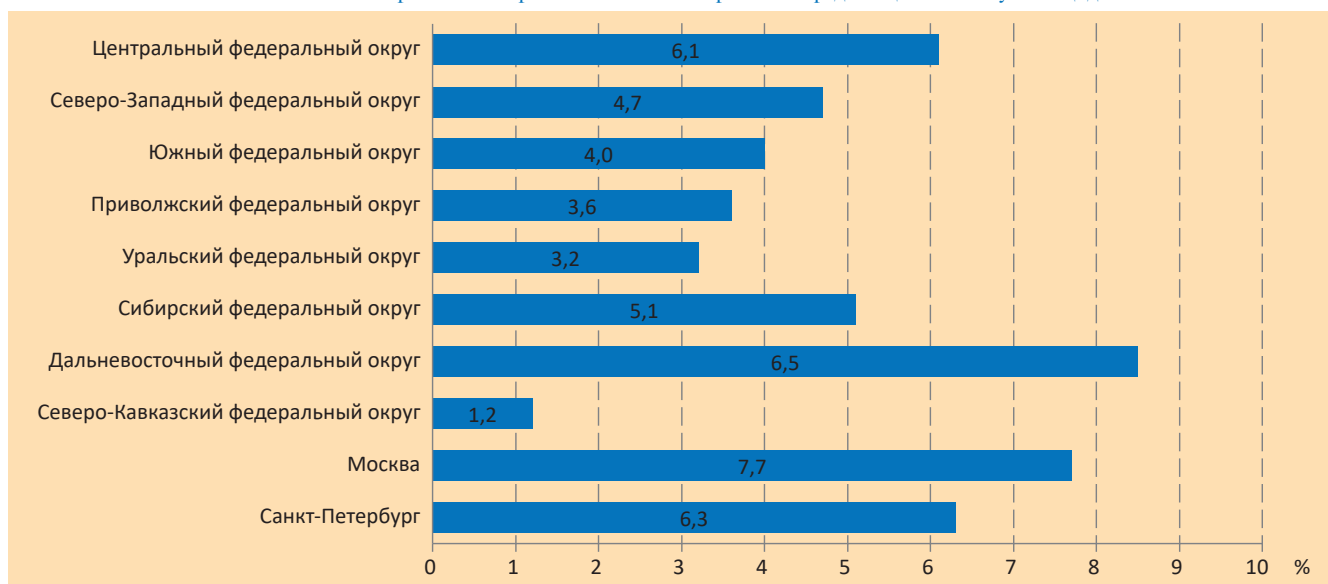


Рис. 49. Частота сахарного диабета с ежедневным приемом инсулина среди пациентов с муковисцидозом.

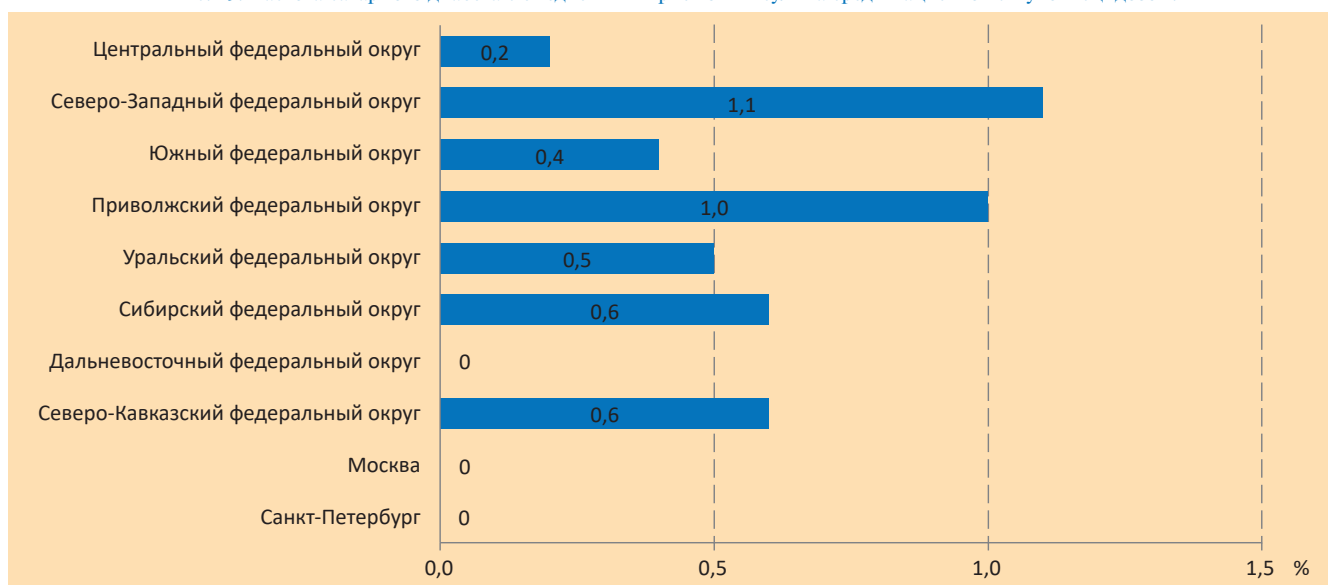


Рис. 50. Частота развития пневмоторакса с дренированием грудной клетки в отчетном году среди пациентов с муковисцидозом.

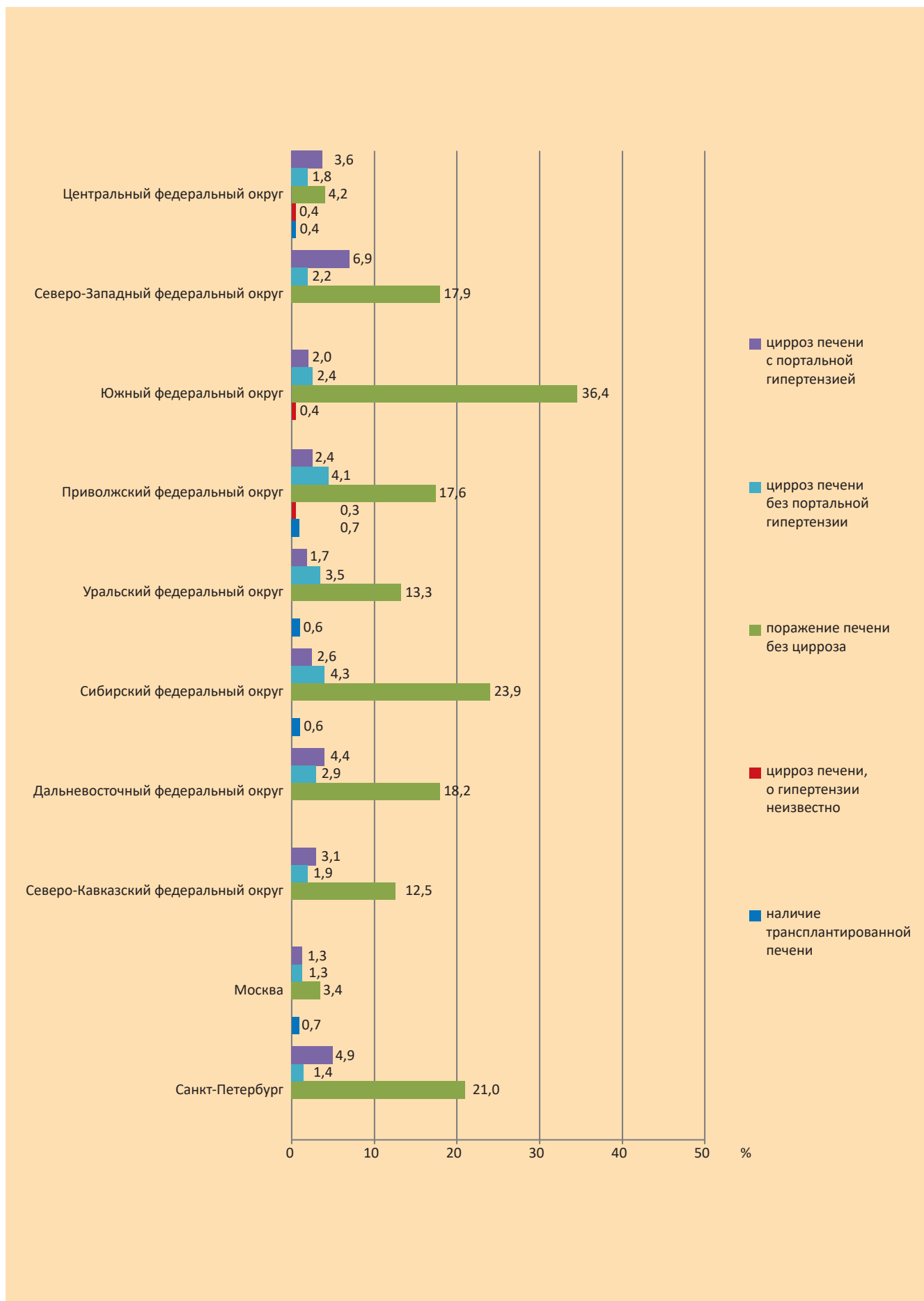


Рис. 50. Частота развития пневмоторакса с дренированием грудной клетки в отчетном году среди пациентов с муковисцидозом.

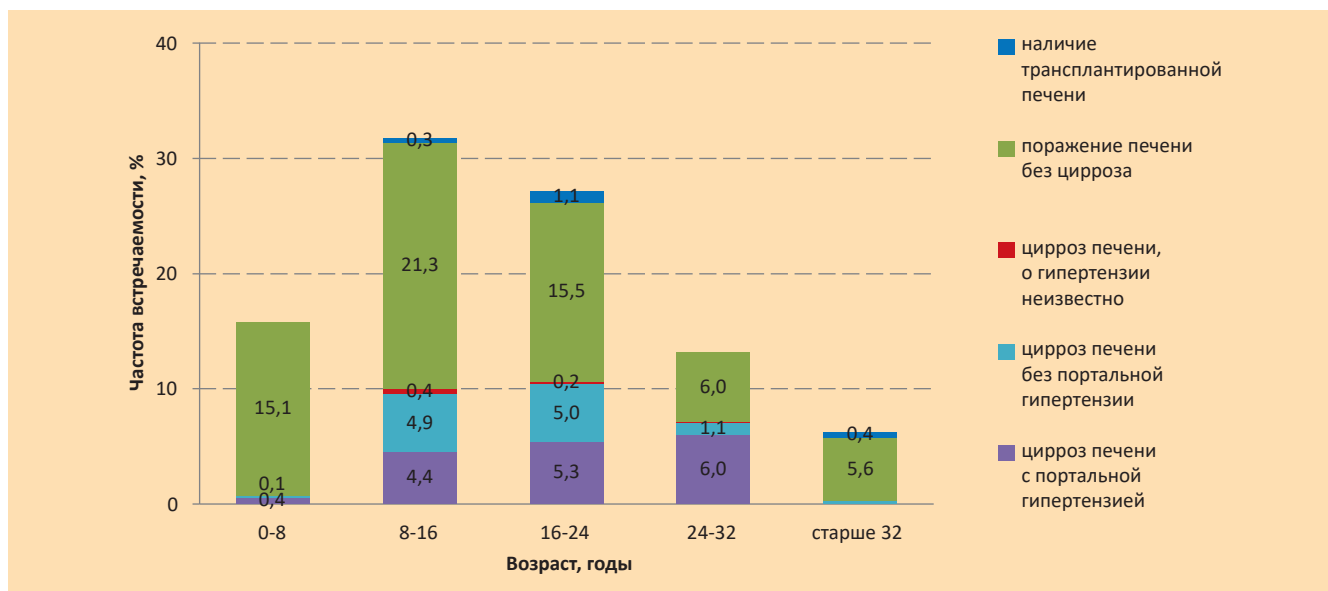


Рис. 52. Структура поражения печени в зависимости от возраста больных.

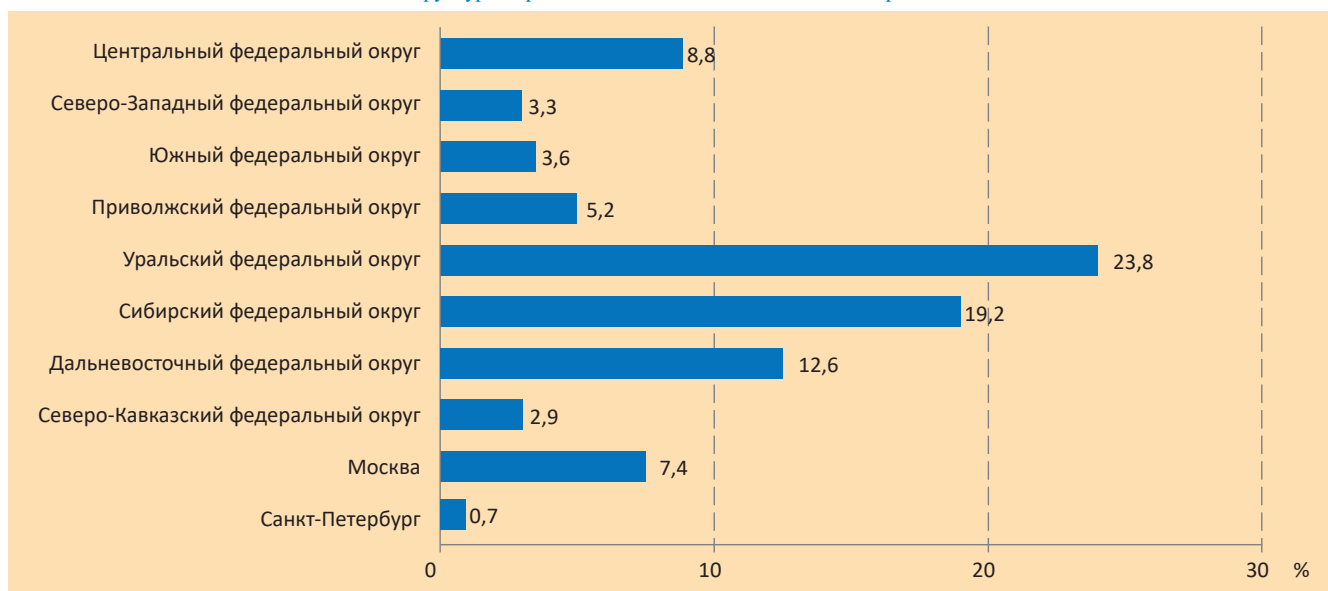


Рис. 53. Частота легочного кровотечения у пациентов с муковисцидозом.

