

МУКОВИСЦИДОЗ

Регистр больных муковисцидозом
в Российской Федерации. 2018 год.



Общероссийская общественная организация
«Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом»
и Российское респираторное общество



Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации

2018 год

Проект Общероссийской общественной организации
«Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом»
и Российского респираторного общества

УДК 616.24
ББК Р419.9М
Р 326

Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год.

Б 792 Под редакцией Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой, А.Ю. Воронковой.
– М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2020, 68 с.
ISBN 978-5-98803-432-2

Проект Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации одобрен Комитетом по Этике ФГБНУ «МГНЦ» 20 декабря 2012 года (председатель Этического комитета – проф. Л.Ф.Курило).

На фотографии, на обложке регистра – ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», который является ведущим научным центром в области медицинской генетики и генетики человека в РФ. В 2019 году центр отметил свой 50-летний юбилей.

Целью и предметом деятельности ФГБНУ «МГНЦ» является проведение фундаментальных, поисковых и прикладных (в том числе клинических) научных исследований, направленных на получение новых знаний в области медицинской генетики; оказание первичной медико-санитарной специализированной помощи населению, подготовка высококвалифицированных научных и медицинских кадров. Основные направления научной работы ФГБНУ «МГНЦ» – это фундаментальные научные исследования по генетике человека и медицинской генетике, включая такие проблемы, как структурно-функциональный анализ генома человека на молекулярном, биохимическом, клеточном и организменном уровнях; распространение, этиология и патогенез наследственных болезней, их диагностика, профилактика и лечение.

Тридцать лет ФГБНУ «МГНЦ» занимается проблемой изучения муковисцидоза от эпидемиологии, генетики, разработки новых методов диагностики, профилактики, лечения муковисцидоза до функциональной геномики, редактирования гена *CFTR*, изучения работы *CFTR* канала, персонализированного подбора таргетной терапии с применением кишечных органоидов, фармакогенетики антимикробной и иной терапии, изучения механизмов хронического воспаления и его терапии.

Высококвалифицированные врачи-генетики и врачи различных специальностей ФГБНУ «МГНЦ» осуществляют клиническую диагностику наследственных болезней и проводят медико-генетическое консультирование для определения прогноза потомства. Лабораторные подразделения оснащены современным диагностическим оборудованием, позволяющим проводить различные виды анализов для диагностики наследственных заболеваний, как муковисцидоз, в том числе с использованием секвенирования нового поколения.

Разработка вопросов улучшения организации медико-генетической помощи при наследственных заболеваниях, в том числе при муковисцидозе, остается приоритетным в работе центра.

© Е.Л. Амелина, Н.Ю. Каширская, Е.И. Кондратьева, С.А. Красовский,
М.А. Старинова, А.Ю. Воронкова, 2020
© Оформление: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2020

ISBN 978-5-98803-432-2

Содержание

Приветственное слово	4
Оргкомитет Проекта Регистр больных муковисцидозом РФ	6
Участники, впервые присоединившиеся к Проекту «Регистр больных муковисцидозом РФ» за 2018 г..	7
Общий список участников, заполняющих данные для «Регистра больных муковисцидозом Российской Федерации» за 2018 г.	7
Регистр больных муковисцидозом в России за 2018 г.....	10
Общая информация.....	10
Возрастная и половая структура больных муковисцидозом	15
Диагностика муковисцидоза	16
Диагностика в 2018 году.....	18
Потовый тест.....	18
Генетика	21
Микробиология.....	30
Респираторная функция.....	35
Нутритивный статус.....	37
Нутритивный статус и респираторная функция	41
Осложнения заболевания в текущем году	42
Лечение	47
Трансплантация	55
Выживаемость	55
Заключение.....	55
Список рекомендуемой литературы.....	56
Условные обозначения	56
Партнеры и спонсоры.....	57
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	58
Перечень данных Российского регистра больных муковисцидозом	58
Критерии включения пациентов в Российский регистр больных муковисцидозом.....	61
Дополнительные объяснения по внесению показателей в Российский регистр	61
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	63
Характеристика вариантов нуклеотидной последовательности гена <i>CFTR</i> у пациентов с муковисцидозом РФ в 2018 г.	63



Воронкова Анна Юрьевна

к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова», одна из первых врачей, стоявших у истоков оказания медицинской помощи пациентам с муковисцидозом в РФ

Уважаемые коллеги!

Если вы читаете это приветственное слово — значит вышел в свет очередной, уже 8-ой выпуск, Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации, и значит мы с Вами продолжаем помогать больным муковисцидозом.

Регистр выпускается с 2011 года. Эти 8 лет позволили понять, что Регистр востребован, необходим, и мы на верном пути. За этот период мы с Вами уже привыкли к его ежегодному выходу и ждем очередного выпуска с нетерпением и волнением, ведь это зеркало нашей с Вами работы, наших успехов и разочарований, наших побед и неудач. За каждой цифрой в таблице, точкой в гистограмме, миллиметром в графике, цветом в диаграмме стоят наши пациенты, их показатели здоровья, их микрофлора дыхательного тракта, их обострения и ремиссии, их граммы и сантиметры, их проценты и перцентили, их страдания и радости...

За период с 2011 по 2018 года проведена огромная работа по совершенствованию формата Регистра, увеличению числа привлеченных регионов, увеличению объема вносимых данных и объема первичных показателей для максимального приближения к европейским стандартам.

В этом огромная заслуга всей команды неравнодушных энтузиастов — от неутомимого оргкомитета до вновь прибывших участников Регистра. Отрадно видеть новые имена в авторах Регистра, очень рады, что с нами теперь коллеги из Иваново и терапевты из Ростова-на-Дону! Вызывает сожаление, что некоторые регионы в этом году не приняли участие в регистре. Это наша общая забота — сделать так, чтобы число регионов включенных в регистр только увеличивалось, надо стремиться к полному охвату Регистром всех пациентов с муковисцидозом РФ.

В регистр 2018 года внесены данные о пациентах 81 региона, общее число больных составляет 3142. В текущем году диагноз был снят 14 пациентам. Из года в год растет число взрослых больных — в некоторых регионах оно составляет более 40%, что является очень хорошим показателем нашей с вами работы и отражает особенности мутаций гена *CFTR* в регионах. Растет число пациентов, которым диагноз поставлен в старшем возрасте — после 18 лет заболевание диагностировалось в 2018 году у 3,3% от общего числа больных и у 13,1% от числа взрослых, максимальный возраст установления диагноза в этом году — 44,3 года. Настороженность и знания терапевтов, гастроэнтерологов, ЛОР-врачей позволяет больному все-таки «добраться» до диагноза и получить специализированную помощь и терапию.

В данном году целенаправленная работа сотрудников ФГБНУ «МГНЦ», генетиков в регионах привела к повышению процента охвата генетическим исследованием больных в РФ до 94,3% пациентов. Ни одного генетического варианта не удалось выявить у 3,7% больных. Эти пациенты являются особой заботой нашего сообщества. Необходимо сделать все возможное для идентификации патогенных вариантов гена *CFTR* и верификации диагноза у этой группы больных. Для этого у нас есть все необходимое, вплоть до самых современных молекулярно-генетических методов и методов определения функции хлорных каналов. В этом году в регистр внесены результаты проведения новейших методов исследования, таких как тест измерения разности кишечных потенциалов, который полностью освоен в научно-клиническом отделе муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ».

Регистр дает возможность сопоставлять и анализировать вносимые данные, которые взаимосвязаны между собой, и выявлять проблемы и возможные пути их решения. Так, при сопоставлении данных о количестве пациентов с первичным высеvom, хронической или рецидивирующей инфекцией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* и данных применения ингаляционной противосинегнойной терапии в том или ином регионе, приходит понимание проблем обеспечения пациентов ингаляционными антибактериальными препаратами для достижения эрадикации.

При анализе распространенности значимых микроорганизмов для прогноза течения болезни можно делать выводы о неблагополучии, в связи с отсутствием мер по разобщению потоков пациентов с различной микрофлорой, при организации медицинской помощи пациентам в некоторых регионах. А также в связи с отсутствием изоляции, и организации особых мер предосторожности при работе с особо опасной микрофлорой. В 2018 году, по сравнению с 2017 годом, вырос процент инфицированных *Achromobacter spp* с 4,6% до 5,8%, увеличилось количество больных с высевом *Stenotrophomonas maltophilia* – с 3,5 до 4,3%. Отмечена тенденция к снижению инфицирования *Bcc* с 6,2% в 2017 году до 5,8% в 2018 году, но стало больше выделяться из культур *MRSA*. Наша задача предупредить возможное распространение грамотрицательной и антибиотикорезистентной микрофлоры среди больных и Регистр дает нам возможность увидеть проблемы.

В этом году было принято решение ввести новые показатели для более полного анализа применяемой терапии – применение маннитола, ингибиторов протонной помпы. Крайне важный новый показатель – применение антибактериальной внутривенной терапии с анализом количества дней в стационаре и на дому. Наша общая цель – стремиться к внедрению и совершенствованию стационарозамещающих технологий, что успешно применяется во всем мире.

Особое место занимают данные о применении таргетной терапии, хотя в РФ они наблюдаются в единичных случаях. Тем не менее, это важная веха в жизни наших пациентов. Хочется надеяться, что очень скоро придет в нашу страну возможность применять новейшее лечение, которое поможет сделать течение муковисцидоза у пациентов с муковисцидозом благоприятным. Тем не менее, в связи с этим, данные Регистра будут очень актуальны для планирования таргетной терапии CFTR модуляторами, которая давно внедряется во всем мире. Сейчас в арсенале специалистов по муковисцидозу имеется уже 4 препарата, применение которых может помочь более чем 90% пациентов. Несомненно, данные нашего регистра позволят органам государственного здравоохранения оценить потребности в таргетной терапии у пациентов РФ, планировать эту помощь на федеральном уровне.

Регистр целиком и полностью соответствует стандартам Европейского регистра больных муковисцидозом и данные пациентов российского регистра ежегодно представлены в Регистре Европейского сообщества. Благодаря этому мы имеем возможность сравнивать и сопоставлять российские и европейские данные, показатели российского регистра влияют на общие показатели в Европе, особенно в части анализа генетических вариантов гена *CFTR*, микробиологических показателей.

Хочется отметить, что анализ регистра и сопоставление данных позволяет видеть порой их несоответствие друг другу в регионах страны, ставит перед нами задачу более вдумчивого и качественного подхода к заполнению регистра, унифицированию вводимых вариантов показателей.

Развитие нашего Регистра связано с возможностью и необходимостью внедрения на территории РФ электронной версии Европейского Регистра больных муковисцидозом. К этому есть все предпосылки – в октябре 2018 года в г. Минске (Беларусь) состоялась научно-практическая конференция «Введение в Европейский регистр муковисцидоза», где все члены оргкомитета Регистра по муковисцидозу РФ прошли обучение по заполнению электронной версии европейского регистра ECFSTracker. Электронная версия заполнения регистра позволяет использовать ее как выписку после приема пациентов, содержит большой объем информации, экономит время заполнения регистра и позволяет избежать ошибок при введении показателей, унифицирует данные, облегчая их обработку.

Выражаю глубокую благодарность всем участникам регистра – неравнодушным, ответственным энтузиастам, которые «не опускают руки», несмотря ни на что. Без Вас не было бы возможности радоваться очередному изданию.

*С восхищением, уважением и признательностью,
Ваша А.Ю. Воронкова*



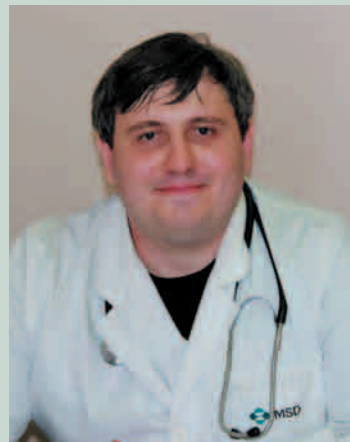
**Каширская Наталия Юрьевна
(рабочий руководитель Проекта)**

д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, член рабочих групп экспертов по неонатальному скринингу, стандартам терапии и регистру Европейского общества по муковисцидозу (ECFS); Президент Общероссийской Общественной Организации «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом»; e-mail: kashirskayanj@mail.ru



Кондратьева Елена Ивановна

д.м.н., проф., руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России (Российского центра муковисцидоза), врач-педиатр высшей категории, зав. отделением муковисцидоза ГБУЗ МО «ДКМЦМО»; член рабочей группы экспертов по диагностике Европейского общества по муковисцидозу (ECFS); e-mail: elenafpk@mail.ru



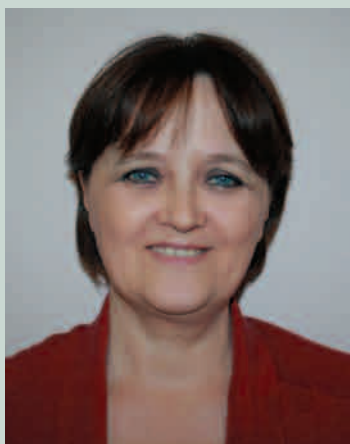
Красовский Станислав Александрович

к.м.н., ст.н.с. лаборатории муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России и научно-клинического отдела муковисцидоза «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, врач-пульмонолог ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева» ДЗМ; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru



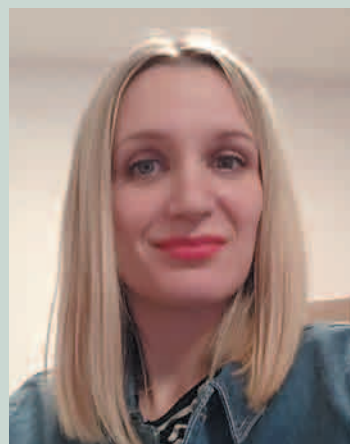
Амелина Елена Львовна

к.м.н., зав. лабораторией муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; член рабочей группы экспертов по диагностике Европейского общества по муковисцидозу (ECFS); врач-пульмонолог ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева» ДЗМ; e-mail: eamelina@mail.ru



Воронкова Анна Юрьевна

к.м.н., вед.н.с. научно-клинического отдела муковисцидоза «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, врач высшей категории, врач-педиатр отделения муковисцидоза ГБУЗ МО «ДКМЦМО»; e-mail: voronkova111@yandex.ru



**Старинова Марина Александровна
(менеджер регистра)**

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

Оргкомитет выражает благодарность за помощь в работе по регистру больных МВ в РФ 2018 года

Александр Эльберту (Dr. Alexander Elbert) – старшему директору программы регистрации пациентов, Фонд кистозного фиброза/муковисцидоза, США (Senior Director of Patient Registry Program, Cystic Fibrosis Foundation: <https://www.cff.org>).