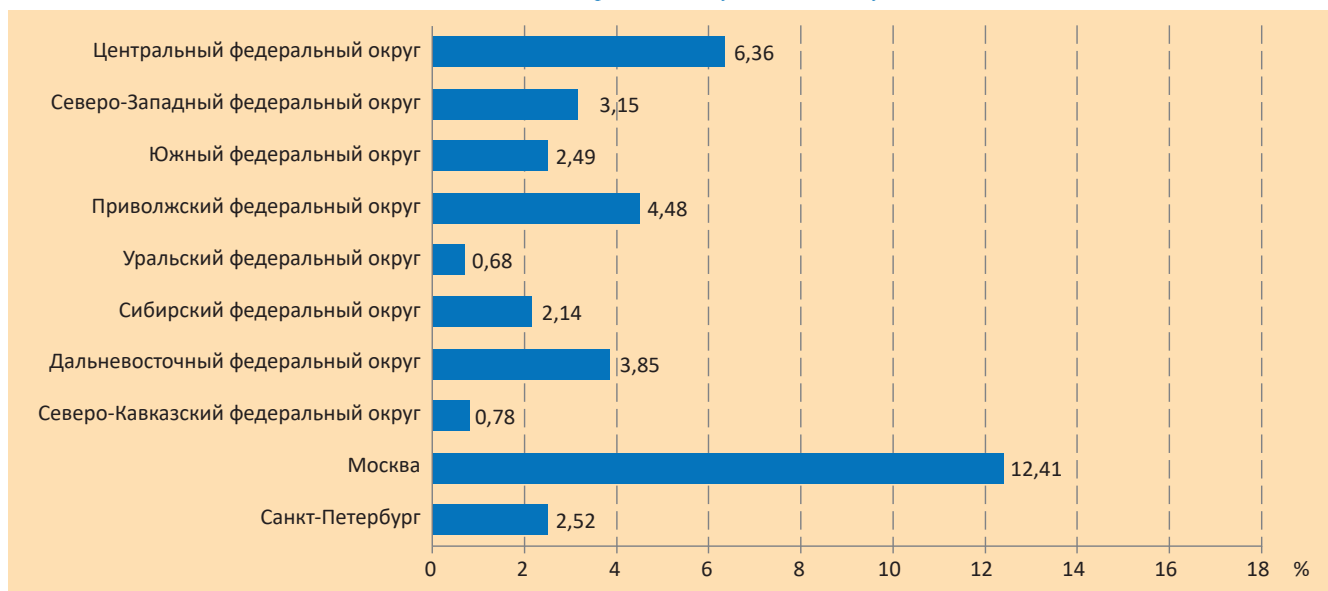


Рис. 54. Частота развития остеопороза (низкой костной массы) у пациентов с муковисцидозом.

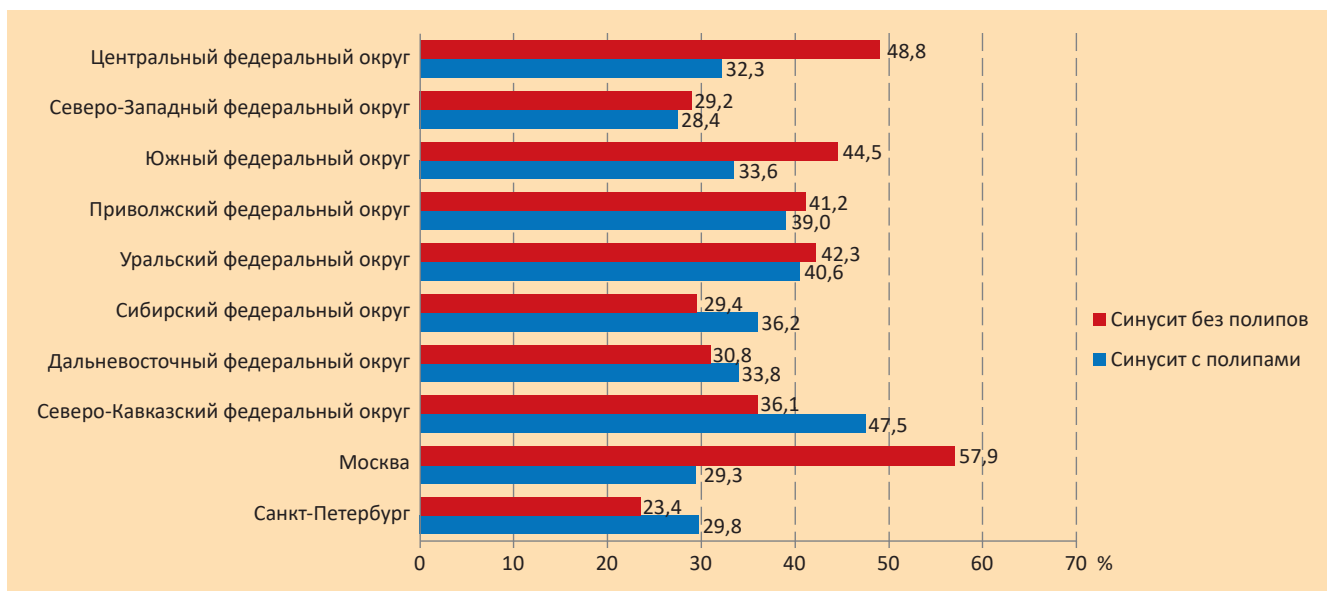


Рис. 55. Частота развития риносинусита у пациентов с муковисцидозом.

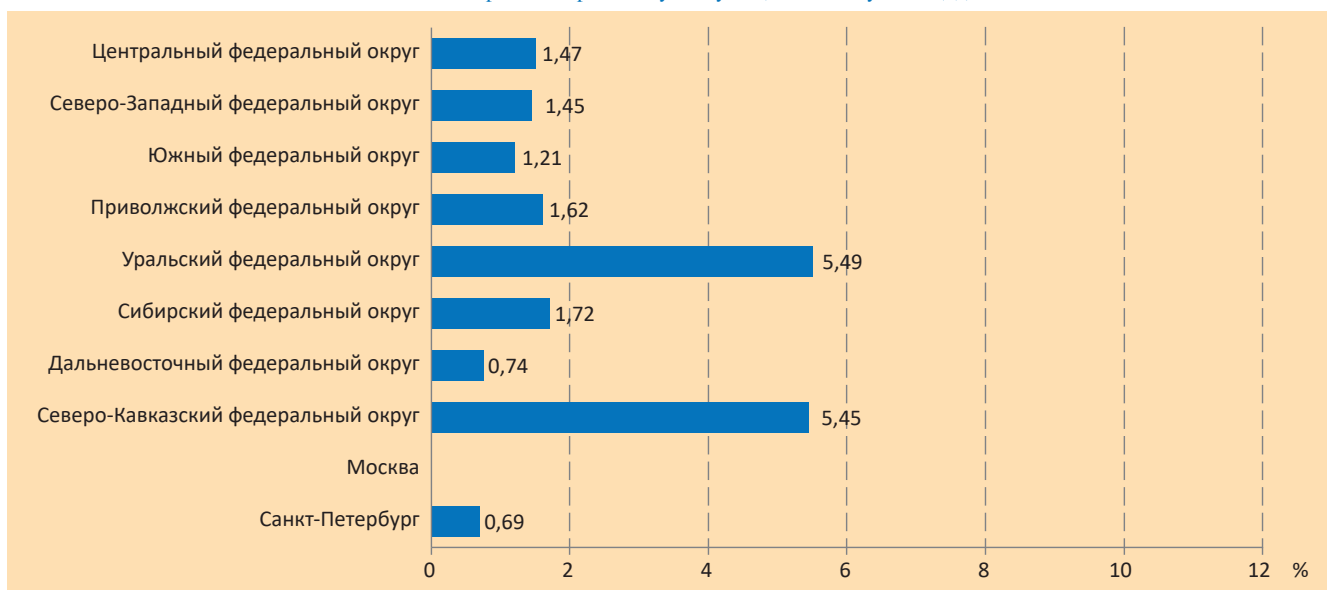


Рис. 56. Частота электролитных расстройств у пациентов с муковисцидозом.

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), %	71,5	79,5	54,3
Ингаляции Маннитола (>3мес), %	9,1	7,9	11,9
Антибиотики			
ингаляционные, %	46,2	39,5	60,5
внутривенные, %	45,0	35,1	66,5
пероральные, %	69,2	63,6	81,1
Бронходилататоры, (>3мес), %	41,1	33,9	70,4
Глюкокортикостероиды(>3мес)			
ингаляционные, %	13,1	8,7	22,7
системные, %	3,9	2,3	7,4
Дорназа альфа (>3мес), %	93,9	98,8	83,3
2,5 мл (2,5 мг) 1 раз/сут.	68,7	68,5	69,0
2,5 мл (2,5 мг) 2 раза/сут. (2-я ингаляция Через мундштук)	1,6	0,5	4,0
2,5 мл (2,5 мг) 2 раза/сут. (2-я ингаляция через Пари синус)	23,5	29,7	10,0
Азитромицин (>3мес), %	23,1	16,9	36,6
Урсодезоксихолевая кислота, %	85,9	93,2	70,0
Панкреатические ферменты, %	89,9	92,5	84,1
Ингибиторы протонной помпы (>3мес), %	24,5	19,0	36,6
Жирорастворимые витамины, (>3мес) %	85,4	95,7	63,2
Кинезитерапия, %	71,5	82,4	48,0
Кислородотерапия, %	4,9	1,9	11,4
CFTR модуляторы, %			
Ивакафтор	0,8	0,10	2,2
Лумакафтор / Ивакафтор	16,8	19,9	9,9
Тезакафтор /Ивакафтор	0,3	0,1	0,6
Элексакафтор / Тезакафтор / Ивакафтор	28,4	32,9	18,2
Неинвазивная вентиляция легких, (>3мес), %			
CPAP (режим постоянного положительного давления в дыхательных путях)	0,29	0,26	0,34
BiPAP (режим двухуровневого положительного давления в дыхательных путях)	0,64	0,00	2,02

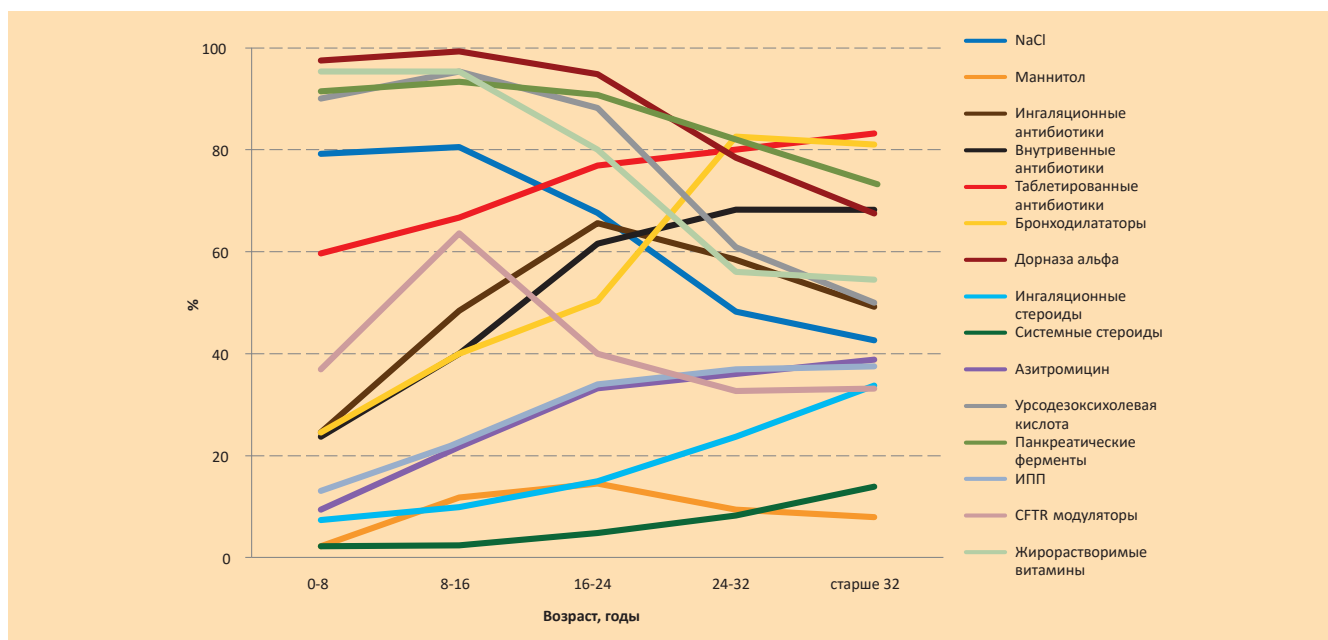


Рис. 57. Объем медикаментозной терапии в зависимости от возраста пациентов.

На рис. 58 представлена динамика назначения ингаляционной терапии по сравнению с регистрами 2011–2022 гг.

Объем применения гипертонического раствора натрия хлорида представлен на рис. 59. Данный вид терапии применялся в отчетном году у 71,5% больных.

Объем применения длительных ингаляций маннитолом представлен на рис. 60. Данный вид терапии применялся в отчетном году у 9,1% больных.

Объем применения ингаляционных антибиотиков отражен на рис. 61. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 46,2% больных.

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

Объем применения пероральных антибиотиков в регионах представлен на рис. 63. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 69,2% больных.

Объем применения бронходилататоров отражен на рис. 64. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 41,1% больных.

Объем применения ингаляционных глюкокортикостероидов в регионах представлен на рис. 65. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 13,1% больных.

Объем применения системных глюкокортикостероидов представлен на рис. 66. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 3,9% больных.

Объем применения дорназы альфа представлен на рис. 67. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 93,9% больных.

Объем применения азитромицина в субингибирующих дозах представлен на рис. 68. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 23,1% больных.

Объем применения урсодезоксихолевой кислоты представлен на рис. 69. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 85,9% больных.

Объем применения панкреатических ферментов представлен на рис. 70. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 89,9% больных.

Объем применения ингибиторов протонной помпы представлен на рис. 71. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 24,5% больных.

Объем применения жирорастворимых витаминов представлен на рис. 72. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 85,4% больных.

Объем применения кинезитерапии представлен на рис. 73. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 71,5% больных.

Объем использования кислородотерапии представлен на рис. 74. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 4,9% больных.

Объем использования CFTR модуляторов представлен на рис. 75. Данный вид терапии на конец отчетного периода применялся у 1352 пациентов (46,3%), из них у 275 взрослых больных (30,9%) и у 1077 детей (53,1%).

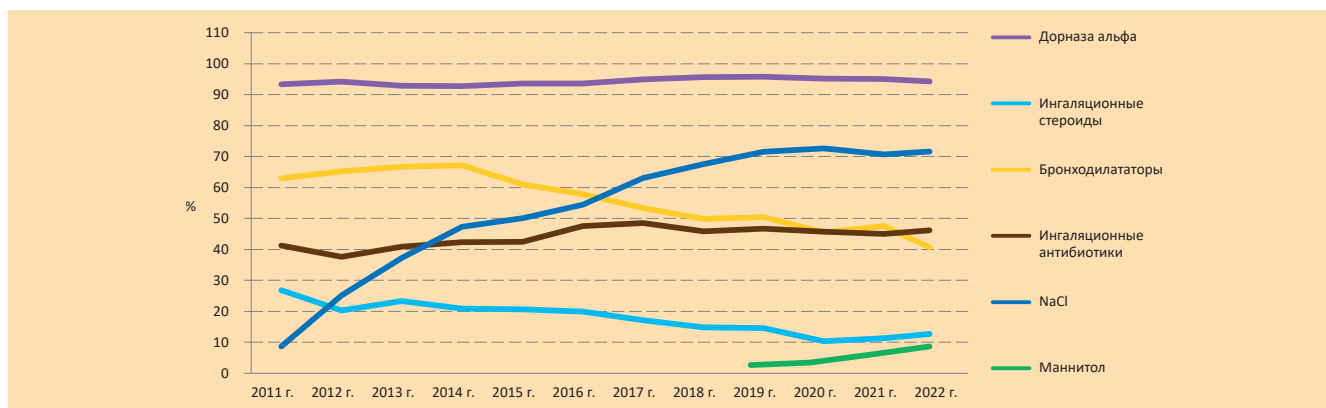


Рис. 58. Динамика назначения ингаляционной терапии в 2011–2022 гг.

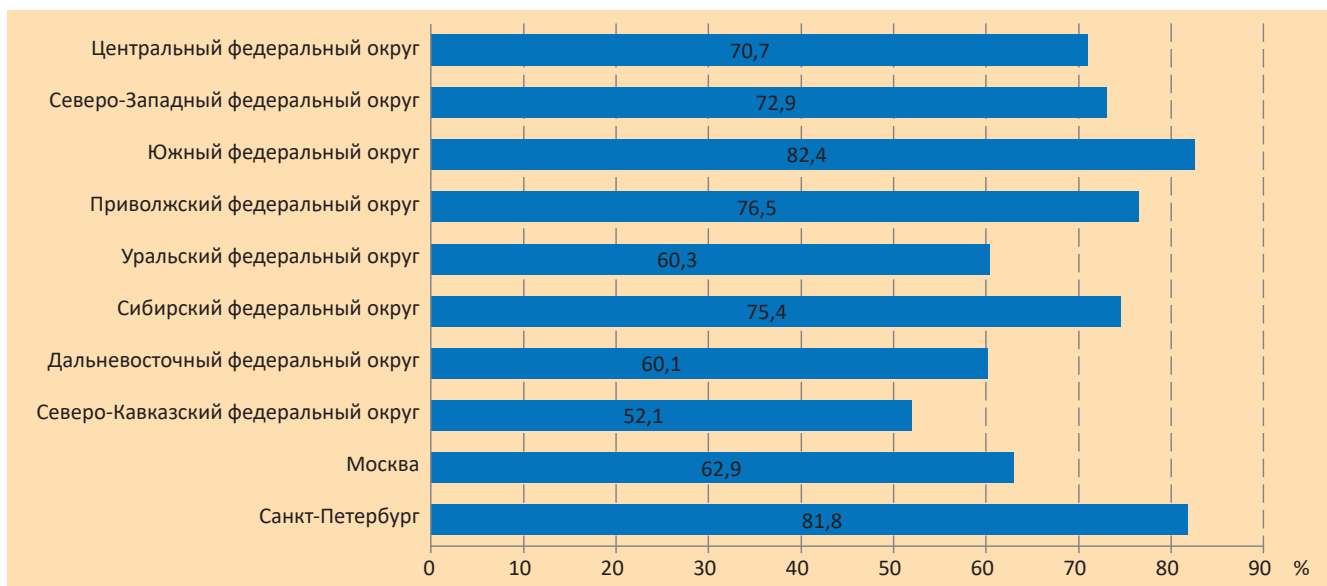


Рис. 59. Применение ингаляций гипертонического раствора натрия хлорида у пациентов с муковисцидозом.

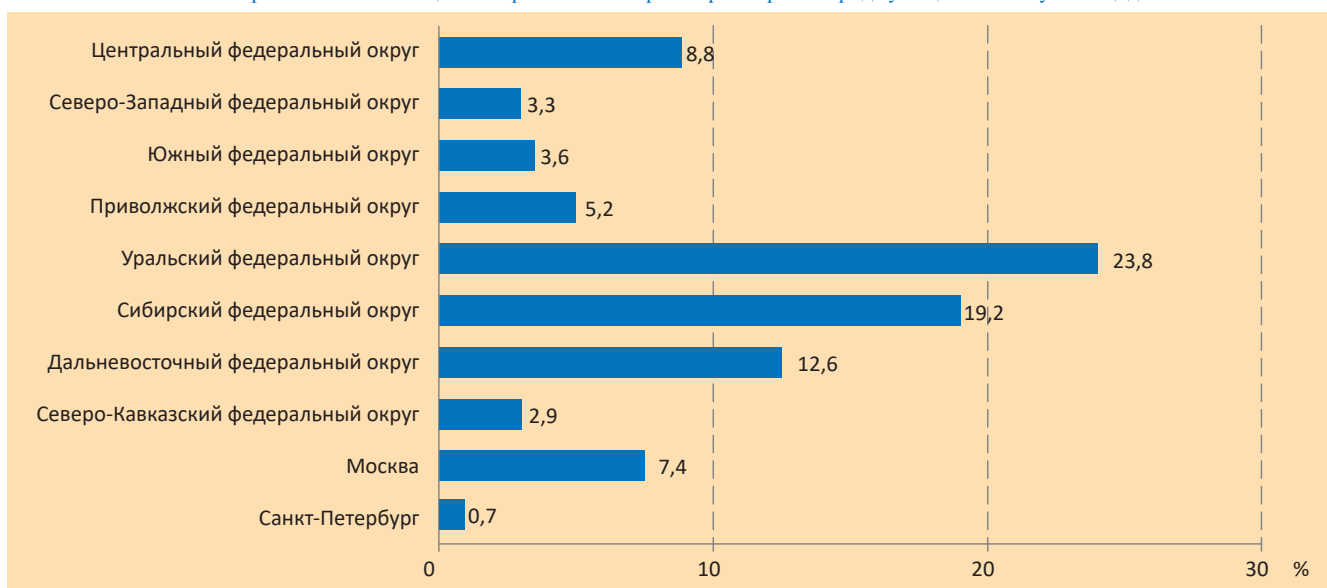


Рис. 60. Применение длительных ингаляций маннитолом у пациентов с муковисцидозом.

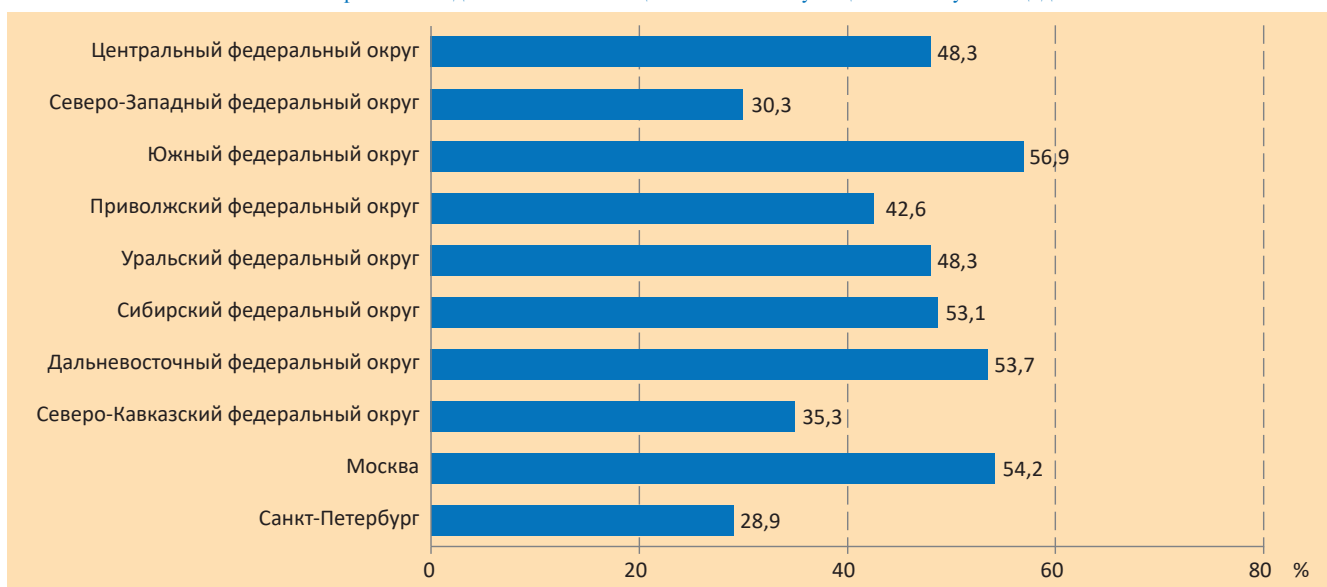


Рис. 61. Применение ингаляционных антибиотиков у пациентов с муковисцидозом.

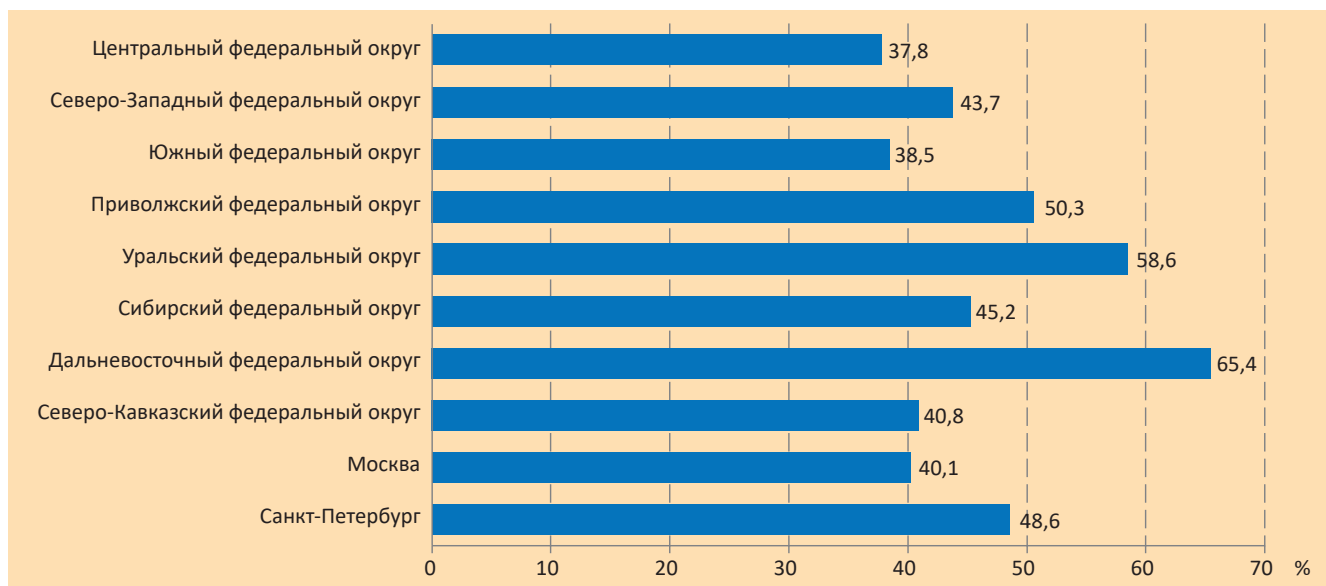


Рис. 62. Применение внутривенных антибиотиков у пациентов с муковисцидозом.

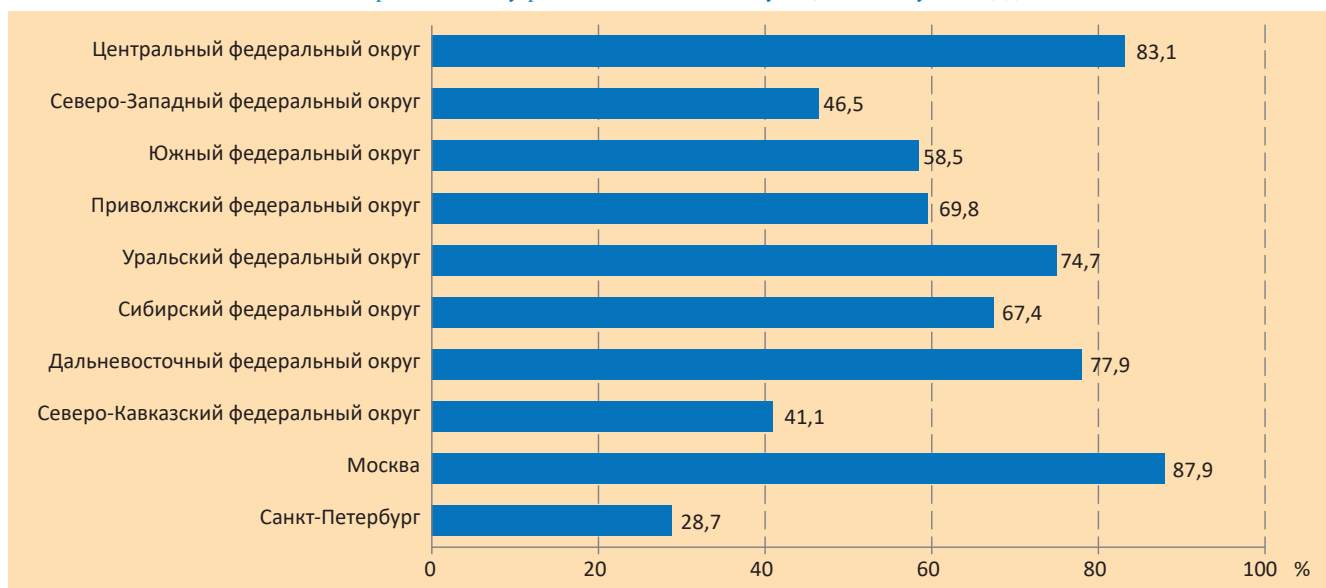


Рис. 63. Применение пероральных антибиотиков у пациентов с муковисцидозом.

В таблице 33 представлено среднее число дней антибактериальной терапии ($M \pm SD$) у взрослых и детей в зависимости от места проведения внутривенной терапии – в домашних условиях или в стационаре.

Таблица 33

Число дней внутривенной антибактериальной терапии ($M \pm SD$) у детей и взрослых в зависимости от места проведения.