Общий список всех участников Проекта за 2018 год

Участники, впервые присоединившиеся к Проекту «Регистр больных муковисцидозом РФ» за 2018 г.

Ивановская область	Смирнова Татьяна Леонидовна – к.м.н., врач-пульмонолог, заведующая детским отделением пульмонологии ОБУЗ «Областная детская клиническая больница», г. Иваново, внештатный аллерголог МЗ г. Иваново
Ростовская область (взрослые)	Недашкова Наталья Геннадьевна – заведующая отделением пульмонологии ГБУ РО «Областная клиническая больница №2», г. Ростов-на-Дону, главный внештатный пульмонолог МЗ Ростовской области

Общий список участников, заполняющих данные для «Регистра больных муковисцидозом Российской Федерации» за 2018 г.

Группа врачей, подготовившая раздел «Генетика»:	Петрова Ника Валентиновна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаб. генетической эпидемиологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России Мельяновская Юлия Леонидовна – н.с., научно-клинический отдел муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России Зодьбинова Айса Эдуардовна – н.с., научно-клинический отдел муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России Адян Тагуи Аветиковна – к.м.н., с.н.с. лаборатории ДНК-диагностики, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России
---	---

N	Регион	Участники
1	Алтайский край	Сероклинов Валерий Николаевич Даулетова Янина Анатольевна Петрова Дина Владимировна
2	Астраханская область	Сергиенко Диана Фикретовна
3	Брянская область	Сташкевич Татьяна Вадимовна
4	Воронежская область	Леднёва Вера Сергеевна Ульянова Людмила Владимировна Ивлева Валерия Николаевна
5	Забайкальский край	Гаймоленко Инесса Никандровна Петрова Анжелика Игоревна Потапова Наталья Леонидовна
6	Иркутская область	Бондаренко Татьяна Петровна Шинкарева Вера Михайловна
7	Кабардино-Балкарская республика	Мамбетова Анета Мухадовна Маремшаова Фатима Ауесовна
8	Кемеровская область	Протасова Татьяна Александровна
9	Краснодарский край	Брисин Виктор Юрьевич Лягуша Дарина Эдуардовна Голихина Татьяна Александровна
10	Красноярский край	Ильенкова Наталья Анатольевна Чикунев Владимир Викторович
11	Калининградская область	Петров Виктор Владимирович
12	Москва и Московская область	Воронкова Анна Юрьевна Кондратьева Елена Ивановна Жекайте Елена Кястутисовна Шерман Виктория Давидовна Горинова Юлия Викторовна Симонова Ольга Игоревна Амелина Елена Львовна

Общий список всех участников Проекта за 2018 год

N	Регион	Участники
		Красовский Станислав Александрович Горяинова Анастасия Васильевна Зоненко Оксана Григорьевна Семыкин Сергей Юрьевич Мухина Мария Алексеевна
13	Нижегородская область	Лаврова Алла Евгеньевна Ерзутова Марина Валерьевна
14	Новосибирская область	Кондакова Юлия Александровна Хасикян Инга Валерьевна Пинегина Юлия Станиславовна Гончарова Светлана Геннадьевна
15	Омская область	Корнеева Татьяна Юрьевна Сафонова Татьяна Ивановна Шевлякова Анна Александровна Павлинова Елена Борисовна
16	Оренбургская область	Рыбалкина Марина Георгиевна Скачкова Маргарита Александровна
17	Пермский край	Фурман Евгений Григорьевич Шадрин Вера Владиславовна
18	Приморский край	Васильева Татьяна Геннадьевна Воронин Сергей Владимирович Киняйкин Михаил Фёдорович
19	Республика Башкортостан	Байкова Галина Владимировна Козырева Лилия Сергеевна
20	Республика Бурятия	Очирова Наталья Иннокентьевна
21	Республика Ингушетия	Манкиева Лариса Султановна
22	Республика Коми	Лахова Елена Александровна
23	Республика Крым и Севастополь	Ивахненко Евгений Федорович Тришина Светлана Васильевна Комлев Николай Викторович
24	Республика Мордовия	Дьячкова Анна Альбертовна
25	Республика Татарстан	Пятеркина Оксана Геннадьевна Шакирова Гульназ Ринатовна
26	Республика Хакасия	Тогочакова Ольга Кирилловна
27	Ростовская область	Ягубянц Елена Тиграновна Чепурная Мария Михайловна
28	Рязанская область	Филимонова Татьяна Анатольевна Смирнова Вера Владимировна Стежкина Елена Викторовна
29	Самарская область	Васильева Елена Александровна Яковлева Вера Борисовна Борисов Алексей Валерьевич Кондратенко Ольга Владимировна Бойченко Елена Александровна Козлов Андрей Владимирович Лямин Артем Викторович
30	Санкт-Петербург и Ленинградская область	Бойцова Евгения Викторовна Гембицкая Татьяна Евгеньевна Москвина Дарья Михайловна Степаненко Татьяна Александровна Филиппова Татьяна Андреевна Коновалова Людмила Евгеньевна Махмутова Виктория Ринатовна Орлов Александр Владимирович Пашкевич Александр Анатольевич Никитина Марина Ивановна

Общий список всех участников Проекта за 2018 год

N	Регион	Участники
		Ковалев Виктор Николаевич Игнатьева Мария Николаевна Ушатская Оксана Александровна Борисенко Тарас Сергеевич Антипова Любовь Анатольевна
31	Свердловская область	Пономарева Наталья Дмитриевна Шуляк Ирина Павловна
32	Смоленская область	Новикова Ольга Борисьевна Алимова Ирина Леонидовна
33	Ставропольский край	Водовозова Элла Владимировна Енина Елена Александровна Леденева Лариса Николаевна Григорьянц Инесса Самвеловна
34	Томская область	Назаренко Людмила Павловна Равжаева Екатерина Георгиевна Одинокова Ольга Николаевна
35	Тульская область	Калинина Юлия Эриховна
36	Тюменская область	Булатова Ирина Алексеевна
37	Удмуртская республика	Симанова Татьяна Владимировна Осипова Елена Валерьевна Стародубцева Оксана Ивановна Муралёва Наталия Петровна Кочергина Татьяна Анатольевна Гоголева Елена Владимировна
38	Ульяновская область	Губарева Татьяна Александровна
39	Хабаровский край	Козлова Елена Александровна Сикора Наталья Владимировна Молчанова Ольга Викторовна
40	Ханты-Мансийский автономный округ-Югра	Сацук Наталья Анатольевна
41	Челябинская область	Ревель-Муроз Наталья Петровна Каримова Ирина Петровна
42	Чувашская республика	Голубцова Ольга Игоревна Павлов Петр Иванович
43	Ярославская область	Ашерова Ирина Карловна Зильбер Илья Ефимович

Регистр больных муковисцидозом в России за 2018 г.

Общая информация

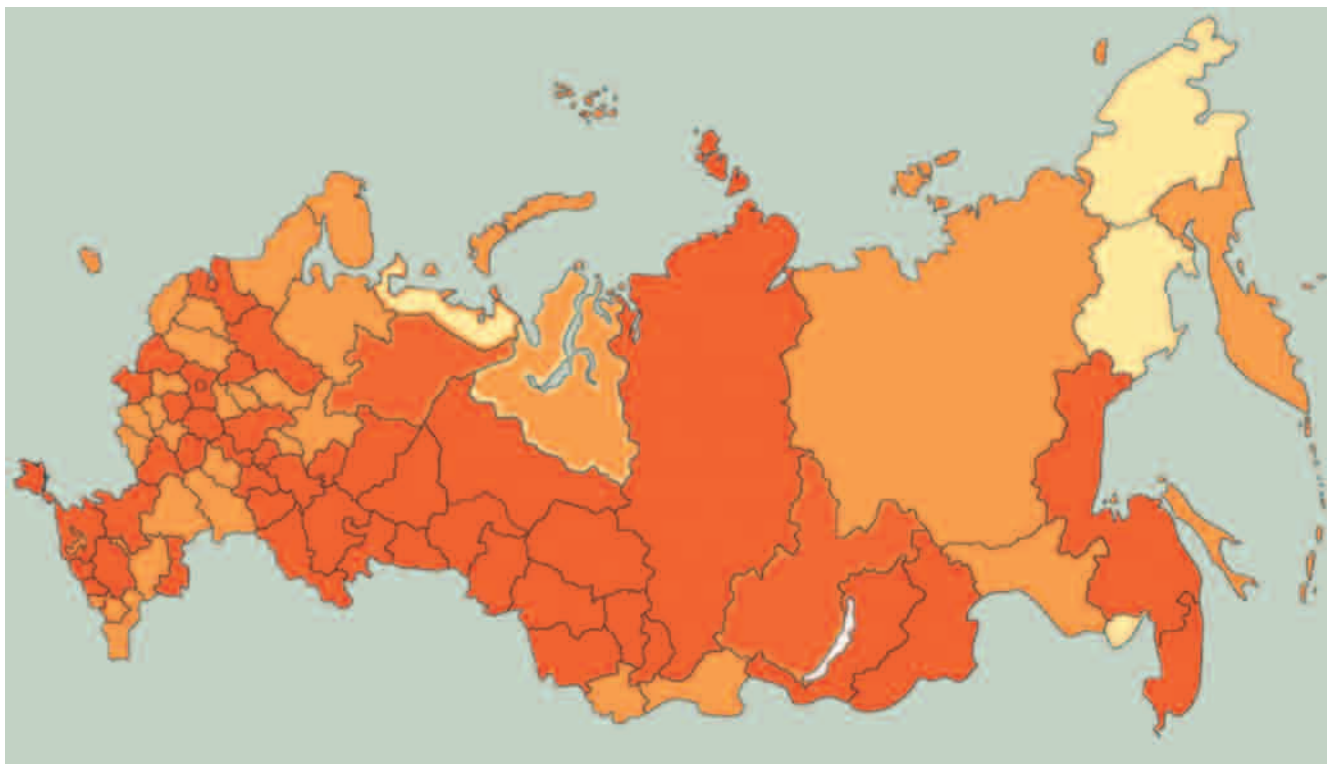


Рис. 1. Регионы, включенные в Регистр в 2018 г. Примечание: темно-оранжевым цветом показаны регионы, представившие полные данные по больным муковисцидозом (дети и взрослые), оранжевым – регионы, пациенты которых наблюдаются в других субъектах РФ, песочный цвет – данные никак не представлены

В Регистр включены данные 81 региона-субъекта Российской Федерации (рис. 1). Представлены суммирующие данные по федеральным округам. Дополнительно выделены города Москва и Санкт-Петербург, показатели по которым представлены отдельно (наряду с включением их данных в соответствующие федеральные округа).

ЦФО – Центральный федеральный округ (n=966).

СЗФО – Северо-западный федеральный округ (n=264).

ЮФО – Южный федеральный округ (n=298).

ПВФО – Приволжский федеральный округ (n=675).

УФО – Уральский федеральный округ (n=262).

СФО – Сибирский федеральный округ (n=427).

ДВФО – Дальневосточный федеральный округ (n=111).

СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ (n=139).

Регионы, не вошедшие в регистр 2018 года: Магаданская область, Еврейская автономная область, Ненецкий автономный округ, Чукотский автономный округ.

В Регистр 2018 г. были включены данные 3142 больных: 3091 живых и 51 умерших, не включены данные 18 человек, которые раньше состояли в регистре: у 14 человек диагноз был снят, 4 человека переехали на постоянное место жительства в Европейские страны.

Все население РФ на 1 января 2019 г. составляет 146780720 человек.

Расчетные данные общего числа больных муковисцидозом в России, исходя из показателей Федеральной Службы Государственной Статистики (Росстат) о численности населения Российской Федерации по муниципальным образованиям на 1 января 2019 года составляют 3645 человек. Частота муковисцидоза (1/100 тыс. населения) – 2,5.

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.

Таблица 1
Число всех пациентов в субъектах РФ, представленных в регистре

№	Субъект РФ	Федеральный округ	Абсолютное число пациентов, п	Доля взрослых, %	Доля в федеральном округе, %	Доля в общем регистре, %
1	г. Москва	ЦФО	398	35,7	41,2	12,67
2	г. Санкт-Петербург	СЗФО	150	26,7	56,8	4,77
3	Алтайский край	СФО	52	11,5	12,2	1,65
4	Амурская область	ДВФО	9	33,3	8,1	0,29
5	Архангельская область	СЗФО	4	50,0	1,5	0,13
6	Астраханская область	ЮФО	21	28,6	7,0	0,67
7	Белгородская область	ЦФО	10	30,0	1,0	0,32
8	Брянская область	ЦФО	17	11,8	1,8	0,54
9	Владимирская область	ЦФО	29	44,8	3,0	0,92
10	Волгоградская область	ЮФО	13	53,8	4,4	0,41
11	Вологодская область	СЗФО	18	5,6	6,8	0,57
12	Воронежская область	ЦФО	65	32,3	6,7	2,07
13	Забайкальский край	СФО	24	12,5	5,6	0,76
14	Ивановская область	ЦФО	20	15,0	2,1	0,64
15	Иркутская область	СФО	44	22,7	10,3	1,40
16	Кабардино-Балкарская Республика	СКФО	2	0,0	1,4	0,06
17	Калининградская область	СЗФО	23	17,4	8,7	0,73
18	Калужская область	ЦФО	26	30,8	2,7	0,83
19	Камчатский край	ДВФО	3	0,0	2,7	0,10
20	Карачаево-Черкесская Республика	СКФО	15	0,0	10,8	0,48
21	Кемеровская область	СФО	58	12,1	13,6	1,85
22	Кировская область	ПВФО	10	20,0	1,5	0,32
23	Костромская область	ЦФО	11	9,1	1,1	0,35
24	Краснодарский край	ЮФО	94	18,1	31,5	2,99
25	Красноярский край	СФО	73	6,8	17,1	2,32
26	Курганская область	УФО	2	100,0	0,8	0,06
27	Курская область	ЦФО	8	0,0	0,8	0,25
28	Ленинградская область	СЗФО	29	17,2	11,0	0,92
29	Липецкая область	ЦФО	13	15,4	1,3	0,41
30	Магаданская область	ДВФО	1	0,0	0,9	0,03
31	Московская область	ЦФО	223	26,9	23,1	7,10
32	Мурманская область	СЗФО	12	33,3	4,5	0,38
33	Нижегородская область	ПВФО	104	14,4	15,4	3,31
34	Новгородская область	СЗФО	5	0,0	1,9	0,16
35	Новосибирская область	СФО	70	24,3	16,4	2,23
36	Омская область	СФО	61	31,1	14,3	1,94
37	Оренбургская область	ПВФО	65	21,5	9,6	2,07
38	Орловская область	ЦФО	7	42,9	0,7	0,22
39	Пензенская область	ПВФО	11	27,3	1,6	0,35
40	Пермский край	ПВФО	54	25,9	8,0	1,72
41	Приморский край	ДВФО	44	25,0	39,6	1,40
42	Псковская область	СЗФО	4	25,0	1,5	0,13
43	Республика Адыгея	ЮФО	5	40,0	1,7	0,16
44	Республика Башкортостан	ПВФО	74	35,1	11,0	2,36
45	Республика Бурятия	СФО	23	17,4	5,4	0,73
46	Республика Дагестан	СКФО	9	22,2	6,5	0,29
47	Республика Ингушетия	СКФО	7	0,0	5,0	0,22
48	Республика Калмыкия	ЮФО	3	33,3	1,0	0,10
49	Республика Карелия	СЗФО	1	0,0	0,4	0,03
50	Республика Коми	СЗФО	18	16,7	6,8	0,57
51	Республика Крым	ЮФО	54	13,0	18,1	1,72
52	Республика Марий Эл	ПВФО	5	40,0	0,7	0,16
53	Республика Мордовия	ПВФО	15	33,3	2,2	0,48
54	Республика Саха (Якутия)	ДВФО	10	0,0	9,0	0,32
55	Республика Северная Осетия	СКФО	7	14,3	5,0	0,22
56	Республика Татарстан	ПВФО	118	28,0	17,5	3,76
57	Республика Тыва	СФО	1	0,0	0,2	0,03
58	Республика Удмуртия	ПВФО	21	33,3	3,1	0,67
59	Республика Хакасия	СФО	12	16,7	2,8	0,38
60	Республика Чечня	СКФО	36	5,6	25,9	1,15
61	Республика Чувашия	ПВФО	55	36,4	8,1	1,75
62	Ростовская область	ЮФО	96	24,0	32,2	3,06
63	Рязанская область	ЦФО	14	28,6	1,4	0,45

Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год

№	Субъект РФ	Федеральный округ	Абсолютное число пациентов, п	Доля взрослых, %	Доля в федеральном округе, %	Доля в общем регистре, %
64	Самарская область	ПВФО	104	25,0	15,4	3,31
65	Саратовская область	ПВФО	15	60,0	2,2	0,48
66	Сахалинская область	ДВФО	7	14,3	6,3	0,22
67	Свердловская область	УФО	93	17,2	35,5	2,96
68	Севастополь	ЮФО	12	33,3	4,0	0,38
69	Смоленская область	ЦФО	22	18,2	2,3	0,70
70	Ставропольский край	СКФО	63	22,2	45,3	2,01
71	Тамбовская область	ЦФО	9	44,4	0,9	0,29
72	Тверская область	ЦФО	17	17,6	1,8	0,54
73	Томская область	СФО	9	0,0	2,1	0,29
74	Тульская область	ЦФО	29	34,5	3,0	0,92
75	Тюменская область	УФО	41	9,8	15,6	1,30
76	Ульяновская область	ПВФО	24	25,0	3,6	0,76
77	Хабаровский край	ДВФО	37	13,5	33,3	1,18
78	Ханты-Мансийский АО – Югра	УФО	55	20,0	21,0	1,75
79	Челябинская область	УФО	60	28,3	22,9	1,91
80	ЯНАО	УФО	11	45,5	4,2	0,35
81	Ярославская область	ЦФО	48	35,4	5,0	1,53
ИТОГО:			3142	24,7		100

Динамика численности пациентов в регистре с 2011 по 2018 годы представлена на рис. 2.

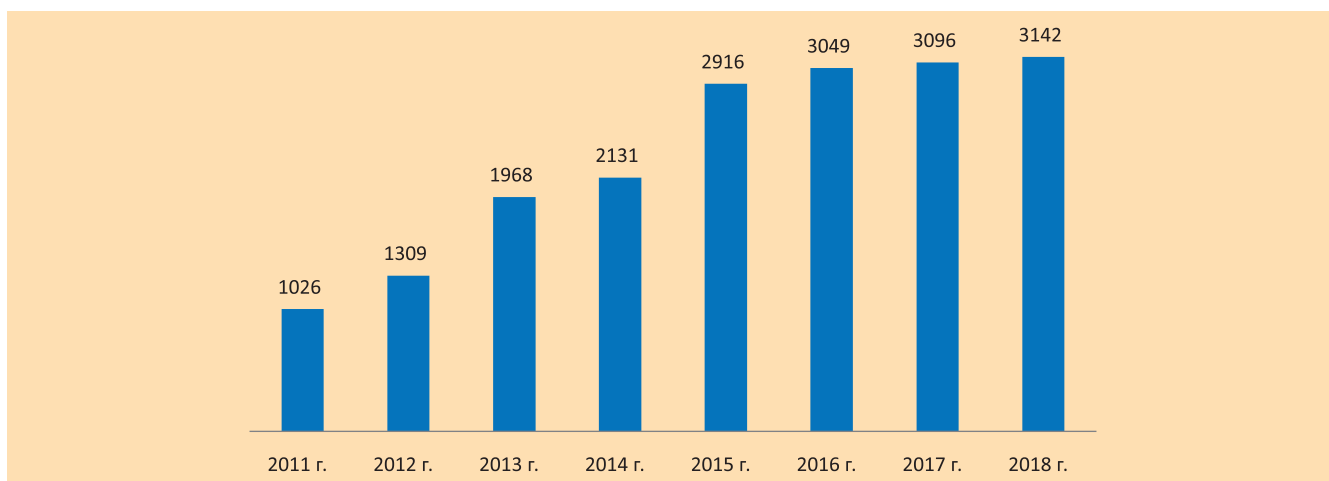


Рис. 2. Динамика численности пациентов в регистре с 2011 по 2018 годы

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

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

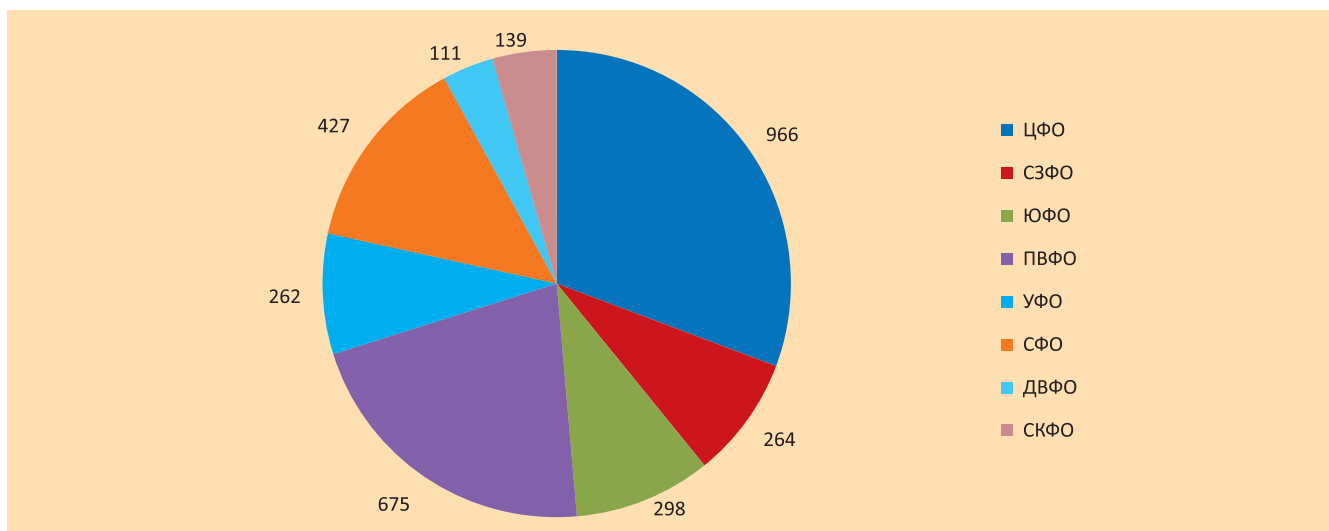


Рис. 3. Доля пациентов каждого федерального округа в общей численности пациентов РФ

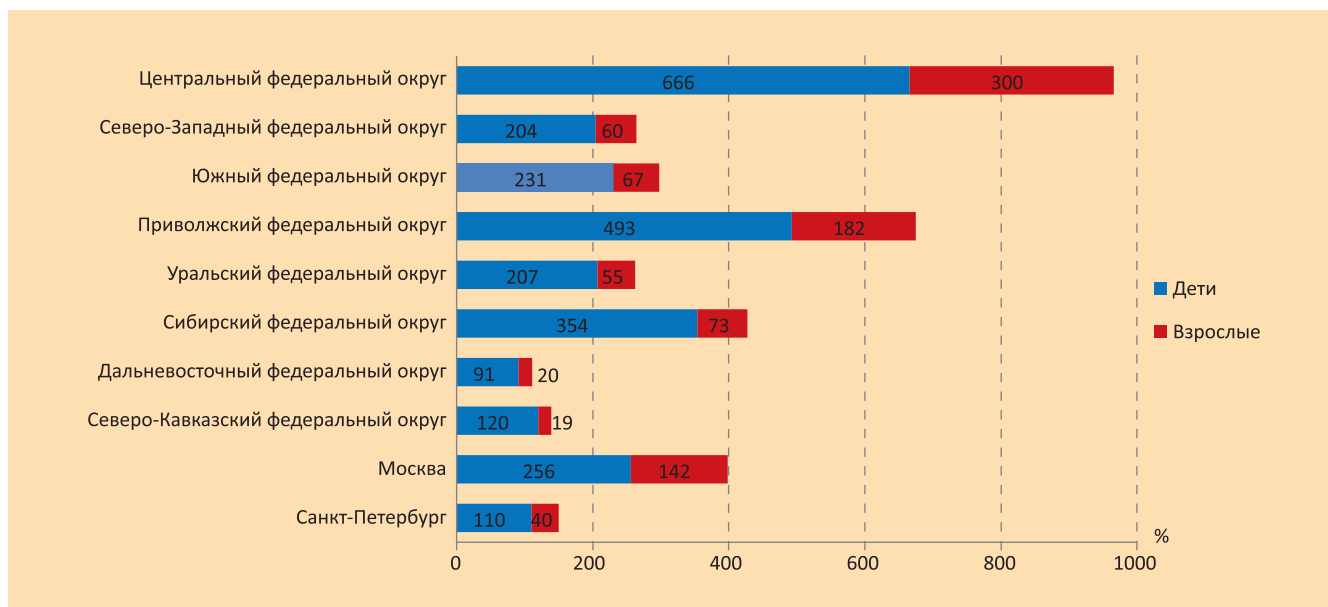


Рис. 4. Абсолютное число детей и взрослых в каждом округе

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

Таблица 2
Основные показатели, отражающие организацию помощи больным муковисцидозом и их состояние здоровья за 2011–2018 гг.