Число дней внутривенной терапии	Взрослые		Дети	
	M	$\pm SD$	M	$\pm SD$
Внутривенная терапия на дому(дома самостоятельно/стационар на дому),связанная с МВ, число дней в году	10,6	30,5	1,1	4,9
Внутривенная терапия в стационаре (круглосуточный/дневной), связанная с МВ, число дней в этом году	12,0	16,8	7,7	13,7
Число дней в стационаре не связанное с муковисцидозом	0,7	3,8	2,4	6,6

В таблице 34 представлено среднее число дней антибактериальной терапии ($M \pm SD$) в зависимости от места проведения внутривенной терапии (в домашних условиях или в стационаре) по федеральным округам.

Таблица 34

Число дней внутривенной антибактериальной терапии ($M \pm SD$) у детей и взрослых в зависимости от места проведения.

Округ	M ± SD		
	Внутривенная терапия на дому(дома самостоятельно/ стационар на дому), связанная с МВ, число дней в году	Внутривенная терапия в стационаре (круглосуточный/ дневной), связанная с МВ, число дней в этом году	Число дней в стационаре не связанное с муковисцидозом
Центральный ФО	7,73± 27,6	5,48± 12,0	0,2± 1,8
Северо-Западный ФО	0,82± 6,6	8,63± 12,2	3,81± 8,4
Южный ФО	2,74± 9,8	9,51± 12,1	0,77± 3,6
Приволжский ФО	1,66± 7,4	11,64± 15,4	1,4± 4,7
Уральский ФО	6,82± 12,5	9,72± 9,8	5,43± 8,4
Сибирский ФО	2,89± 12,0	10,22± 21,9	3,71± 8,8
Дальневосточный ФО	2,79± 9,2	14,89± 18,4	2,41± 23,4
Северо-Кавказский ФО	8,7± 11,1	0,83± 5,2	0,83± 5,2
Москва	15,03± 39,1	4,26± 10,6	0,18± 1,6 0,08± 0,9
Санкт-Петербург	0,08± 0,9	9,23± 11,1	5,02± 9,4

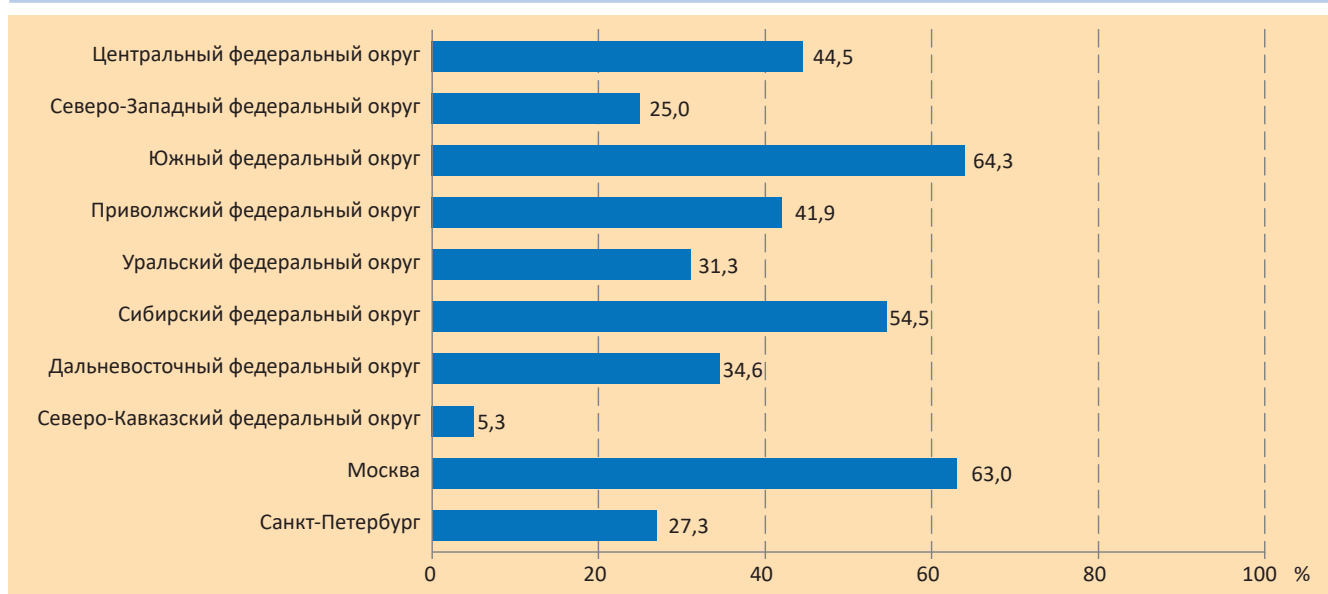


Рис. 64. Применение бронходилататоров у пациентов с муковисцидозом.

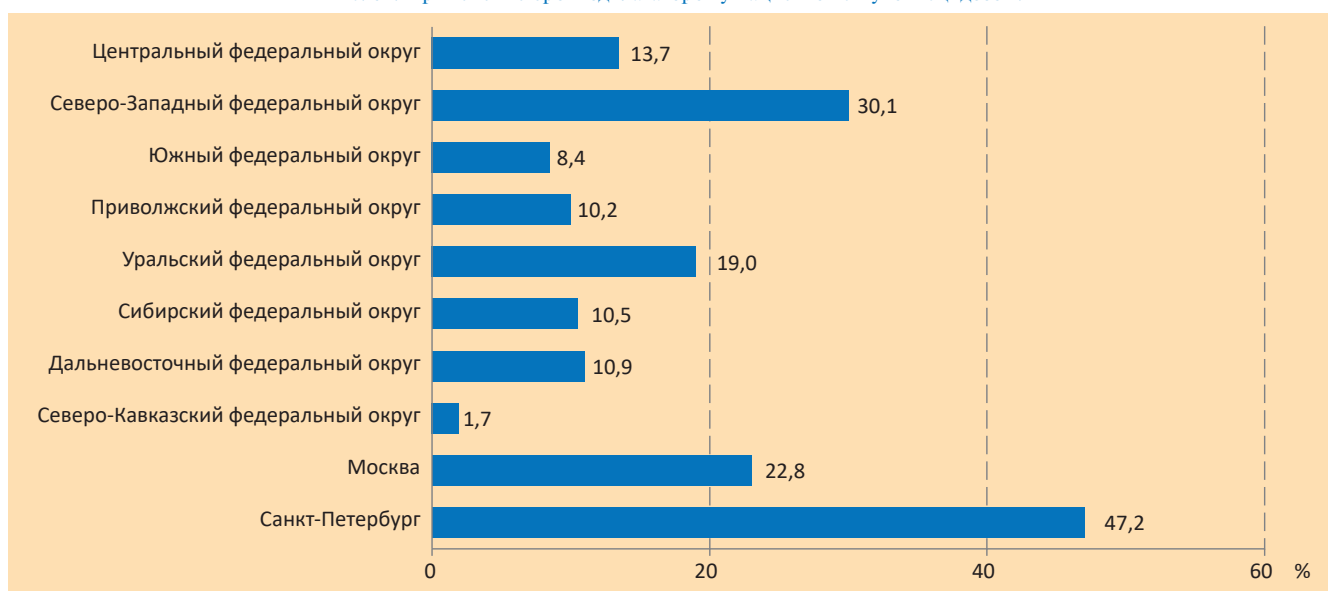


Рис. 65. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с муковисцидозом.

Лечение

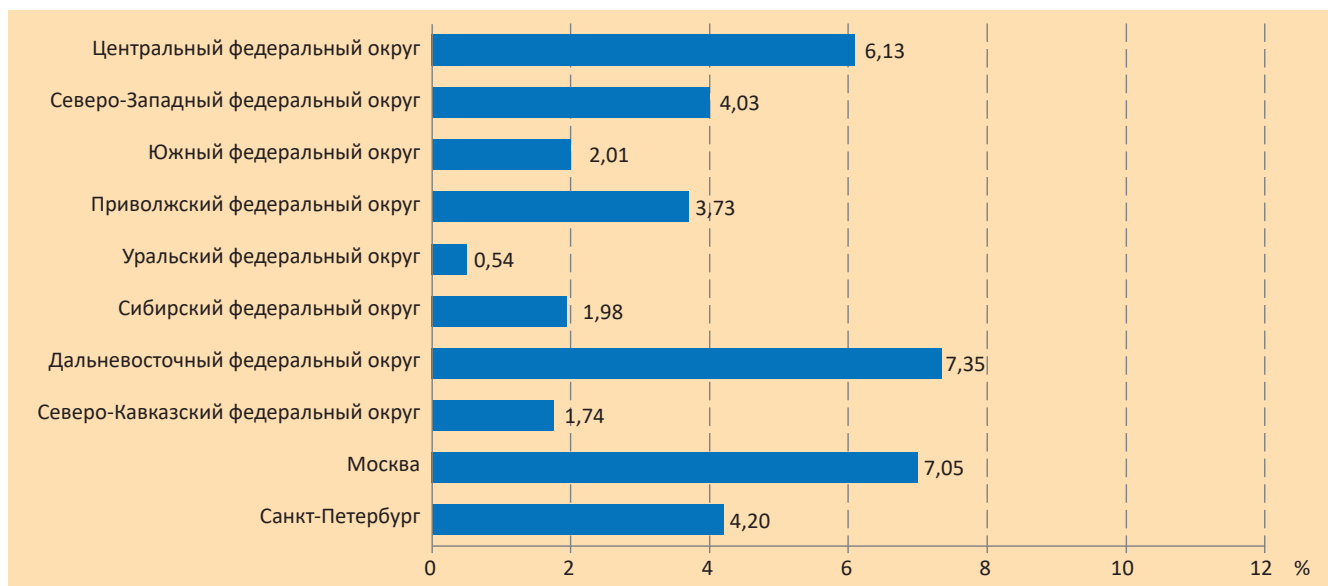


Рис. 66. Применение системных глюкокортикостероидов у пациентов с муковисцидозом.

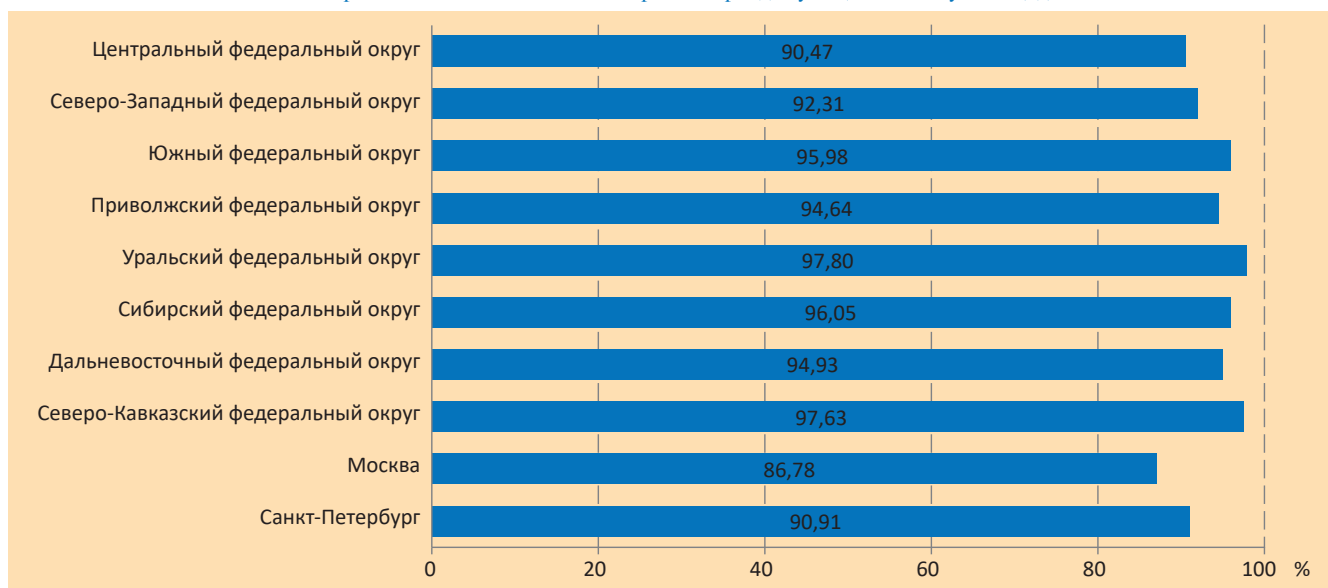


Рис. 67. Применение дорназы альфа у пациентов с муковисцидозом.

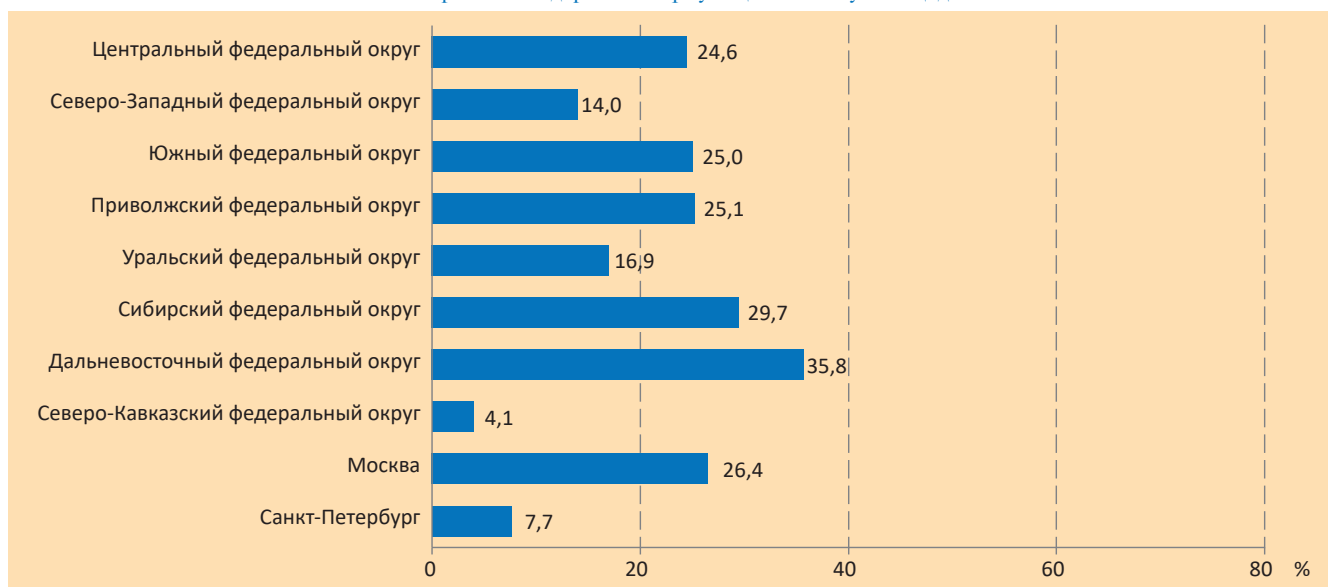


Рис. 68. Применение азитромицина в субингибирующих дозах у пациентов с муковисцидозом.

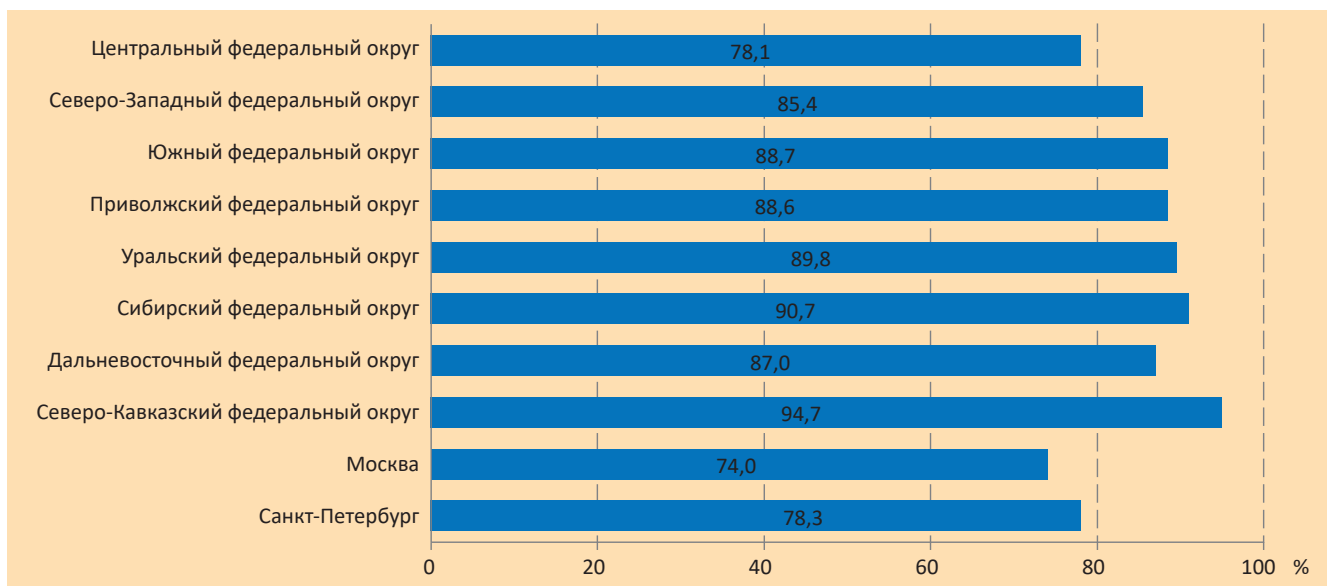


Рис. 69. Применение урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с муковисцидозом.

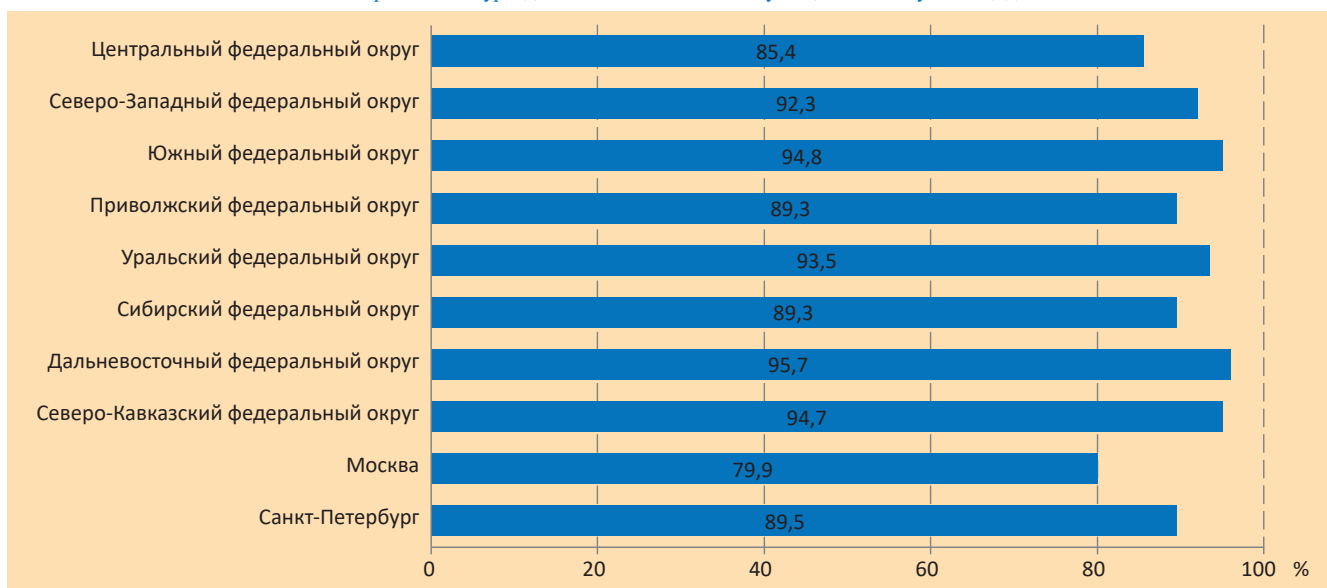


Рис. 70. Применение панкреатических ферментов у пациентов с муковисцидозом.

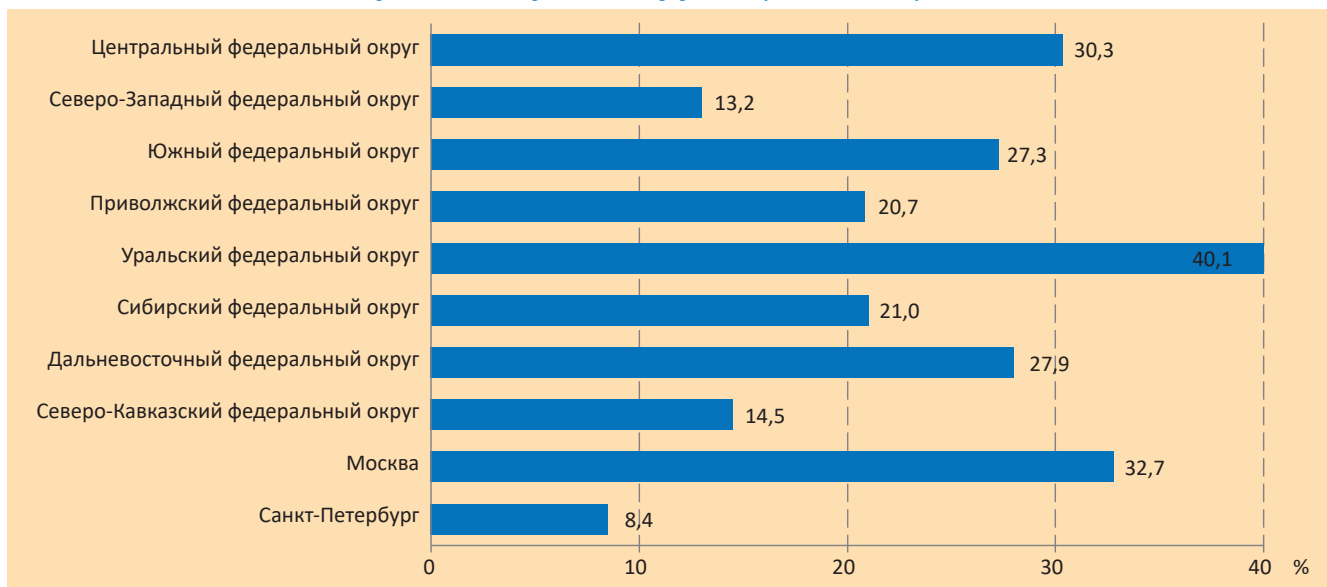


Рис. 71. Применение ингибиторов протонной помпы у пациентов с муковисцидозом.

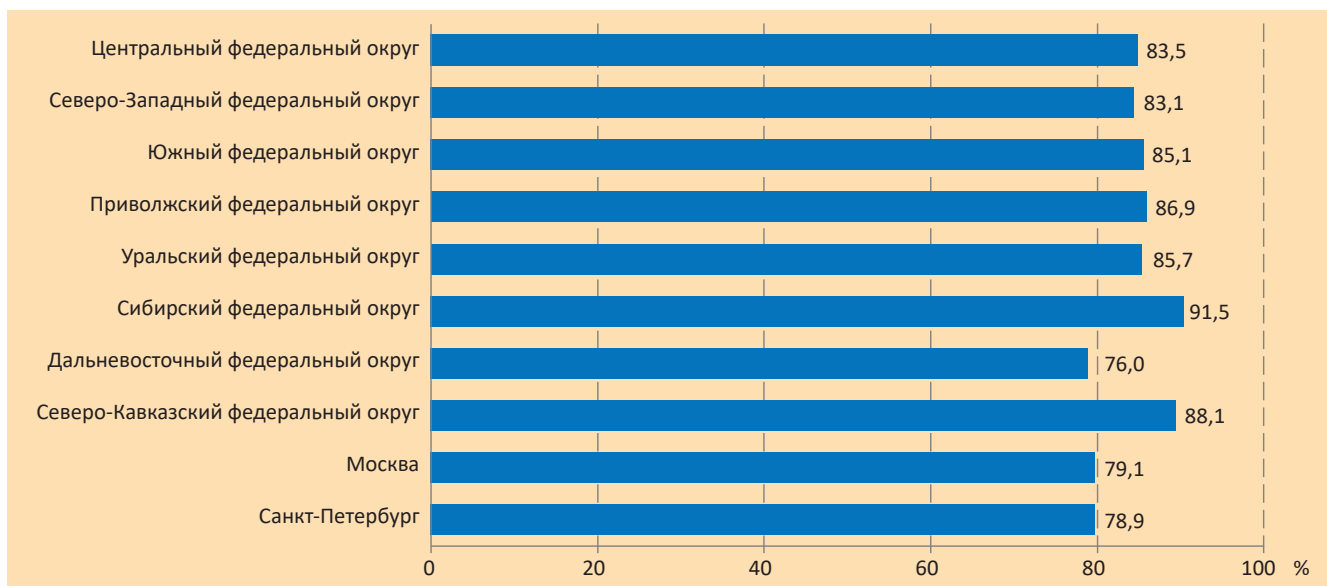


Рис. 72. Применение жирорастворимых витаминов у пациентов с муковисцидозом.

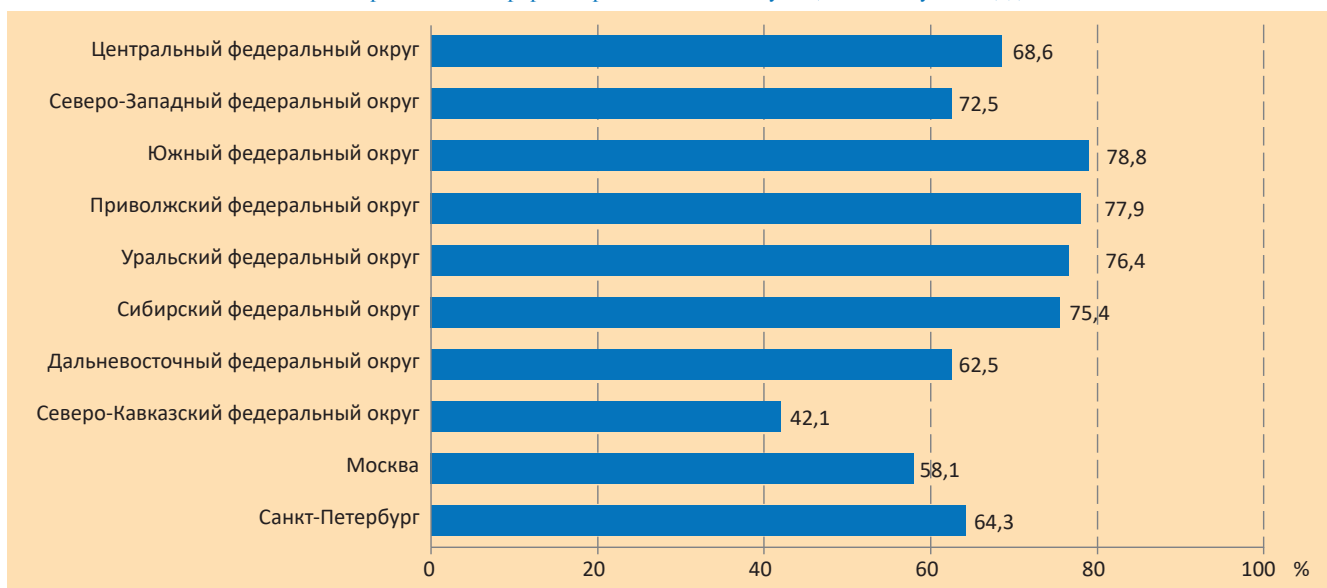


Рис. 73. Применение кинезитерапии пациентами с муковисцидозом.

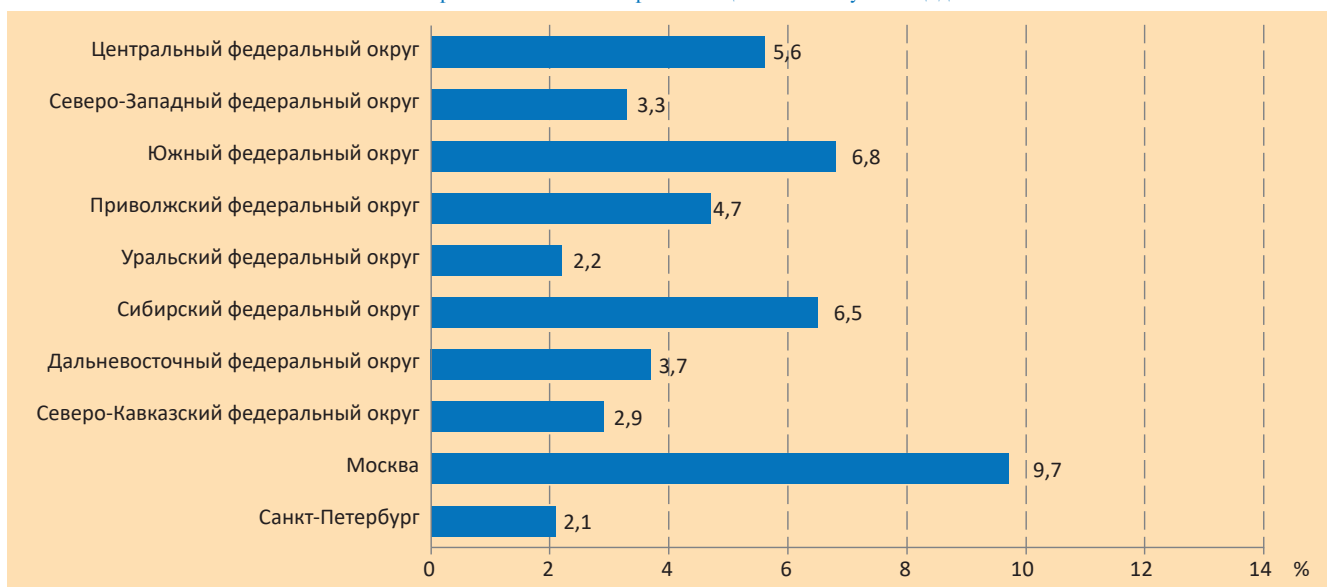


Рис. 74. Применение кислородотерапии у пациентов с муковисцидозом.