Показатель	2011 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Общее число	1026	3049	3096	3142
Статус больных				
живы, п	1011	2996	3047	3091
умерли, п	15	53	49	51
Исключены из регистра, п	–	109	13	18
Возраст, годы				
М ± SD	11,5 ± 8,9	12,2 ± 9,5	12,1 ± 9,4	12,8 ± 9,6
Me (IQR)	9,5(14,0)	9,7 (12,9)	9,7 (11,9)	10,4 (12,4)
Доля пациентов в возрасте ≥ 18 лет, %	25,0	24,3	22,3	24,7
Возраст установления диагноза, годы				
М ± SD	3,3 ± 5,5	3,1 ± 5,8	3,1 ± 6,1	3,1 ± 6,1
Me (IQR)	1,0 (4,0)	0,5 (3,1)	0,5 (2,9)	0,5 (2,9)
Мекониевый илеус				
всего, %	5,4	7,7	8,1	8,5
хирургическое пособие, %	4,8	6,6	7,0	7,4
консервативная терапия, %	0,6	1,0	1,1	1,1
в отчетном году, %	8,7	11,5	9,2	11,9
хирургическое пособие, %	8,7	10,5	7,2	10,7
консервативная терапия, %	0	1,0	2,0	1,2
Диагноз по неонатальному скринингу				
всего, %	28,8	44,7	47,8	48,2
в отчетном году, %	78,3	73,0	66,0	72,9
Генетическое исследование				
охват, %	91,8	90,4	92,4	94,3
доля выявленных генетических вариантов, %*	80,0	84,1	88,3	89,3
– два выявленных генетических вариантов, %*	69,1	73,4	80,2	82,4
– один выявленный генетический вариант, %*	21,4	20,8	16,1	14,0
– оба генетических вариантов не выявлены, %*	9,5	5,8	3,7	3,7
F508del / F508del, %*	32,1	28,3	29,6	29,7
F508del / неF508del, %*	41,2	47,2	46,4	46,7
неF508del / неF508del, %*	26,7	24,5	24,0	23,6
F508del, аллельная частота, %*	52,79	52,06	52,81	53,05
CFTRdele2,3, аллельная частота, %*	6,32	5,71	6,21	6,09
E92K, аллельная частота, %*	2,65	2,67	3,00	3,04
Микробиологическое исследование				
Staphylococcus aureus, %	58,4	58,0	57,1	58,4
MRSA, %	–	4,0	4,0	4,1

Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год

Показатель	2011 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
– хроническое инфицирование, %	32,3	31,6	32,4	33,0
– интермиттирующий высев, %	15,1	15,2	14,9	15,0
<i>Burkholderia cepacia</i> complex, %	7,0	6,0	6,2	5,8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , %	3,4	3,5	3,5	4,3
<i>Achromobacter</i> spp., %	–	4,4	4,6	5,8
НПГОФ, %	13,4	8,4	14,1	8,9
Нетуберкулезный микобактериоз, %	1,6	0,7	0,7	0,9
Респираторная функция				
ФЖЕЛ, %долж.	84,6 ± 30,1	83,3±23,5	84,5±23,1	84,6 ± 21,8
ОФВ ₁ , %долж.	74,6 ± 29,4	74,3±26,5	75,4±25,3	77,6 ± 26,1
Нутритивный статус				
медиана перцентиля ИМТ среди детей	29,0 (55,6)	26,5 (44,4)	29,5 (50,1)	29,1 (48,9)
медиана ИМТ среди взрослых	18,8 (3,9)	19,4 (3,8)	19,0 (4,2)	19,1 (3,8)
Осложнения заболевания в отчетном году				
Аллергический бронхолегочный аспергиллез, %	1,3	1,6	1,5	2,0
Сахарный диабет с применением инсулина, %	3,2	3,0	3,2	2,7
Пневмоторакс, потребовавший дренирования, %	1,5	0,6	0,6	0,5
Цирроз печени				
– с портальной гипертензией / гиперспленизмом, %	4,2	4,0	4,5	3,9
– без портальной гипертензии / гиперспленизма, %	4,3	3,2	2,3	2,2
– о наличии гипертензии неизвестно, %	0,3	0,5	0,7	0,4
Поражение печени без цирроза, %	23,2	16,9	15,9	11,9
Легочное кровотечение, %	2,6	1,7	1,5	0,9
Остеопороз (низкая костная масса), %	14,5	6,3	6,3	6,9
Полипоз верхних дыхательных путей, %	15,0	20,5	23,6	28,3
Электролитные расстройства, %	4,0	4,6	2,9	2,9
Наличие онкологического заболевания, %	0,4	0,2	0,2	0,2
Амилоидоз, %	0,2	0,1	0,1	0,1
Синдром дистальной интестинальной обструкции, %	–	–	–	1,7
Терапия в отчетном году				
Гипертонический раствор натрия хлорида, %	8,7	54,5	63,0	67,6
Антибиотики ингаляционные, %	41,3	47,6	48,5	45,9
Антибиотики внутривенные, %	70,9	62,0	56,4	38,0
Антибиотики пероральные, %	69,1	69,0	70,8	59,4
Бронходилататоры, %	63,0	57,9	53,4	49,9
Стероиды ингаляционные, %	26,8	19,9	17,2	14,9
Стероиды системные, %	8,3	5,7	4,7	3,7
Дорназа альфа, %	93,4	93,6	94,9	95,7
Азитромицин в субингибирующей дозе, %	34,7	31,3	30,1	31,9
Урсодезоксихолевая кислота, %	93,2	89,1	89,6	88,6
Панкреатические ферменты, %	94,2	92,7	93,5	92,2
Жирорастворимые витамины, %	88,1	88,5	89,6	88,9
Кинезитерапия, %	79,9	80,5	82,8	80,0
Кислородотерапия, %	6,2	5,4	4,1	4,5
Ингибиторы протонной помпы, %	–	–	–	18,8
Трансплантация за отчетный год				
– легких, п	1	7	8	9
– печени, п	0	0	0	4
– почек, п	0	0	0	1
Смерть				
Число умерших	15	53	49	51
M ± SD, годы	15,9 ± 12,7	15,9 ± 11,2	22,0 ± 9,9	22,6 ± 9,9
Me (IQR), годы	17,4 (25,0)	15,8 (17,2)	22,5 (13,0)	23,0 (14,4)
Причины смерти				
– бронхолегочная, п	13	46	41	44
– водно-электролитные расстройства, п	1	1	–	–
– причина смерти неизвестна, п	1	3	–	3
– сердечно-сосудистая недостаточность, п	–	–	–	–
– поражение печени, п	–	1	2	2
– несчастный случай, п	–	–	–	–
– связанная с трансплантацией	–	–	4	2
– острая почечная недостаточность, п	–	–	–	–
– кишечная непроходимость, п	–	1	–	–
– онкология, п	–	–	–	–
– другая, п	–	1	2	–

Примечание: в таблице данные представлены без учета «других» регионов в 2014–2013 гг. и без учета Санкт-Петербурга и Челябинской области в 2012 г.

* – доля от числа больных, которым проведено генетическое исследование.

аллельная частота генетических вариантов F508del, CFTRdele2,3, E92K представлена с учетом «других» регионов 2013–2014 гг. и Санкт-Петербурга и Челябинской области в 2012 г.

НПГОФ – непсевдомонадная грамотрицательная флора, до 2014 года включала в себя *Achromobacter* spp.

Возрастная и половая структура больных муковисцидозом

Распределение больных муковисцидозом в зависимости от возраста представлено на рис. 5. Средний возраст больных в 2018 году составил $12,8 \pm 9,6$ лет, медиана возраста – 10,4 (12,4) лет. Самый старший пациент в отчетном 2018 году наблюдался в г. Москве. Его возраст – 69,0 лет, возраст самого младшего – 0,04 лет. Доля взрослых пациентов (≥ 18 лет) – 24,7%. Среди пациентов с МВ незначительно преобладали мужчины и составили – 51,0%, женщины – 49,0%.

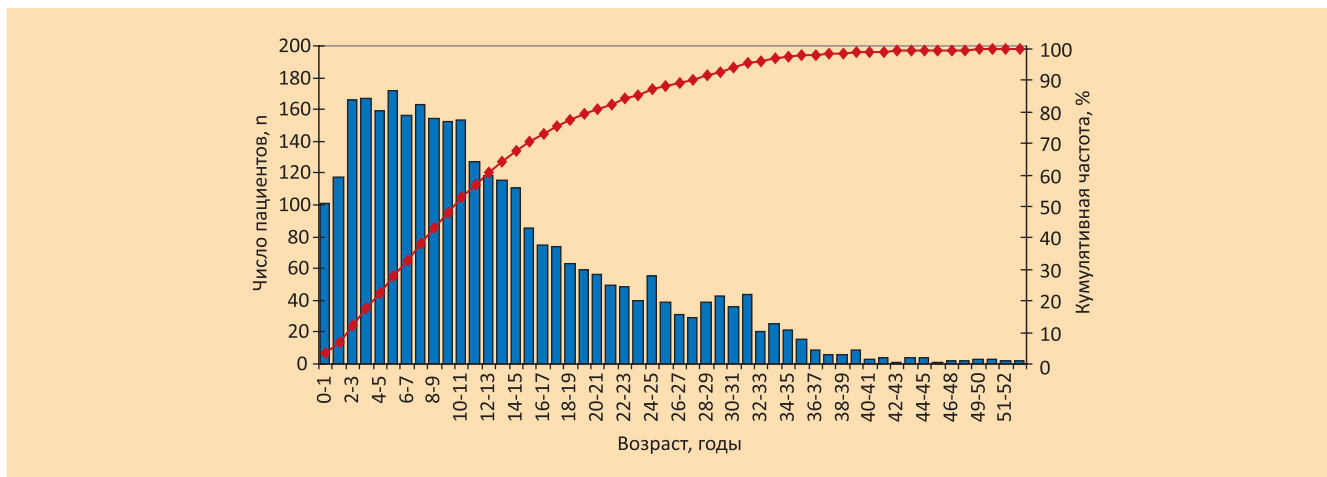


Рис. 5. Гистограмма возраста больных. Ось абсцисс – возраст, годы; ординат – число, N

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

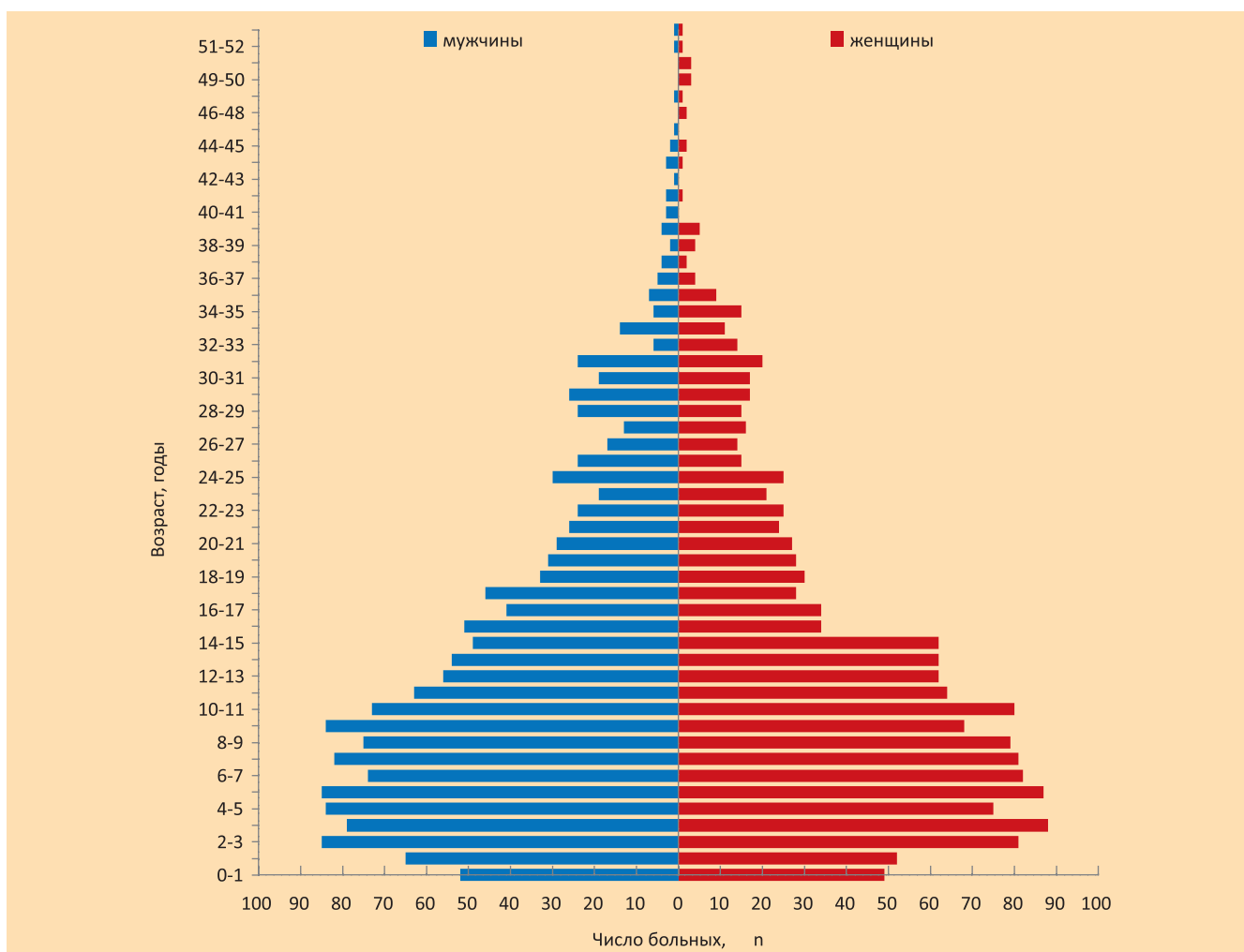


Рис. 6. Половой состав больных в зависимости от возраста

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

Таблица 3

Средний возраст и медиана возраста пациентов в регионах

Округ	M ± SD, годы	Me (IQR), годы
Центральный федеральный округ	14,0 ± 10,5	11,4 (15,0)
Северо-Западный федеральный округ	12,1 ± 10,1	9,4 (12,6)
Южный федеральный округ	12,7 ± 8,7	10,7 (10,8)
Приволжский федеральный округ	13,4 ± 9,3	11,3 (13,2)
Уральский федеральный округ	11,8 ± 8,7	9,7 (11,0)
Сибирский федеральный округ	11,2 ± 8,6	9,0 (9,9)
Дальневосточный федеральный округ	11,8 ± 10,0	9,5 (12,2)
Северо-Кавказский федеральный округ	10,2 ± 8,4	8,0 (9,8)
Москва	15,4 ± 11,5	12,0 (17,1)
Санкт-Петербург	12,5 ± 11,5	8,5 (15,9)

Диагностика муковисцидоза

Гистограмма возраста установления диагноза в общем по группе отражена на рис. 7. Средний возраст постановки диагноза составил $3,1 \pm 6,1$ лет, медиана возраста установления диагноза – 0,5 (2,9) лет. В возрасте после 18 лет заболевание диагностировалось у 3,3% от общего числа больных и у 13,1% от числа взрослых. Минимальный возраст установления диагноза – при рождении, максимальный – в 59,0 лет.

По неонатальному скринингу диагноз был установлен 48,2% пациентам.

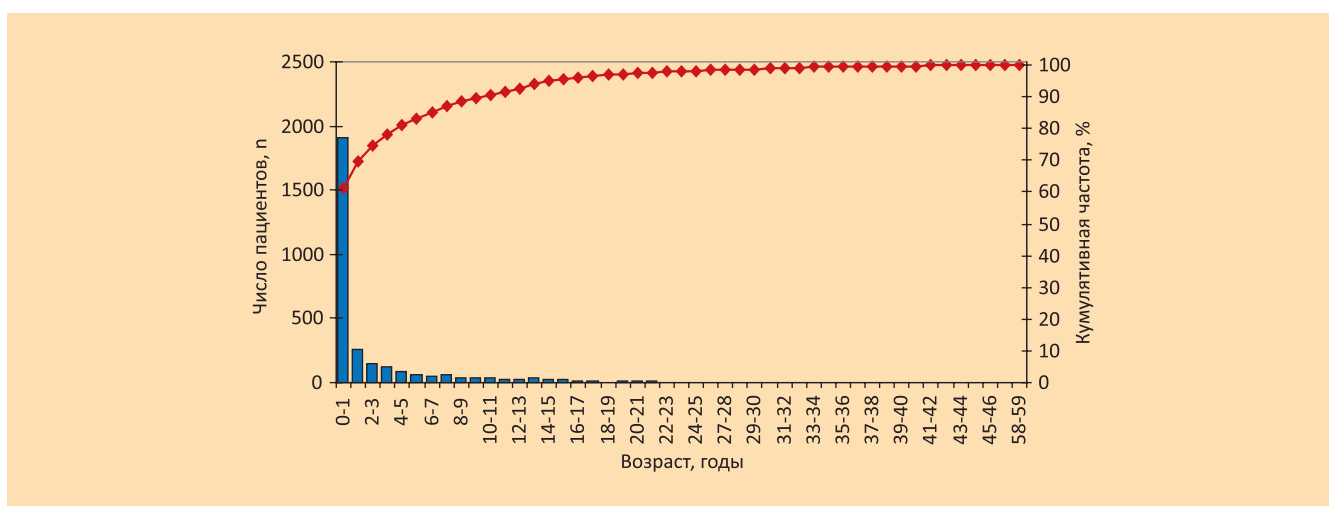


Рис. 7. Гистограмма возраста установления диагноза в различных возрастных группах

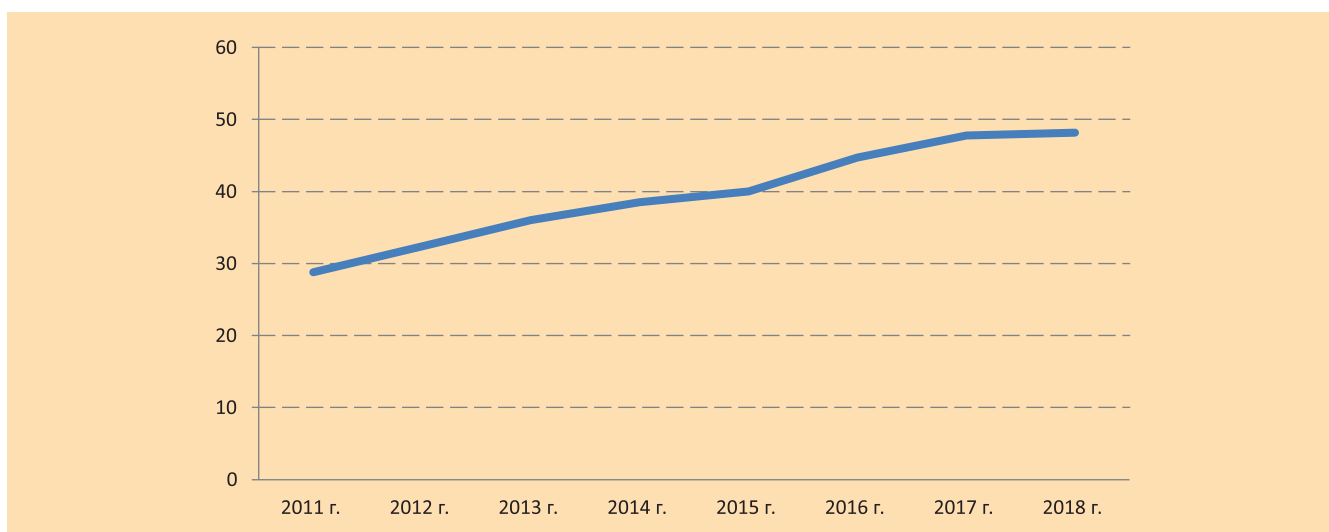


Рис. 8 Доля пациентов с установленным диагнозом по неонатальному скринингу в общей популяции больных муковисцидозом за 2011–2018 гг.

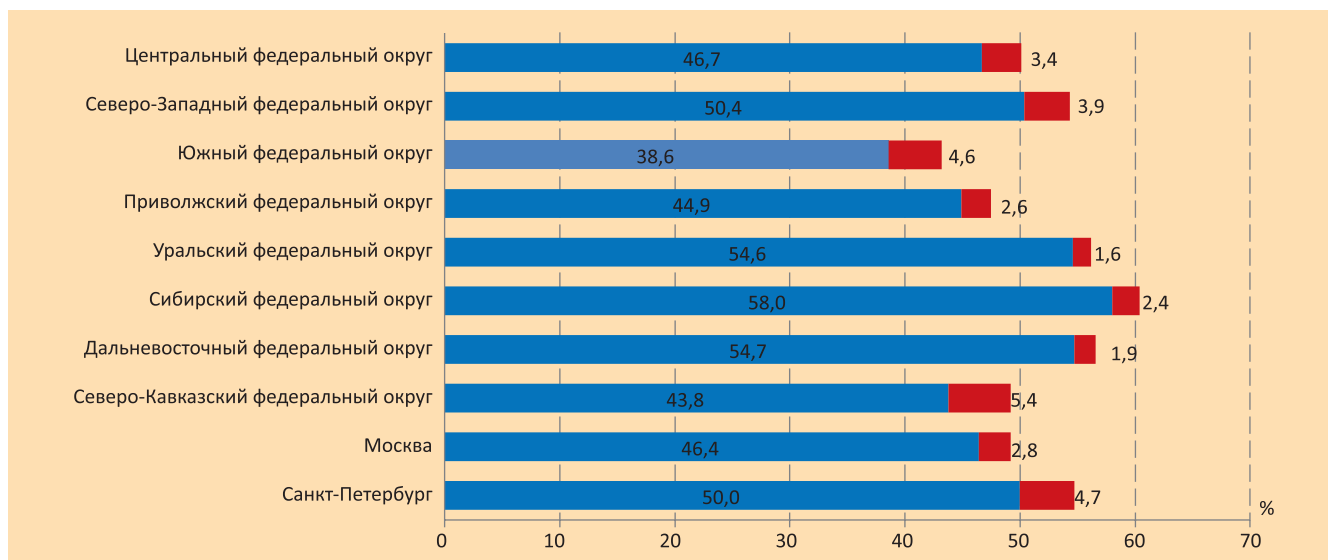


Рис. 9. Доля пациентов, диагноз которым устанавливался в 2018 году по неонатальному скринингу (синий цвет – диагноз установлен по неонатальному скринингу, красный цвет – скрининг отрицательный, диагноз установлен по клиническим симптомам)

На рис. 8 представлена динамика доли пациентов, диагноз которым был установлен по неонатальному скринингу в 2011–2018 гг.

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

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

Таблица 4
Средний возраст и медиана возраста установления диагноза

Округ	M ± SD, годы	Me (IQR), годы
Центральный федеральный округ	3,7 ± 7,1	0,4 (3,9)
Северо-Западный федеральный округ	3,3 ± 7,0	0,3 (2,5)
Южный федеральный округ	2,9 ± 5,1	0,7 (2,9)
Приволжский федеральный округ	3,2 ± 5,7	0,6 (3,1)
Уральский федеральный округ	2,7 ± 4,7	0,4 (2,5)
Сибирский федеральный округ	2,4 ± 5,1	0,3 (2,0)
Дальневосточный федеральный округ	3,1 ± 7,0	0,4 (1,8)
Северо-Кавказский федеральный округ	2,7 ± 6,0	0,4 (1,3)
Москва	4,4 ± 8,5	0,4 (4,8)
Санкт-Петербург	4,1 ± 8,5	0,2 (3,0)

Мекониевый илеус был диагностирован при рождении у 266 наблюдаемых больных, 231 из них потребовалось хирургическое пособие. Доля больных с мекониевым илеусом в регионах отражена на рис. 10.