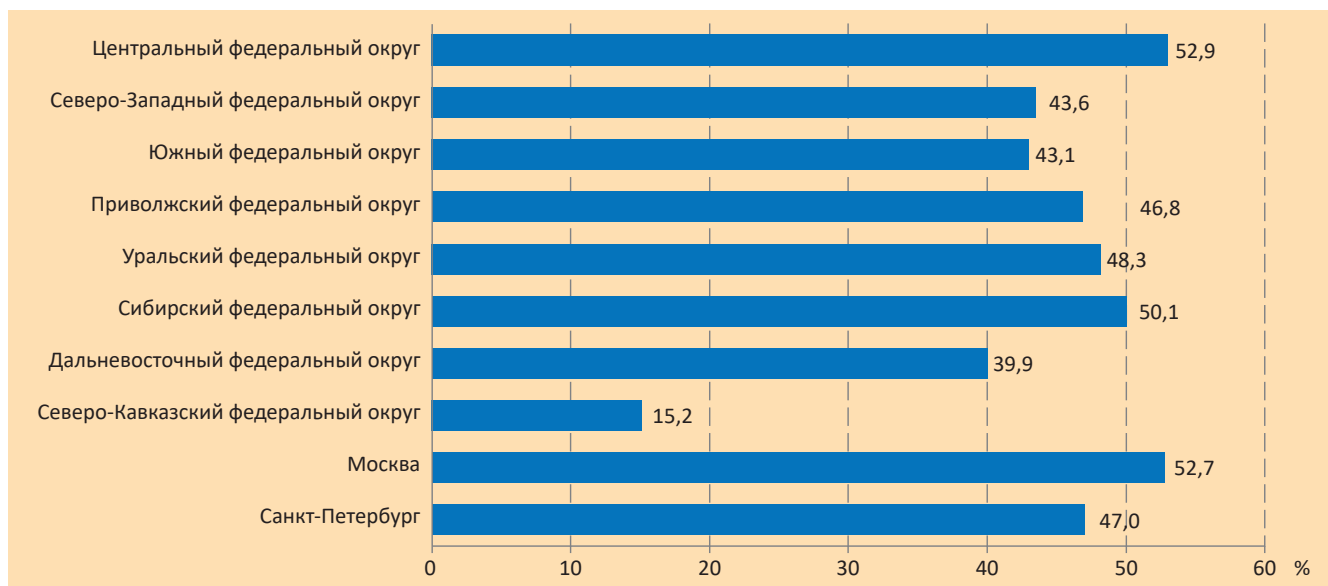


Рис. 75. Применение CFTR модуляторов у пациентов с муковисцидозом.

Трансплантация

В 2022 г. трем больным муковисцидозом была проведена трансплантация печени, троим больным – трансплантация легких. Число трансплантаций за 2011–2022 гг. представлено в табл. 35.

Таблица 35

Число трансплантаций легких и печени за 2011–2022 гг.

Год	2011 г.	2012 г.	2013 г.
2009г	-	1 (0)	-
2011г	1(1)	-	-
2012г	2(2)	1(1)	-
2013г	2(1)	-	-
2014г	1(0)	-	-
2015г	9(7)	3(3)	-
2016г	6(6)	-	-
2017г	8(6)	-	-
2018г	9(7)	4(3)	1(1)
2019г	7(4)	2(2)	-
2020г	5(1)	2(0)	-
2021г	3(3)	4(0)	-
2022г	5(3)	3(3)	-
Всего	58(41)	20(17)	1(1)

Примечание: в скобках представлено число больных живых после операций на 31.12.2022.

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

Выживаемость

В течение 2022 г. умер 31 пациент (15 мужского пола), из них 28 взрослых (14 мужчин). Причиной смерти 27 из них являлось бронхолегочное поражение.

Средний возраст смерти составил $28,1 \pm 9,2$ года, медиана возраста смерти – 26,6 (13,7) года. Минимальный возраст смерти – 7,6 лет, максимальный в 43,5 лет.

Заключение

Таким образом, в регистре представлена динамика показателей, характеризующих здоровье детей и взрослых с муковисцидозом за прошедшие 12 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 A.J.A., Bell S.C., Heijerman H.G.M., Munck A., Ratjen F., Sermet-Gaudelus I., Southern K.W., Barben J., Flume P.A., Hodková P., Kashirskaya N., Kirszenbaum M.N., Madge S., Oxley H., Plant B., Schwarzenberg S.J., Smyth A.R., Taccetti G., Wagner T.O.F., Wolfe S.P., 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
13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>

Условные обозначения

$M \pm SD$ – среднее \pm стандартное отклонение;

Me - медиана;

IQR - интерквартильный размах;

(25th – 75th pctl) – 25 и 75 перцентили;

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость;

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду;

ИМТ – индекс массы тела

ИРТ - иммунореактивный трипсин

МВТР-муковисцидозный трансмембранный регулятор

Партнеры и спонсоры



Ассоциация
Медицинских
Генетиков



Российское
респираторное
общество



Острова
Благотворительный
фонд

Благотворительный
фонд «Острова»



The European
Cystic Fibrosis
Society Patient
Registry



Generium
Pharmaceutical

АО «Генериум»



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



ООО «Фрезениус Каби»



«ФОРМЕД»

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Перечень данных Российского регистра больных муковисцидозом

Демографические данные

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

Диагноз

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

Генетика

- Проводилось ли генетическое исследование:
 - да;
 - нет
- Первый генетический вариант нуклеотидной последовательности гена CFTR
- Первый генетический вариант нуклеотидной последовательности гена CFTR2 (Если на одной хромосоме два генетических варианта, то здесь пишется название второго генетического варианта. Если его 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.);
 - нет;
 - не знаю
- Ингаляции маннитола:
 - да (если суммарное число дней ингаляций – более 3 мес.);
 - нет;
 - не знаю
- Повторные курсы ингаляционных антибиотиков в отчетном году:
 - да (если суммарное число дней ингаляций – более 3 мес.);
 - нет;
 - не знаю

Внутривенные антибиотики в отчетном году:

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

Таблетированные антибиотики в отчетном году:

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

Длительные (повторные) курсы ингаляционных бронходилататоров в отчетном году:

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

Повторные курсы (длительное применение) ингаляционных стероидов:

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

Повторные курсы (длительное применение) системных стероидов:

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

Кислородотерапия в отчетном году:

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

Дорназа альфа в отчетном году:

- да
- 2,5 мл (2,5 мг) 1 раз/сут.
- 2,5 мл (2,5 мг) 2 раза/сут. (2-я ингаляция через мундштук)
- 2,5 мл (2,5 мг) 2 раза/сут. (2-я ингаляция через Пари синус)
- нет
- не знаю

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

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

Урсодезоксихолевая кислота в отчетном году:

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

Панкреатические ферменты в отчетном году:

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

- нет;
- не знаю

Ингибиторы протонной помпы в отчетном году:

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

Жирорастворимые витамины

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

Кинезитерапия

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

CFTR модуляторы:

- Ивакафтор
- Лумакафтор / Ивакафтор
- Тезакафтор /Ивакафтор + Ивакафтор
- Элексакафтор/Тезакафтор/Ивакафтор + Ивакафтор
- Другое

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

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

Обследование

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

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

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

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

#*Лучший показатель ОФВ₁* в отчетном году (в литрах)

#*Лучший показатель ФЖЕЛ* в отчетном году (в литрах)

#*Лучший показатель ОФВ₁* в отчетном году (в %)

#*Лучший показатель ФЖЕЛ* в отчетном году (в %)

Микробиология

Критерии хронической инфекции отражены в разделе «Микробиология»

P.aeruginosa:

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

S.aureus

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

- да, хронический;
 - нет;
 - не знаю
- V.serasia 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 высево в 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 высево в 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 Z-критерий при проведении остеоденситометрии ниже 2);
- нет;
- не знаю

Синусит:

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

Амилоидоз в отчетном году

- да;
- нет;
- не знаю

Синдром дистальной интестинальной обструкции:

- да;
- нет;
- не знаю

Трансплантация

ТТрансплантация печени:

- да;
- нет;
- не знаю

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

Трансплантация легких

- да;
- нет;
- не знаю

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

Трансплантация почек

- да;
- нет;
- не знаю

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

Критерии включения пациентов в Российский регистр больных муковисцидозом

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

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

Дополнительные объяснения по внесению показателей в Российский регистр

Потовый тест

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

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

Спирометрия должна проводиться в соответствии со стандартными рекомендациям 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.Polgaretal. (1971);
- б) для взрослых \geq 18 лет –рабочей группы Европейского сообщества стали и угля (ECCS, 1993);
- в) для детей < 5 лет показатели не будут рассчитываться.

Нутритивный статус

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

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

При оценке нутритивного статуса детей ИМТ оценивался в системе перцентилей. Расчет перцентилей ИМТ проводился при помощи программ Всемирной организации здравоохранения: WHO Anthro (для детей до 5 лет) и WHO Anthroplus (для детей старше 5 лет) (<http://www.who.int/childgrowth/software/en/> и <http://www.who.int/growthref/tools/en/>). Для оценки показателей роста и массы тела детей раннего возраста (до 2 лет) ИМТ не применяется.

Список рекомендуемой литературы

1. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F. et al. Standardisation of spirometry. Series «ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing». Eur.Respir. J. 2005; 26: 319–338.
 2. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. Series «ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing». Eur.Respir. J. 2005; 26: 511–522.
 3. Polgar G., Promadhat V. Pulmonary Function Testing in Children: Techniques and Standards. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1971.
- Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur.Respir.J. 1993; (6, Suppl.): 16: 5–40.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Характеристика вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у пациентов с муковисцидозом в РФ в 2022 г.

№	Традиционное 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	3877	51,60%
2	CFTRdele2,3	c.54-5940_273+10250del21kb	p.(Ser18Argfs*16)	VII	тяжелый	патогенный	457	6,08%
3	E92K	c.274G>A	p.(Glu92Lys)	неизвестно	мягкий	патогенный	276	3,67%
4	1677delTA	c.1545_1546delTA	p.(Tyr515*)	I	тяжелый	патогенный	186	2,48%
5	3849+10kbC>T	c.3718-2477C>T	No protein name	V	мягкий	патогенный	166	2,21%
6	2143delT	c.2012delT	p.(Leu671*)	I	тяжелый	патогенный	148	1,97%
7	2184insA	c.2052_2053insA (c.2052dupA)	p.(Gln685Thrfs*4)	I	тяжелый	патогенный	148	1,97%
8	W1282X	c.3846G>A	p.(Trp1282*)	I	тяжелый	патогенный	130	1,73%
9	L138ins	c.413_415dupTAC	p.(Leu138dup)	IV	мягкий	патогенный	126	1,68%
10	N1303K	c.3909C>G	p.(Asn1303Lys)	II	тяжелый	патогенный	117	1,56%
11	G542X	c.1624G>T	p.(Gly542*)	I	тяжелый	патогенный	111	1,48%
12	394delTT	c.262_263delTT	p.(Leu88Ilefs*22)	I	тяжелый	патогенный	67	0,89%
13	L467F;F508del	c.[1399C>T;1521_1523delCTT]	p.[Leu467Phe;Phe508del]	II	тяжелый	патогенный	57	0,76%
14	R334W	c.1000C>T	p.(Arg334Trp)	IV	мягкий	патогенный	54	0,72%
15	W1282R	c.3844T>C	p.(Trp1282Arg)	II	тяжелый	не описан	48	0,64%
16	3821delT	c.3691delT	p.(Ser1231Profs*4)	I	тяжелый	патогенный	41	0,55%
17	S466X;R1070Q	c.[1397C>G;3209G>A]	p.(Ser466*;Arg1070Gln)	неизвестно	тяжелый	патогенный	37	0,49%
18	1367delI5	c.1545_1546delTA	p.(Tyr515*)	I	тяжелый	патогенный	35	0,47%
19	S1196X	c.3587C>G	p.(Ser1196*)	I	тяжелый	патогенный	33	0,44%
20	R1066C	c.3196C>T	p.(Arg1066Cys)	II	тяжелый	патогенный	32	0,43%
21	2789+5G>A	c.2657+5G>A	No protein name	V	мягкий	патогенный	28	0,37%
22	W1310X	c.3929G>A	p.(Trp1310*)	I	тяжелый	патогенный	26	0,35%
23	3272-16T>A	c.3140-16T>A	No protein name	V	мягкий	не описан	23	0,31%
24	3944delGT	c.3816_3817delGT	p.(Ser1273Leufs*28)	I	тяжелый	патогенный	23	0,31%

Приложения

№	Традиционное название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Класс	Фенотип	Клиническая значимость по базе CFTR2	n	%
25	712-1G->T	c.580-1G>T	No protein name	I	тяжелый	патогенный	19	0,25%
26	S466X	c.489+1G>T	No protein name	I	тяжелый	патогенный	17	0,23%
27	621+1G>T	c.1397C>G	p.(Ser466*)	I	тяжелый	патогенный	15	0,20%
28	L1335P	c.4004T>C	p.(Leu1335Pro)	IV	мягкий	патогенный	15	0,20%
29	R1162X	c.3484C>T	p.(Arg1162*)	I	тяжелый	патогенный	14	0,19%
30	4015delA	c.3883delA	p.(Ile1295Phefs*33)	I	тяжелый	патогенный	13	0,17%
31	R785X	c.2353C>T	p.(Arg785*)	I	тяжелый	патогенный	13	0,17%
32	CFTRdup7-11(6b-10*)	c.(743+1_744-1)_(1584+1_1585-1)dup	No protein name	VII	тяжелый	патогенный	12	0,16%
33	R553X	c.1657C>T	p.(Arg553*)	I	тяжелый	патогенный	12	0,16%
34	1898+1G->C	c.1766+1G>C	No protein name	I	тяжелый	патогенный	11	0,15%
35	1898+2T>C	c.1766+2T>C	No protein name	I	тяжелый	патогенный	10	0,13%
36	1898+1G->A	c.1766+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	9	0,12%
37	2183AA>G	c.2051_2052delAAinsG	p.(Lys684Serfs*38)	I	тяжелый	патогенный	9	0,12%
38	D1152H	c.3454G>C	p.(Asp1152His)	IV	мягкий	различные клинические варианты	9	0,12%
39	S1159F	c.3476C>T	p.(Ser1159Phe)	неизвестно	мягкий	патогенный	9	0,12%
40	175delC	c.43delC	p.(Leu15Phefs*10)	I	тяжелый	не описан	9	0,12%
41	3667ins4	c.3535_3536insTCAA (c.3532_3535dupTCAA)	p.(Thr1179Ilefs*17)	I	тяжелый	патогенный	8	0,11%
42	G85E	c.254G>A	p.(Gly85Glu)	II	тяжелый	патогенный	8	0,11%
43	R117C	c.349C>T	p.(Arg117Cys)	IV	мягкий	патогенный	8	0,11%
44	R347P	c.1040G>C	p.(Arg347Pro)	IV	мягкий	патогенный	8	0,11%
45	S945L	c.2834C>T	p.(Ser945Leu)	неизвестно	мягкий	патогенный	8	0,11%
46	3659delC	c.3528delC	p.(Lys1177Serfs*15)	I	тяжелый	патогенный	7	0,09%
47	A96E	c.287C>A	p.(Ala96Glu)	неизвестно	мягкий	не описан	7	0,09%
48	L732X	c.2195T>G	p.(Leu732*)	I	тяжелый	патогенный	7	0,09%
49	R1158X	c.3472C>T	p.(Arg1158*)	I	тяжелый	патогенный	7	0,09%
50	1248+1G>A	c.1116+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	6	0,08%
51	3849G->A	c.3717G>A	No protein name	неизвестно	мягкий	патогенный	6	0,08%
52	4016insT	c.3889dupT	p.(Ser1297Phefs*5)	I	тяжелый	патогенный	6	0,08%
53	604insA	c.472dupA	p.(Ser158Lysfs*5)	I	тяжелый	не описан	6	0,08%
54	E217G;G509D	c.[650A>G];[1526G>A]	p.(Glu217Gly;Gly509Asp)	неизвестно	мягкий	не описан	6	0,08%
55	Q290X	c.868C>T	p.(Gln290*)	I	тяжелый	патогенный	6	0,08%
56	R1070Q	c.3209G>A	p.(Arg1070Gln)	IV	мягкий	различные клинические варианты	6	0,08%
57	S1159P	c.3475T>C	p.(Ser1159Pro)	неизвестно	мягкий	патогенный	6	0,08%
58	R117H	c.350G>A	p.(Arg117His)	IV	мягкий	различные клинические варианты	6	0,08%
59	2721del11	c.2589_2599delAATTGGTGCT	p.(Ile864Serfs*28)	I	тяжелый	патогенный	5	0,07%

Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2022 год

№	Традиционное название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Класс	Фенотип	Клиническая значимость по базе CFTR2	n	%
60	574delA	c.442delA	p.(Ile148Leufs*5)	I	тяжелый	патогенный	5	0,07%
61	D110H	c.328G>C	p.(Asp110His)	неизвестно	мягкий	патогенный	5	0,07%
62	G194R	c.580G>A	p.(Gly194Arg)	неизвестно	неизвестно	патогенный	5	0,07%
63	R792X	c.2374C>T	p.(Arg792*)	I	тяжелый	патогенный	5	0,07%
64	S1455X	c.4364C>G	p.(Ser1455*)	неизвестно	неизвестно	различные клинические варианты	5	0,07%
65	1717-1G->A	c.1585-1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	4	0,05%
66	1811+1,6kbA>G	c.1679+1634A>G	No protein name	V	мягкий	патогенный	4	0,05%
67	3272-26A->G	c.3140-26A>G	No protein name	V	мягкий	патогенный	4	0,05%
68	4382delA	c.4251delA	p.(Glu1418Argfs*14)	VI	мягкий	патогенный	4	0,05%
69	4428insGA	c.4296_4297insGA (c.4300_4301dupGA)	p.(Ser1435Glyfs*14)	I	мягкий	патогенный	4	0,05%
70	c.3815_3816insTTG	c.3815_3816insTTG	p.(Val1272-Ser1273insTrp)	неизвестно	тяжелый	не описан	4	0,05%
71	p.Pro205Thr	c.613C>A	p.(Pro205Thr)	неизвестно	мягкий	не описан	4	0,05%
72	R347H	c.1040G>A	p.(Arg347His)	IV	мягкий	патогенный	4	0,05%
73	Y84X	c.252T>A	p.(Tyr84*)	I	тяжелый	не описан	4	0,05%
74	1259insA	c.1127_1128insA	p.(Gln378Alafs*4)	I	тяжелый	патогенный	3	0,04%
75	1716+1G->A	c.1584+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	3	0,04%
76	185+1G->T	c.53+1G>T	No protein name	I	тяжелый	патогенный	3	0,04%
77	2043delG	c.1911delG	p.(Gln637Hisfs*26)	I	тяжелый	патогенный	3	0,04%
78	3130delA	c.2998delA	p.(Ile1000Leufs*2)	I	тяжелый	патогенный	3	0,04%
79	365-366insT	c.233dup	p.(Trp79Leufs*32)	неизвестно	тяжелый	патогенный	3	0,04%
80	4374+1G>A	c.4242+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	3	0,04%
81	CFTRdele4-11(4-10*)	c.(273+1_274-1)(1679+1_1680-1)del	No protein name	VII	тяжелый	патогенный	3	0,04%
82	D579Y	c.1735G>T	p.(Asp579Tyr)	неизвестно	тяжелый	не описан	3	0,04%
83	G480S	c.1438G>A	p.(Gly480Ser)	неизвестно	неизвестно	не описан	3	0,04%
84	G509R	c.1525G>C	p.(Gly509Arg)	неизвестно	мягкий	не описан	3	0,04%
85	G551D	c.1652G>A	p.(Gly551Asp)	III	тяжелый	патогенный	3	0,04%
86	K710X	c.2128A>T	p.(Lys710*)	I	тяжелый	патогенный	3	0,04%
87	p.Leu581X	c.1742T>G	p.(Leu581*)	I	тяжелый	не описан	3	0,04%
88	P205S	c.613C>T	p.(Pro205Ser)	неизвестно	мягкий	патогенный	3	0,04%
89	Q39X	c.115C>T	p.(Gln39*)	I	тяжелый	патогенный	3	0,04%
90	Q98R	c.293A>G	p.(Gln98Arg)	неизвестно	мягкий	патогенный	3	0,04%
91	R668C	c.2002C>T	p.(Arg668Cys)	V	мягкий	не патогенный	3	0,04%
92	R75X	c.223C>T	p.(Arg75*)	I	тяжелый	патогенный	3	0,04%
93	S434X	c.1301C>G	p.Ser434X	неизвестно	неизвестно	патогенный	3	0,04%
94	T1036N	c.3107C>A	p.(Thr1036Asn)	неизвестно	мягкий	патогенный	3	0,04%
95	W79X	c.236G>A	p.(Trp79*)	I	тяжелый	патогенный	3	0,04%

Приложения

№	Традиционное название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Класс	Фенотип	Клиническая значимость по базе CFTR2	n	%
96	Y1032C	c.3095A>G	p.(Tyr1032Cys)	неизвестно	мягкий	различные клинические варианты	3	0,04%
97	1525-1G>A	c.1393-1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	2	0,03%
98	306delTAGA	c.174_177del	p.(Asp58Glufs*32)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03%
99	3120+1G>A	c.2988+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	2	0,03%
100	3271+1G>T	c.3139+1G>T	No protein name	I	тяжелый	не описан	2	0,03%
101	5T;TG12	c.[1210-12[5];1210-34TG[12]]	No protein name	V	мягкий	различные клинические варианты	2	0,03%
102	681delC	c.550delC	p.(Leu184Phefs*5)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03%
103	711+5G>A	c.579+5G>A	No protein name	неизвестно	тяжелый	патогенный	2	0,03%
104	A141D	c.422C>A	p.(Ala141Asp)	неизвестно	мягкий	патогенный	2	0,03%
105	A455E	c.1364C>A	p.(Ala455Glu)	V	мягкий	патогенный	2	0,03%
106	c.1210-11T>G	c.1210-11T>G	No protein name	V	мягкий	различные клинические варианты	2	0,03%
107	c.1219delG	c.1219delG	p.(Glu407Asnfs*35)	I	тяжелый	не описан	2	0,03%
108	c.1243_1247del	c.1243_1247delAACAA	p.(Asn415*)	Неизвестно	Тяжелый	Не описан	2	0,03%
109	c.1608delA	c.1608delA	p.(Asp537Thrfs*3)	I	тяжелый	не описан	2	0,03%
110	c.1708_1712del	c.1708_1712delTTATT	p.(Leu570Argfs*17)	неизвестно	тяжелый	не описан	2	0,03%
111	c.2619+1G>A	c.2619+1G>A	No protein name	I	тяжелый	не описан	2	0,03%
112	c.869+2T>G	c.869+2T>G	No protein name	I	тяжелый	не описан	2	0,03%
113	CFTRdele1-11(1-10*)	c.(?-1)_(1584+1_1585-1)del	No protein name	VII	тяжелый	патогенный	2	0,03%
114	CFTRdele2-8(2-7*)	c.(53+1_54-1)_(1116+1_1117-1)del	No protein name	VII	тяжелый	не описан	2	0,03%
115	CFTRdele4-8(4-7*);dele10-11(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	2	0,03%
116	CFTRdup7-8(6b,7*)	c.(743+1_744-1)_(1116+1_1117-1)dup	No protein name	VII	тяжелый	патогенный	2	0,03%
117	D443fs	c.1329_1350delTATTAATTTCAAGATAGAAAGA	p.(Asp443Glufs*19)	I	тяжелый	не описан	2	0,03%
118	E1104X	c.3310G>T	p.(Glu1104*)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03%
119	E403D	c.1209G>C	p.(Glu403Asp)	неизвестно	тяжелый	не описан	2	0,03%
120	E831X	c.2491G>T	p.(Glu831*)	I	мягкий	патогенный	2	0,03%
121	E92X	c.274G>T	p.(Glu92*)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03%
122	G1047S	c.3139G>A	p.(Gly1047Ser)	неизвестно	мягкий	не описан	2	0,03%
123	G970D	c.2909G>A	p.(Gly970Asp)	неизвестно	неизвестно	патогенный	2	0,03%
124	I1234V	c.3700A>G	p.(Ile1234Val)	неизвестно	мягкий	патогенный	2	0,03%
125	I175V	c.523A>G	p.(Ile175Val)	неизвестно	неизвестно	не описан	2	0,03%
126	p.Asp993Ala	c.2978A>C	p.(Asp993Ala)	неизвестно	мягкий	не описан	2	0,03%
127	p.Gln1038X	c.3112C>T	p.(Gln1038*)	I	тяжелый	не описан	2	0,03%
128	p.Gly509Val	c.1526G>T	p.(Gly509Val)	неизвестно	неизвестно	не описан	2	0,03%

Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2022 год

№	Традиционное название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Класс	Фенотип	Клиническая значимость по базе CFTR2	n	%
129	p.Leu812X	c.2435T>A	p.(Leu812*)	I	тяжелый	не описан	2	0,03%
130	Q493R	c.1478A>G	p.(Gln493Arg)	неизвестно	тяжелый	не описан	2	0,03%
131	R153I	c.458G>T	p.(Arg153Ile)	неизвестно	неизвестно	не описан	2	0,03%
132	S1255P	c.3763T>C	p.(Ser1255Pro)	III	тяжелый	патогенный	2	0,03%
133	W277X	c.831G>A	p.(Trp277*)	I	тяжелый	не описан	2	0,03%
134	W361X	c.1083G>A	p.(Trp361*)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03%
135	Y1092X	c.3276C>A	p.(Tyr1092*)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03%
136	Y362X	c.1086T>A	p.(Tyr362*)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03%
137	Y569D	c.1705T>G	p.(Tyr569Asp)	III	тяжелый	патогенный	2	0,03%
138	Y569H	c.1705T>C	p.(Tyr569His)	неизвестно	мягкий	не описан	2	0,03%
139	1078delT	c.948delT	p.(Phe316Leufs*12)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
140	1660delG	c.1528delG	p.(Val510Phefs*17)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
141	1811+2T>C	c.1679+2T>C	No protein name	неизвестно	тяжелый	патогенный	1	0,01%
142	2114delT	c.1982delT	p.(Ile661Thrfs*2)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
143	2184delA	c.2052delA	p.(Lys684Asnfs*38)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
144	2185insC	c.2053_2054insC* (c.2045_2046insA)	p.(Gln685Profs*84)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
145	2221insA	c.2089dup	p.(Arg697Lysfs*33)	неизвестно	тяжелый	патогенный	1	0,01%
146	2634delT	c.2502del	p.(Phe834Leufs*10)	неизвестно	тяжелый	патогенный	1	0,01%
147	2790-2A->G	c.2658-2A>G	No protein name	V	неизвестно	патогенный	1	0,01%
148	296+1G>T	c.164+1G>T	No protein name	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
149	3121-2A>G	c.2989-2A>G	No protein name	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,01%
150	3272-11A->G	c.3140-11A>G	No protein name	V	мягкий	не описан	1	0,01%
151	3321delG	c.3189delG	p.Trp1063X	I	Тяжелый	Не описан	1	0,01%
152	3359delCT	c.3229_3230delCT	p.(Leu1077Valfs*78)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
153	3662delA	c.3530del	p.Lys1177SerfsX15	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
154	3791delC	c.3659delC	p.(Thr1220Lysfs*8)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
155	3849+5G->A	c.3717+5G>A	No protein name	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,01%
156	4005+1G>T	c.3873+1G>T	No protein name	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
157	4022insT	c.3890_3891insT	p.(Gly1298Trpfs*4)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
158	4040delA	c.3908delA	p.(Asn1303Thrfs*25)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
159	406-1G>A	c.274-1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
160	4095+1G->T	c.3963+1G>T	No protein name	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
161	-461A->G	c.-593A>G	No protein name	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01%
162	541del4	c.409_412delCTCC	p.(Leu137Tyrfs*15)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
163	5T	c.1210-12[5]	No protein name	V	мягкий	различные клинические варианты	1	0,01%
164	624delT	c.494delT	p.(Leu165*)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%