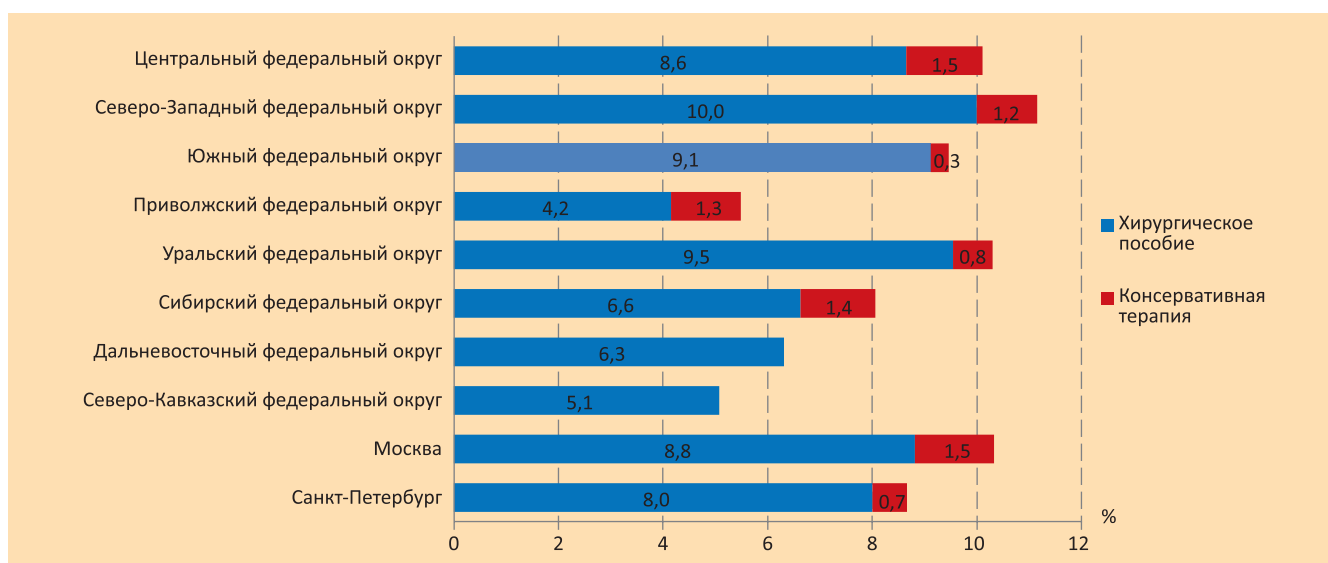


Рис. 10. Доля больных с мекониевым илеусом

Диагностика в 2018 году

За отчетный год диагноз муковисцидоз впервые установлен 171 пациенту (средний возраст составил $3,60 \pm 7,77$ лет, медиана возраста – 0,88 (0,92) лет): 162 пациентам до 18 лет и 9 пациентам старше 18 лет. По неонатальному скринингу диагноз был установлен 124 пациентам, что составило 72,9% от всех выявленных случаев муковисцидоза за отчетный год. Мекониевый илеус был диагностирован у 20 пациентов (11,9% от числа установленных диагнозов), 18 больным потребовалось хирургическое пособие. Минимальный возраст установления диагноза в отчетном году – при рождении, максимальный – в 44,3 лет. Гистограмма возраста установления диагноза в отчетном году отражена на рис. 11.

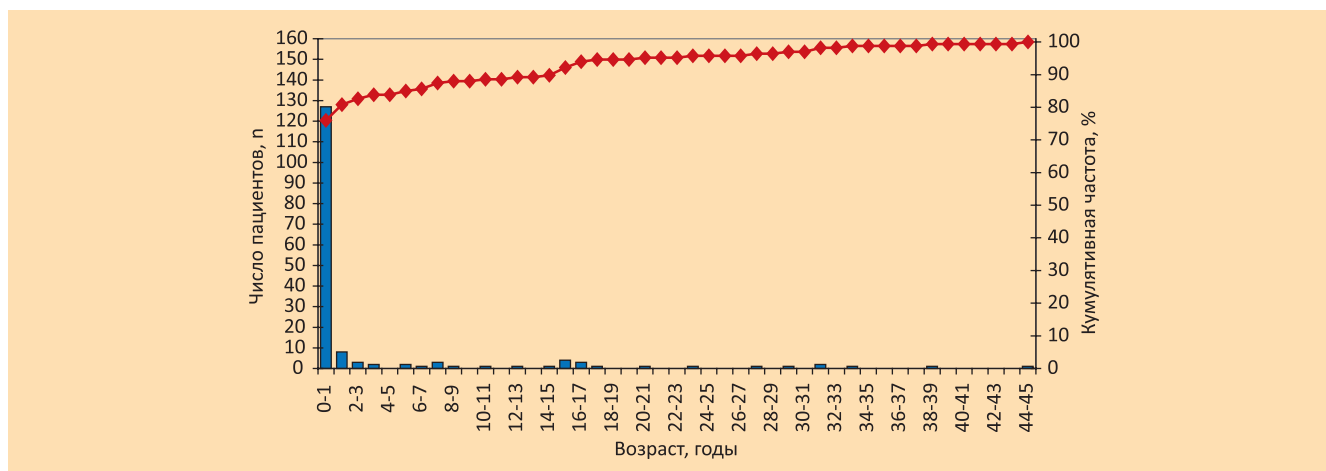


Рис. 11. Гистограмма возраста установления диагноза в 2018 году

Потовый тест

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

Таблица 5

Характеристика потового теста 1 у детей и взрослых

Группа	Нет информации / Не делали, n (%)	Титрование, n (%)	Проводимость, n (%)
Дети	173 (7,3)	617 (26,1)	1576 (66,6)
Взрослые	105 (13,5)	496 (63,9)	175 (22,6)

Таблица 6

Характеристика потового теста 2 у детей и взрослых

Группа	Нет информации / Не делали, n (%)	Титрование, n (%)	Проводимость, n (%)
Дети	920 (38,9)	383 (16,2)	1063 (44,9)
Взрослые	447 (57,6)	182 (23,5)	147 (18,9)

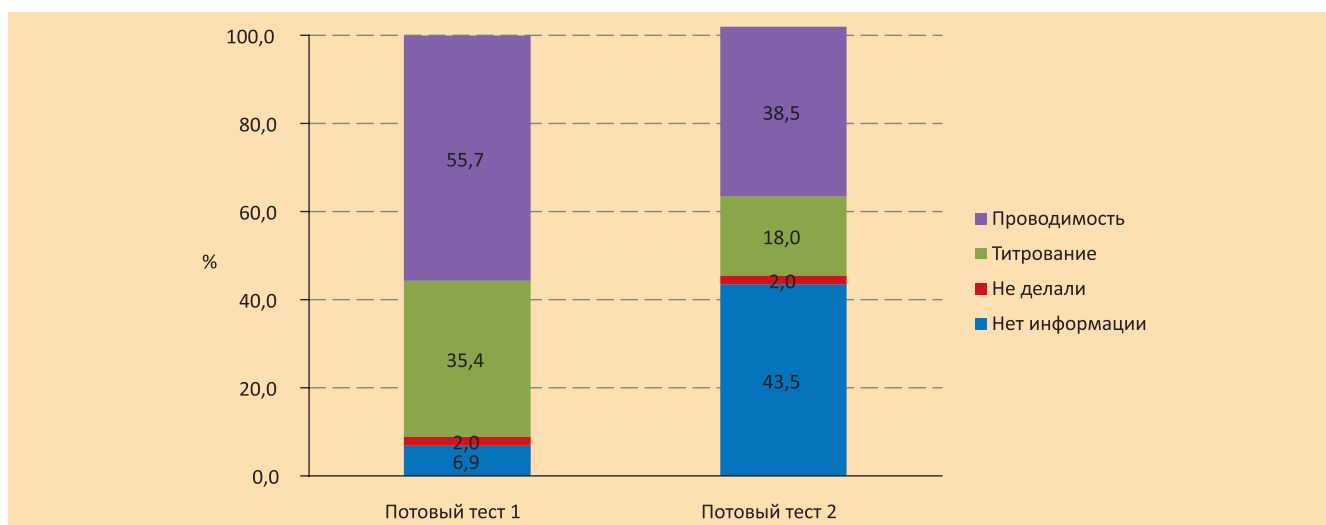


Рис. 12. Характеристика потового теста 1 и 2

Среди заполненных данных у 5,3% больных в регистре не зафиксировано ни одного положительного потового теста, у 40,7% больных отмечен хотя бы один положительный потовый тест, у 53,9% – два потовых теста положительные. Положительным потовым тестом считались показатели: для метода титрования 60 и более ммоль/л, для проводимости – 80 и более ммоль/л, пограничные значения: 30–59 ммоль/л и 50–79 ммоль/л для титрования и проводимости, соответственно.

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

Таблица 7

Соотношение информативности потового теста у детей и взрослых

Группа	Ни одного положительного теста, n (%)	Один потовый тест положительный, n (%)	Два потовых теста положительные, n (%)
Дети	103 (4,7)	822 (37,5)	1268 (57,8)
Взрослые	49 (7,3)	345 (51,4)	227 (41,3)

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

Средние показатели потового теста 1 методом титрования составили $97,7 \pm 26,5$ ммоль/л, медиана 98,0 (37,0) ммоль/л, у детей – $99,1 \pm 26,2$ ммоль/л, медиана 101,0 (36,5) ммоль/л, у взрослых – $96,0 \pm 26,9$ ммоль/л, медиана 94,0 (37,0) ммоль/л.

Таблица 8

Структура значений потового теста, проведенного титрованием

Значение, ммоль/л	Число больных, n	Доля больных, %
0–10	0	0,00
10–20	2	0,12
20–30	7	0,42
30–40	10	0,60
40–50	17	1,01
50–60	57	3,40
60–70	138	8,22
70–80	190	11,32
80–90	179	10,67
90–100	221	13,17
100–110	271	16,15
110–120	250	14,90
120–130	157	9,36
130–140	62	3,69
140–150	39	2,32
150–160	49	2,92
160–170	29*	1,73

Примечание: * – в 29 тестах значение было на верхней границе и равно 160 ммоль/л. При уровне выше 160 ммоль/л потовый тест должен быть переделан (такие данные не включали в анализ).

Таблица 9

Структура значений потового теста проведенного методом проводимости

Значение, ммоль/л	Число больных, n	Доля больных, %
0–10	0	0
10–20	1	0,03
20–30	4	0,14
30–40	20	0,68
40–50	22	0,74
50–60	36	1,22
60–70	94	3,17
70–80	115	3,88
80–90	247	8,34
90–100	321	10,84
100–110	573	19,35
110–120	735	24,82
120–130	479	16,18
130–140	199	6,72
140–150	64	2,16
150–160	27	0,91
160–170	17	0,57
170–180	7*	0,24

Примечание: * – в 7 тестах значение было на верхней границе и равно 170 ммоль/л. Значения выше 170 нельзя считать достоверными, потовый тест должен быть переделан (такие данные не включали в анализ).

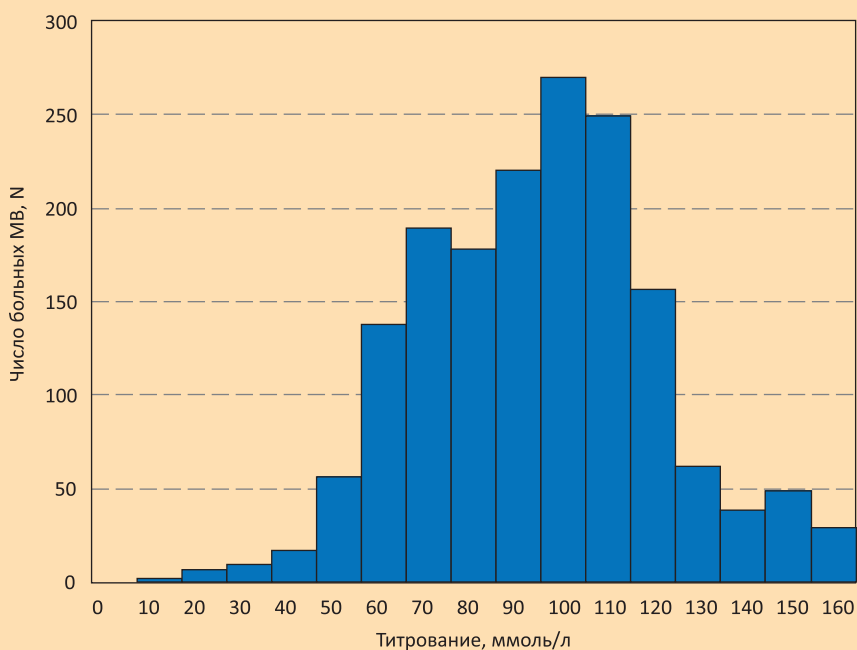


Рис. 13. Показатели потового теста, проведенного титрованием

Средние показатели потового теста 2 методом титрования составили $101,2 \pm 26,3$ ммоль/л, медиана 102,0 (33,0) ммоль/л, у детей – $102,0 \pm 26,2$ ммоль/л, медиана 104,0 (34,0) ммоль/л, у взрослых – $99,5 \pm 26,6$ ммоль/л, медиана 98,0 (31,1) ммоль.

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

Средние показатели потового теста 1 методом проводимости составили $106,7 \pm 21,1$ ммоль/л, медиана 110,0 (24,0) ммоль/л, у детей – $107,4 \pm 20,7$ ммоль/л, медиана 110,0 (23,0) ммоль/л, у взрослых $100,3 \pm 24,2$ ммоль/л, медиана 103,0 (36,0) ммоль/л.

Средние показатели потового теста 2 методом проводимости составили $107,5 \pm 21,5$ ммоль/л, медиана 110,0 (23,0) ммоль/л, у детей – $108,4 \pm 21,1$ ммоль/л, медиана 110,0 (23,0) ммоль/л, у взрослых – $101,0 \pm 23,5$ ммоль/л, медиана 102,0 (31,0) ммоль/л.

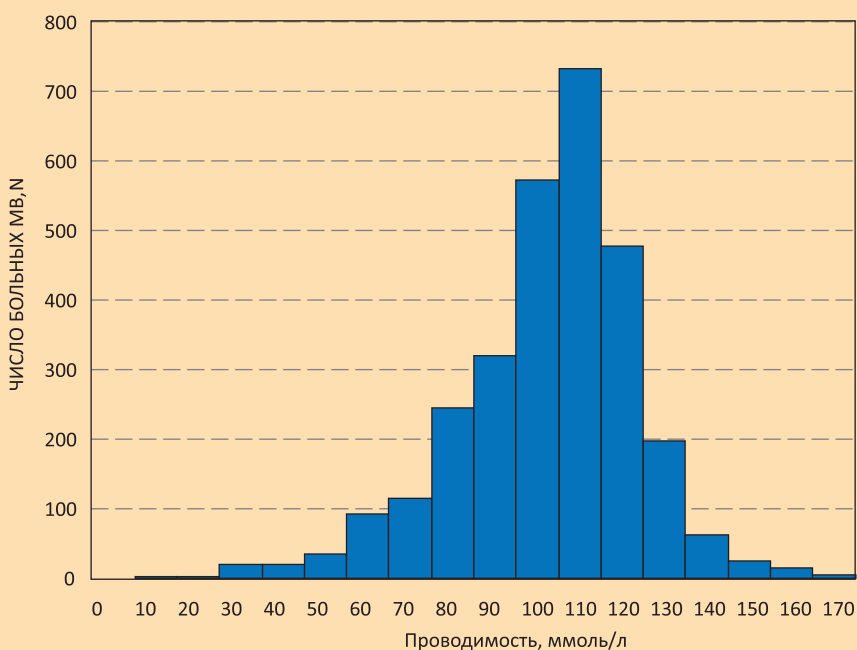


Рис. 14. Показатели потового теста, проведенного методом проводимости

Генетика

В настоящее время описано более 2000 мутаций или вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* (или генетический вариант) (в дальнейшем по тексту – генетические варианты). По состоянию на 10 января 2020 года на веб-сайте международного проекта CFTR2 (<https://cftr2.org>) представлено 352 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 их подразделяют на 6 основных классов (рис. 15). Приведена упрощенная схема, так как один и тот же вариант может вызвать несколько видов нарушения работы белка, и не для всех вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* определен класс. В таких случаях мы отмечаем, что класс «не определен».

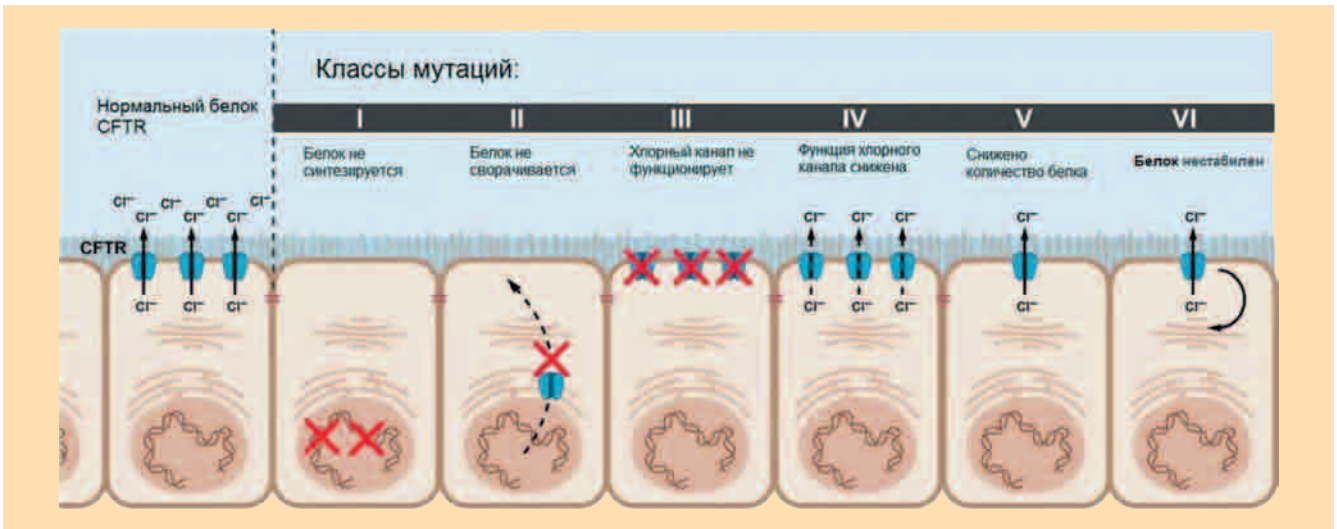


Рис. 15. Распределение патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* (мутаций) по классам (рисунок заимствован Amaral M.D. Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients Journal of Internal Medicine 2015; 277: 155–166 doi: 10.1111/joim.12314,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

Патогенные варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR* I, II и III классов приводят к полному или почти полному прекращению функции хлорного канала, и относятся к «тяжелым» вариантам, тогда как при вариантах IV и V 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.

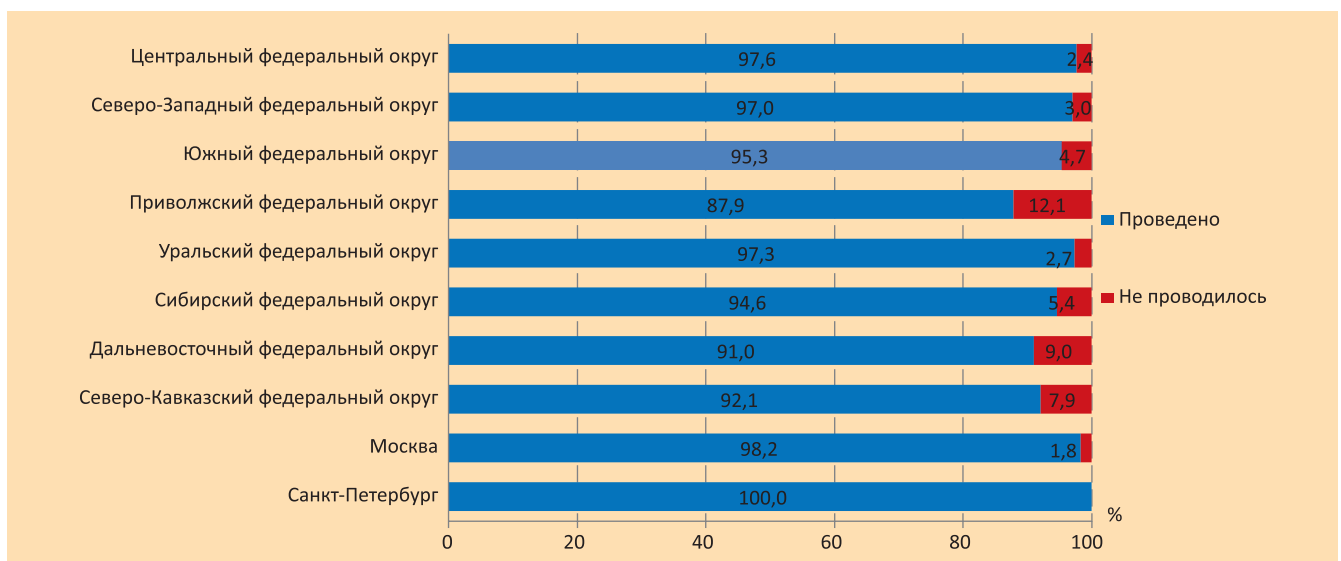


Рис. 16. Охват генетическим исследованием больных муковисцидозом

Генетическое исследование было проведено 94,3% больным. Детям данное исследование было проведено в 94,6%, взрослым – в 93,6% случаев.

Охват генетическим исследованием в регионах представлен на рис. 16.

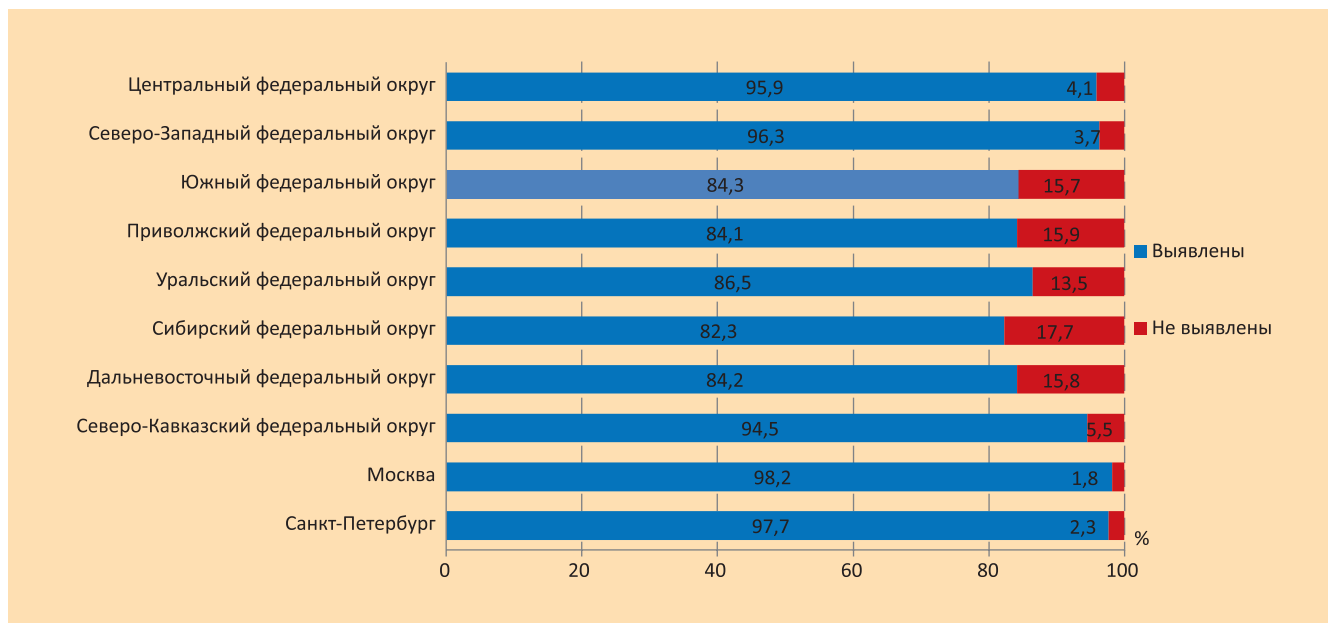


Рис. 17. Доля выявленных генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR*

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

Общая суммарная частота идентифицированных аллелей составила 89,3%. У детей идентифицировано 88,0% аллелей, у взрослых – 93,5%.

Динамика охвата генетическим исследованием и доли не выявленных генетических вариантов гена *CFTR* в 2011–2018 гг. представлена на рис. 18.

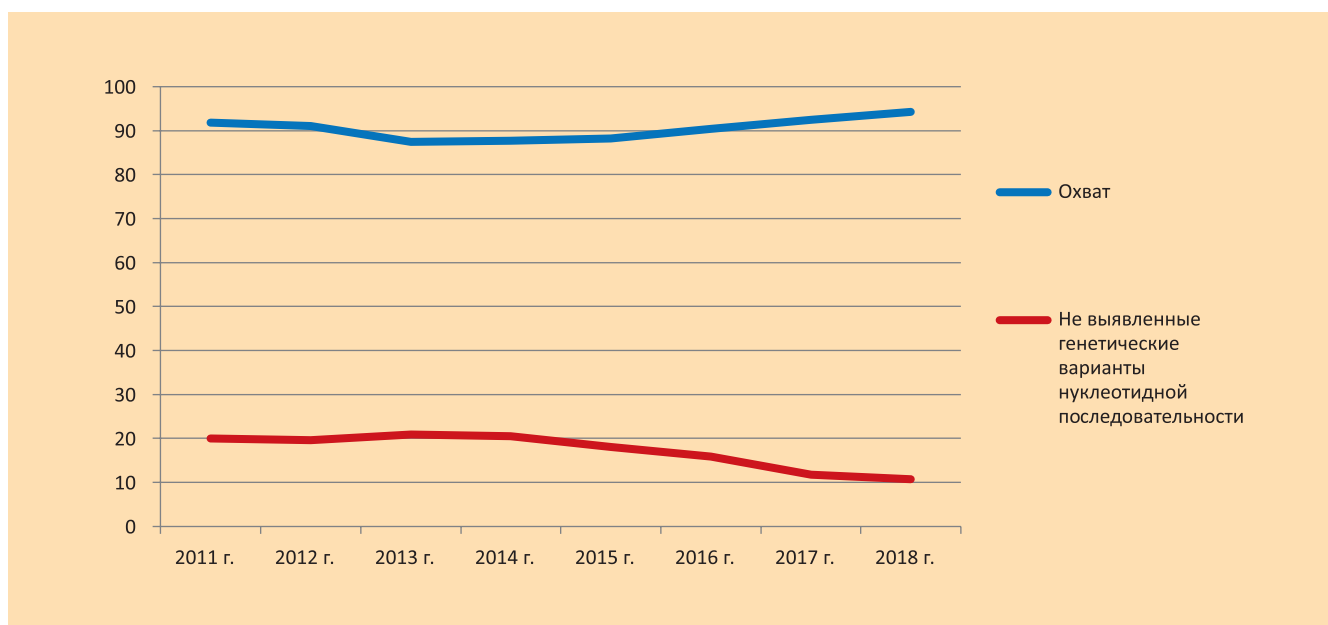


Рис. 18. Динамика охвата генетическим исследованием и доли не выявленных генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в 2011–2018 гг.