Приложения

№	Традиционное название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Класс	Фенотип	Клиническая значимость по базе CFTR2	n	%
165	663insT	c.531dup	p.Gly178TrpfsX5	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
166	711+3A>G	c.579+3A>G	No protein name	неизвестно	мягкий	патогенный	1	0,01%
167	-741T->G	c.-812T>G	No protein name	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
168	840insT	c.708dupT	p.Gln237SerfsX21	неизвестно	тяжелый	патогенный	1	0,01%
169	982delA	c.850del	p.Met284X	неизвестно	тяжелый	патогенный	1	0,01%
170	A1256P	c.3766G>C	p.(Ala1256Pro)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01%
171	c.1017del	c.1017delC	p.(Ile340Serfs*29)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
172	c.1279del	c.1279delA	p.(Ser427AlafsX16)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
173	c.1580dupA	c.1580dupA	p.(Glu528Argfs*40)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
174	c.1584+18672A>G	c.1584+18672A>G	No protein name	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01%
175	c.164+12T>C	c.164+12T>C	No protein name	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01%
176	c.1680-1G>C	c.1680-1G>C	No protein name	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
177	c.1761del	c.1761del	p.(Phe587Leufs*8)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
178	c.2312delA	c.2312delA	p.Asn771ThrfsX2	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
179	c.2493delG	c.2493delG	p.(Glu831Aspfs*13)	I	Тяжелый	Не описан	1	0,01%
180	c.2617G>T	c.2617G>T	p.(Glu873*)	Неизвестно	Тяжелый	Не описан	1	0,01%
181	c.264_268del	c.264_268delATATT	p.(Leu88Phefs*21)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
182	c.3139+1G>C	c.3139+1G>C	No protein name	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01%
183	c.324delC	c.324delC	p.(Tyr109Metfs*15)	I	Тяжелый	Не описан	1	0,01%
184	c.3325delA	c.3325delA	p.(Ile1109Serfs*12)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
185	c.3380_3383del	c.3380_3383delGAAG	p.(Gly1127Glufs*6)	I	Тяжелый	Не описан	1	0,01%
186	c.353delC	c.353delC	p.(Ser118Leufs*6)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
187	c.3615_3625del	c.3615_3625del	p.Ser1206AsnfsX55	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
188	c.3717+1219C>A	c.3717+1219C>A	No protein name	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01%
189	c.3794G>T	c.3794G>T	p.(Gly1265Val)	Неизвестно	Неизвестно	Не описан	1	0,01%
190	c.37dupT	c.37dupT	p.(Ser13fs)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
191	c.3873+4485A>T	c.3873+4485A>T	No protein name	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01%
192	c.3893delG	c.3893delG	p.(Gly1298Glufs*30)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
193	c.3927_3938del	c.3927_3938delGTGGAGTGATCA	p.(Trp1310_Gln1313del)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
194	c.3983T>A	c.3983T>A	p.(Ile1328Lys)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01%
195	c.4078delG	c.4078delG	p.(Val1360Phefs*20)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
196	c.4094_4098delins	c.4094_4098delinsGATGAACCTCAG	p.(Lys1365Argfs*2)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
197	c.4094delA	c.4094delA	p.(Lys1365Argfs*15)	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,01%
198	c.527delG	c.527delG	p.(Ser176Thrfs*25)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
199	c.583delC	c.583delC	p.(Ala196Hisfs*19)	I	Тяжелый	Не описан	1	0,01%
200	c.71_72delTGinsA	c.71_72delinsA	p.(Leu24*)	I	Тяжелый	Не описан	1	0,01%
201	c.743+2T>A	c.743+2T>A	No protein name	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%

Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2022 год

№	Традиционное название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Класс	Фенотип	Клиническая значимость по базе CFTR2	n	%
202	C590Y	c.1769G>A	p.(Cys590Tyr)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01%
203	CFTRdele12,13(11-12*)	c.(1679-1_1680+1)_ (2490+1_2491-1)	No protein name	VII	тяжелый	не описан	1	0,01%
204	CFTRdele16-17b	c.(2908+1_2909- 1)(3367+1_3368-1)del	No protein name	VII	Тяжелый	Патогенный	1	0,01%
205	CFTRdele19-20(17*)	c.(2988+1_2989- 1)(3367+1_3368-1)del	No protein name	VII	Тяжелый	Патогенный	1	0,01%
206	CFTRdele19- 21(17a-18*)	c.(2988+1_2989- 1)(3468+1_3469-1)del	No protein name	VII	Тяжелый	Патогенный	1	0,01%
207	CFTRdele2(2*)	c.(53+1_54-1)(164+1_165-1)del	No protein name	VII	тяжелый	патогенный	1	0,01%
208	CFTRdele23	c.(?_3718-1)(3873+1_?)del	No protein name	VII	Тяжелый	Не описан	1	0,01%
209	CFTRdele8(7*)	c.(868+1_870-1)(1116+1_1117- 1)del	No protein name	VII	тяжелый	патогенный	1	0,01%
210	CFTRdele8-9(7-8*)	c.(1116+1_1117- 1)(1209+1_1210-1)	No protein name	VII	тяжелый	не описан	1	0,01%
211	CFTRdele9(8*)	c.(1116+1_1117- 1)(1209+1_1210-1)del	No protein name	VII	Тяжелый	Не описан	1	0,01%
212	D572N	c.1714G>A	p.(Asp572Asn)	Неизвестно	Тяжелый	Не описан	1	0,01%
213	E819X	c.2455G>T	p.(Glu819*)	Неизвестно	Тяжелый	Не описан	1	0,01%
214	F1052V	c.3154T>G	p.(Phe1052Val)	неизвестно	неизвестно	различные клинические варианты	1	0,01%
215	F1286S	c.3857T>C	p.(Phe1205Ser)	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01%
216	F508del;I1027T	c.[1521_1523delCTT;3080T>C]	p.[Phe508del;Ile1027Thr]	II	тяжелый	патогенный	1	0,01%
217	G1249E	c.3746G>A	p.(Gly1249Glu)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01%
218	G178R	c.532G>A	p.(Gly178Arg)	III	тяжелый	патогенный	1	0,01%
219	G27X	c.79G>T	p.(Gly27*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
220	G314R	c.940G>C	p.(Gly314Arg)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
221	G461E	c.1382G>A	p.(Gly461Glu)	Неизвестно	Мягкий	Патогенный	1	0,01%
222	G509D	c.1526G>A	p.(Gly509Asp)	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01%
223	I506T	c.1517T>C	p.(Ile506Thr)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
224	IVS11-1G->C	c.1680-1G>C	No protein name	неизвестно	тяжелый	патогенный	1	0,01%
225	K598ins	c.1795_1796insAAA	p.(Lys598dup)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
226	K598X	c.1792A>T	p.(Lys598*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
227	L1093P	c.3278T>C	p.(Leu1093Pro)	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01%
228	L159S	c.476T>C	p.(Leu159Ser)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
229	L218X	c.653T>A	p.(Leu218*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
230	L233F	c.697C>T	p.(Leu233Phe)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01%
231	L568F	c.1704G>T	p.(Leu568Phe)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01%
232	L927P	c.2780T>C	p.(Leu927Pro)	неизвестно	тяжелый	патогенный	1	0,01%
233	p.Asn505His	c.1513A>C	p.(Asn505His)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
234	p.Glu1433Gly	c.4298A>G	p.Glu1433Gly	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01%
235	p.Glu402X	c.1204G>T	p.(Glu402*)	I	тяжелый	не описан	1	0,01%
236	p.Glu92Ala	c.275A>C	p.(Glu92Ala)	неизвестно	тяжелый	патогенный	1	0,01%

Приложения

№	Традиционное название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Класс	Фенотип	Клиническая значимость по базе CFTR2	n	%
237	p.Phe1078Ile	c.3232T>A	p.(Phe1078Ile)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01%
238	P5L	c.14C>T	p.(Pro5Leu)	неизвестно	неизвестно	различные клинические варианты	1	0,01%
239	Q1291R	c.3872A>G	p.(Gln1291Arg)	неизвестно	неизвестно	различные клинические варианты	1	0,01%
240	Q1412X	c.4234C>T	p.(Gln1412*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
241	Q1476X	c.4426C>T	p.(Gln1476*)	неизвестно	мягкий	различные клинические варианты	1	0,01%
242	Q359K;T360K	c.[1075C>A;1079C>A]	p.[Gln359Lys;Thr360Lys]	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,01%
243	Q372X	c.1114C>T	p.Gln372X	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
244	Q378X	c.1132C>T	p.(Gln378*)	Неизвестно	тяжелый	Не описан	1	0,01%
245	R1066H	c.3197G>A	p.(Arg1066His)	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,01%
246	R1070W	c.3208C>T	p.(Arg1070Trp)	IV	мягкий	различные клинические варианты	1	0,01%
247	R1102X	c.3304A>T	p.(Arg1102*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
248	R347L	c.1040G>T	p.(Arg347Leu)	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01%
249	R709X	c.2125C>T	p.(Arg709*)	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,01%
250	R764X	c.2290C>T	p.(Arg764*)	неизвестно	тяжелый	патогенный	1	0,01%
251	R851X	c.2551C>T	p.(Arg851*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
252	S182R	c.544A>C	p.(Ser182Arg)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01%
253	S549N	c.1646G>A	p.(Ser549Asn)	III	тяжелый	патогенный	1	0,01%
254	T501A	c.1501A>G	p.(Thr501Ala)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,01%
255	T604I	c.1811C>T	p.(Thr604Ile)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,01%
256	TG13T5	c.1210-33_1210-6GT[13]T[4]	No protein name	V	мягкий	различные клинические варианты	1	0,01%
257	V392G	c.1175T>G	p.(Val392Gly)	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,01%
258	W1063X	c.3189G>A	p.(Trp1063*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
259	W19G	c.55T>G	p.(Trp19Gly)	Неизвестно	Мягкий	Не описан	1	0,01%
260	W202L	c.605G>T	p.Trp202Leu	Неизвестно	Неизвестно	Не описан	1	0,01%
261	W401X	c.1202G>A or c.1203G>A*	p.(Trp401*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
262	W57G	c.169T>G	p.(Trp57Gly)	неизвестно	тяжелый	патогенный	1	0,01%
263	W882X	c.2645G>A	p.(Trp882*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,01%
264	Y569C	c.1706A>G	p.(Tyr569Cys)	неизвестно	неизвестно	патогенный	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.; 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>
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 N.I., Mercier B., Ginter E.K., Petrova N.V., Audrezet M.P., 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 больных муковисцидозом Альманах клинической медицины. 2019; 47 (1): 38–46. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-004
7. Кондратьева Е. И., Мельяновская Ю. Л., Петрова Н. В., Зинченко Р. А., Куцев С. И. Клинико-генетическая характеристика больных 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>
8. Romey M.C., 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
9. Петрова Н.В., Кондратьева Е.И., Поляков А.В., Ивашенко Т.Э., Павлов А.Е., Зинченко Р.А., Гинтер Е.К., Одиноква О.Н., Назаренко Л.П. Капранов Н.И., Амелина Е.Л., Старинова М.А., Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратенко О.В. Бойченко Е.А., Козлов А.В., Бойцова Е.В., Гембицкая Т.Е., Москвина Д.М., Степаненко Т.А., Филиппова Т.А., Коновалова Л.Е., Махмутова В.Р., Орлов А.В., Пашкевич А.А., Никитина М.И., Ковалев В.Н., Игнатъева М.Н., Ушатская О.А., Борисенко Т.С., Антипова Л.А., Пономарева Н.Д., Шуляк И.П., Новикова О.Б., Алимова И.Л., Водовозова Э.В., Леденева Л.Н., Енина Е.А., Пономарева Т.А., Оганесян И.С., Канукова Н.А., Алексанян М.Э., Закурнаева Е.В., Филимонова М.Н., Смирнова И.И., Мухачева В.В., Калинина Ю.Э., Булатова И.А., Трясыца Н.В., Симанова Т.В., Осипова Е.В., Стародубцева О.И., Муралева Н.П., Кочергина Т.А., Гоголева Е.В., Губарева Т.А., Козлова Е.А., Сикора Н.В., Молчанова О.В., Сацук Н.А., Ревель-Муроз Н.П., Каримова И.П., Голубцова О.И., Павлов П.И., Ашерова И.К., Зильбер И.Е. Особенности спектра патогенных генетических вариантов гена CFTR у больных муковисцидозом из Российской Федерации. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(2):47-59. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-47-59
10. Claustres M., Thèze C., des Georges M., Baux D., Girodon E., Bienvenu T., Audrezet M.P., Dugueperoux I., Férec C., Lalau G., Pagin A., Kitzis A., Thoreau V., Gaston V., Bieth E., Malinge M.C., Reboul M.P., 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.
11. Melyanoskaya, Y. et al. P007 Experience of using intestinal current measurement (ICM) in Russia. *Journal of Cystic Fibrosis*, Volume 22, S65 - S66

12. 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>
13. 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 больных муковисцидозом. Пульмонология. 2021;31(2):148-158. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-148-158>
14. Кондратьева Е.И., Кондакова Ю.А., Назаренко Л.П., Красовский С.А., Сафонова Т.И., Павлинова Е.Б., Черняк А.В., Пинегина Ю.С., Киршина И.А. Клинико-эпидемиологические характеристики больных 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>
15. Petrova, N. et al. P016 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
16. Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Vasilyeva T.A., Kondratyeva E.I., Zhekaite E.K., Voronkova A.Y., Sherman V.D., Galkina V.A., Ginter E.K., Kutsev S.I., Marakhonov A.V., Zinchenko R.A. Analysis of CFTR Mutation Spectrum in Ethnic Russian Cystic Fibrosis Patients. *Genes (Basel)*. 2020 May 15;11(5):554. doi: 10.3390/genes11050554
17. 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
18. 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>
19. 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
20. Berger A.L., Ikuma M., Hunt J.F., Thomas P.J., Welsh M.J. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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/rcmb.2012-0371OC
25. 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>
26. 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

27. 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>
28. Кондратьева Е.И., Петрова Н.В., Воронкова А.Ю., Красовский С.А., Амелина Е.Л., Алян 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 больных муковисцидозом. Медицинская генетика. 2020;19(2):28-34. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.02.28-34>
29. Chen J.H., Cai Z., Sheppard D.N. 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.
30. 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
31. Nasr S.Z., Strong T.V., Mansoura M.K., Dawson D.C., Collins F.S. 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.
32. Alonso M.J., 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
33. Ülgenalp A., et al. 2009. Three Novel Mutations in Turkish Children with Cystic Fibrosis: Case Report. *TURKIYE KLINIKLERI TIP BILIMLERI DERGISI* , vol.29, no.6 , 1754-1758.
34. 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

ISBN 978-5-98803-463-6



9 785988 034636

Подписано в печать 13.09.2024 года.

Формат 60x90/8. Гарнитура Newton. Печать офсетная.

Бумага мелованная. Печ. л. 8,5. Тираж 150 экз.

Заказ 5340.

Издательский Дом «МЕДПРАКТИКА-М», г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Перово, Мартеновская ул., д. 5, помещ. I, ком. 8, офис 6А.

Тел. (985)413-23-38, E-mail: id@medpractika.ru, www.medpractika.ru

Отпечатано в типографии «ТДДС-Столица-8»

111024, г. Москва, шоссе Энтузиастов, дом 11А, корп. 1

Тел. (495) 363-48-84

www.capitalpress.ru