Частота патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в стране в порядке убывания представлена в табл. 10. Всего выявлено 210 патогенных вариантов и 99 из них неоднократно. 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 0,1%)

N п/п	Название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	rsID	Частота, %
1	F508del	c.1521_1523delCTT	p.(Phe508del)	rs113993960	53,05
2	CFTRdele2,3	c.54-5940_273+10250del21kb	p.(Ser18Argfs*16)	notfound	6,09
3	E92K	c.274G>A	p.(Glu92Lys)	rs121908751	3,04
4	3849+10kbC->T	c.3718-2477C>T	No protein name	rs75039782	2,38
5	2143delT	c.2012delT	p.(Leu671*)	rs121908812	2,11
6	2184insA	c.2052_2053insA * (c.2052dupA)	p.(Gln685Thrfs*4)	rs121908786	1,84
7	1677delTA	c.1545_1546delTA	p.(Tyr515*)	rs121908776	1,77
8	W1282X	c.3846G>A	p.(Trp1282*)	rs77010898	1,75
9	N1303K	c.3909C>G	p.(Asn1303Lys)	rs80034486	1,55
10	G542X	c.1624G>T	p.(Gly542*)	rs113993959	1,48
11	L138ins	c.413_415dupTAC	p.(Leu138dup)	rs397508679	1,35
12	394delTT	c.262_263delTT	p.(Leu88Ilefs*22)	rs121908769	0,86
13	R334W	c.1000C>T	p.(Arg334Trp)	rs121909011	0,79
14	W1282R	c.3844T>C	p.(Trp1282Arg)	rs397508616	0,52
15	S466X	c.1397C>G	p.(Ser466*)	rs121908805	0,52
16	S1196X	c.3587C>G	p.(Ser1196*)	rs121908763	0,49
17	3821delT	c.3691delT	p.(Ser1231Profs*4)	rs121908783	0,49
18	2789+5G>A	c.2657+5G>A	No protein name	rs80224560	0,42
19	1367delI5	c.1240_1244delCAAAA (c.1243_1247delAACAA)	p.(Asn415*)	rs397508184	0,37
20	W1310X	c.3929G>A	p.(Trp1310*)	notfound	0,34
21	3272-16T>A	c.3140-16T>A	No protein name	rs767232138	0,34
22	R1066C	c.3196C>T	p.(Arg1066Cys)	rs78194216	0,27
23	3944delIGT	c.3816_3817delIGT	p.(Ser1273Leufs*28)	rs397508612	0,25
24	621+1G->T	c.489+1G>T	No protein name	rs78756941	0,2
25	712-1G->T	c.580-1G>T	No protein name	rs121908793	0,2
26	L1335P	c.4004T>C	p.(Leu1335Pro)	rs397508658	0,19
27	R553X	c.1657C>T	p.(Arg553*)	rs74597325	0,19
28	R1162X	c.3484C>T	p.(Arg1162*)	rs74767530	0,17
29	R785X	c.2353C>T	p.(Arg785*)	rs374946172	0,17
30	CFTRdup(6b-10*)	c.(743+1_744-1)_(1584+1_1585-1)dup	No protein name	notfound	0,13
31	1898+1G->A	c.1766+1G>A	No protein name	rs121908748	0,13
32	S945L	c.2834C>T	p.(Ser945Leu)	rs397508442	0,12
33	1898+1G->C	c.1766+1G>C	No protein name	rs121908748	0,12
34	4015delIA	c.3883delIA	p.(Ile1295Phefs*33)	rs397508630	0,12
35	S1159F	c.3476C>T	p.(Ser1159Phe)	rs397508573	0,12
36	3849G->A	c.3717G>A	No protein name	rs144781064	0,12

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

Два варианта нуклеотидной последовательности гена (ГВНП) *CFTR* определены у 82,4% от числа больных, которым проводилось генетическое исследование, один – у 14,0%, ни одного генетического варианта не удалось выявить у 3,7% пациентов.

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

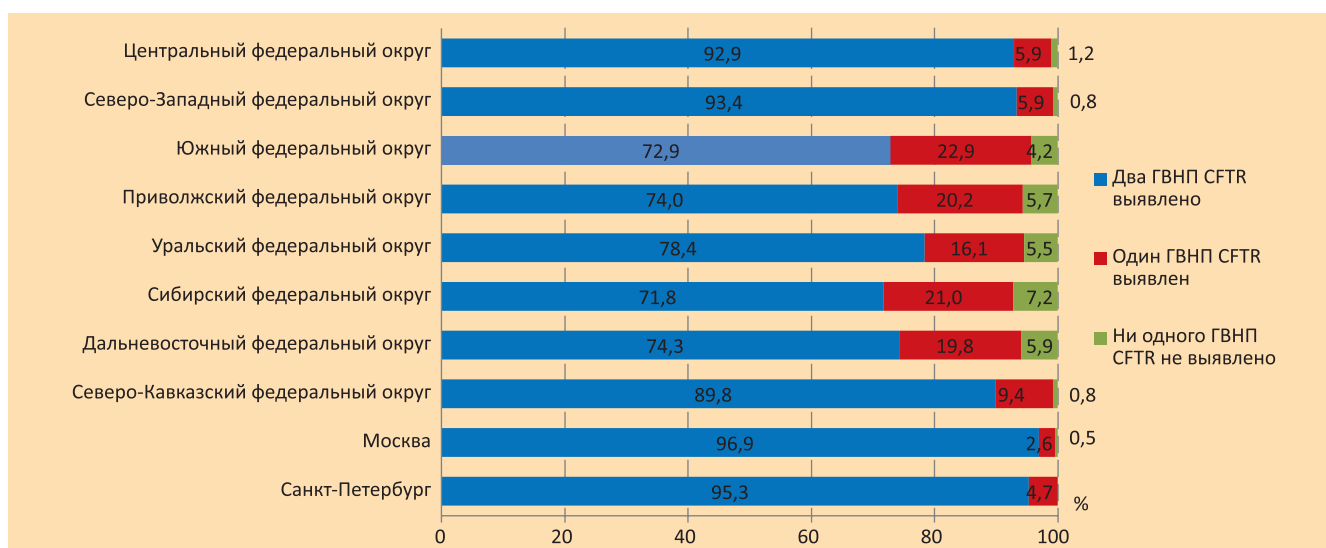


Рис. 19. Доля больных в зависимости от числа выявленных ГВНП *CFTR* в генотипе

Два генетических варианта нуклеотидной последовательности гена *CFTR* выявлены у 79,8% детей и 90,4% взрослых, один – у 16,4% и 6,3%, ни одного – у 3,8% и 3,3% детей и взрослых, соответственно.

В Центральном федеральном округе генетическое исследование проведено 97,6% больным (табл. 11). В 4,1% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 78,5% 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	54,03
2	CFTRdele2,3	8,01
3	3849+10kbC->T	2,86
4	2143delT	2,70
5	2184insA	2,01
6	N1303K	1,86
7	E92K	1,75
8	G542X	1,75
9	L138ins	1,54
10	W1282X	1,33
11	1677delTA	1,27

В Северо-Западном федеральном округе генетическое исследование проведено 97,0% больным (табл. 12). В 3,7% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 86,3% 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	59,77
2	CFTRdele2,3	5,47
3	2143delT	3,13
4	3849+10kbC->T	2,15
5	2184insA	2,15
6	N1303K	1,95
7	G542X	1,76
8	W1282X	1,56
9	L138ins	1,17
10	394delTT	1,17
11	3821delT	1,17

В Южном федеральном округе генетическое исследование проведено 95,3% больным (табл. 13). В 15,7% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Вариант F508del встречался у 78,9% 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	55,99
2	CFTRdele2,3	5,28
3	3849+10kbC->T	3,35
4	2184insA	2,64
5	W1282X	2,29
6	2143delT	1,94
7	G542X	1,76
8	L138ins	1,06

В Приволжском федеральном округе генотипирование проведено 87,9% больным (табл. 14). В 15,9% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Вариант F508del встречался у 74,0% 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	51,26
2	E92K	8,43
3	CFTRdele2,3	4,97
4	3849+10kbC->T	2,70
5	2143delT	1,85
6	N1303K	1,77
7	L138ins	1,35
8	394delTT	1,10

В Уральском федеральном округе генетическое обследование проведено 97,3% больным (табл. 15). В 13,5% случаев мутантный аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 79,2% 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	55,49
2	CFTRdele2,3	4,31
3	L138ins	2,94
4	E92K	2,55
5	2184insA	2,35
6	3849+10kbC->T	1,76
7	2143delT	1,76

В Сибирском федеральном округе генетическое исследование проведено 94,6% больным (табл. 16). В 17,7% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Вариант F508del встречался у 78,7% больных.

Таблица 16

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

N	Генетический вариант гена CFTR	Частота, %
1	F508del	54,58
2	CFTRdele2,3	6,06
3	G542X	2,35
4	2184insA	1,98
5	N1303K	1,73
6	E92K	1,36
7	3849+10kbC->T	1,36
8	2143delT	1,36
9	W1282X	1,24

В Дальневосточном федеральном округе генотипирование проведено 91,0% больным (табл. 17). В 15,8% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 73,3% больных.

Таблица 17

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

N	Генетический вариант гена CFTR	Частота, %
1	F508del	54,46
2	CFTRdele2,3	7,92
3	2184insA	1,98
4	W1282X	1,98
5	N1303K	1,49
6	2143delT	1,49
7	R334W	1,49

В Северо-Кавказском федеральном округе генотипирование проведено 92,1% больным (табл. 18). В 5,5% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 35,9% больных.

Таблица 18

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

N	Генетический вариант гена CFTR	Частота, %
1	1677delTA	25,39
2	F508del	23,44
3	W1282X	14,45
4	E92K	5,47
5	2184insA	3,13
6	CFTRdele2,3	2,34
7	3849+10kbC->T	1,56
8	S1196X	1,56
9	S1159F	1,56
10	A96E	1,56
11	R334W	1,17
12	R1066C	1,17
13	W1282R	1,17

В Москве ДНК диагностикой было охвачено 98,2% больных (табл. 19). В 1,8% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 74,4% 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	51,41
2	CFTRdele2,3	7,03
3	3849+10kbC->T	4,09
4	1677delTA	2,69
5	E92K	2,69
6	2143delT	2,69
7	W1282X	2,43
8	2184insA	1,92
9	N1303K	1,79
10	L138ins	1,66
11	G542X	1,53
12	S1196X	1,15
13	S466X(TGA)/R1070Q	1,02

В Санкт-Петербурге генетическое исследование проведено 100% больным (табл. 20). В 2,3% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Вариант F508del встречался у 85,3% 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	55,33
2	CFTRdele2,3	6,00
3	2143delT	4,33
4	2184insA	2,33
5	N1303K	2,00
6	G542X	2,00
7	3849+10kbC->T	1,67
8	S1196X	1,67
9	3821delT	1,67
10	W1282X	1,33
11	R334W	1,33

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

Таблица 21

Первые по аллельной частоте одиннадцать генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* среди детей и взрослых (в порядке убывания)

N п/п	Дети (до 18 лет)			Взрослые (18 лет и старше)		
	Генетический вариант гена <i>CFTR</i>	Класс	Частота, %	Генетический вариант гена <i>CFTR</i>	Класс	Частота, %
1	F508del	I-III	54,38	F508del	I-III	48,97
2	CFTRdele2,3	I-III	6,17	3849+10kbC->T	IV-V	5,99
3	E92K	IV-V	2,55	CFTRdele2,3	I-III	5,85
4	2143delT	I-III	2,14	E92K	IV-V	4,55
5	1677delTA	I-III	2,06	2184insA	I-III	2,13
6	W1282X	I-III	1,88	2143delT	I-III	2,00
7	2184insA	I-III	1,74	L138ins	IV-V	1,79
8	N1303K	I-III	1,52	N1303K	I-III	1,65
9	G542X	I-III	1,50	G542X	I-III	1,45
10	3849+10kbC->T	IV-V	1,21	W1282X	I-III	1,38
11	L138ins	IV-V	1,21	R334W	IV-V	1,17

Частота патогенного варианта нуклеотидной последовательности F508del гена *CFTR* в округах представлена на рис. 20. По стране частота составила 53,05%.

Частота патогенного варианта нуклеотидной последовательности CFTRdele2,3 гена *CFTR* в округах представлена на рис. 21. По стране частота составила 6,09%.

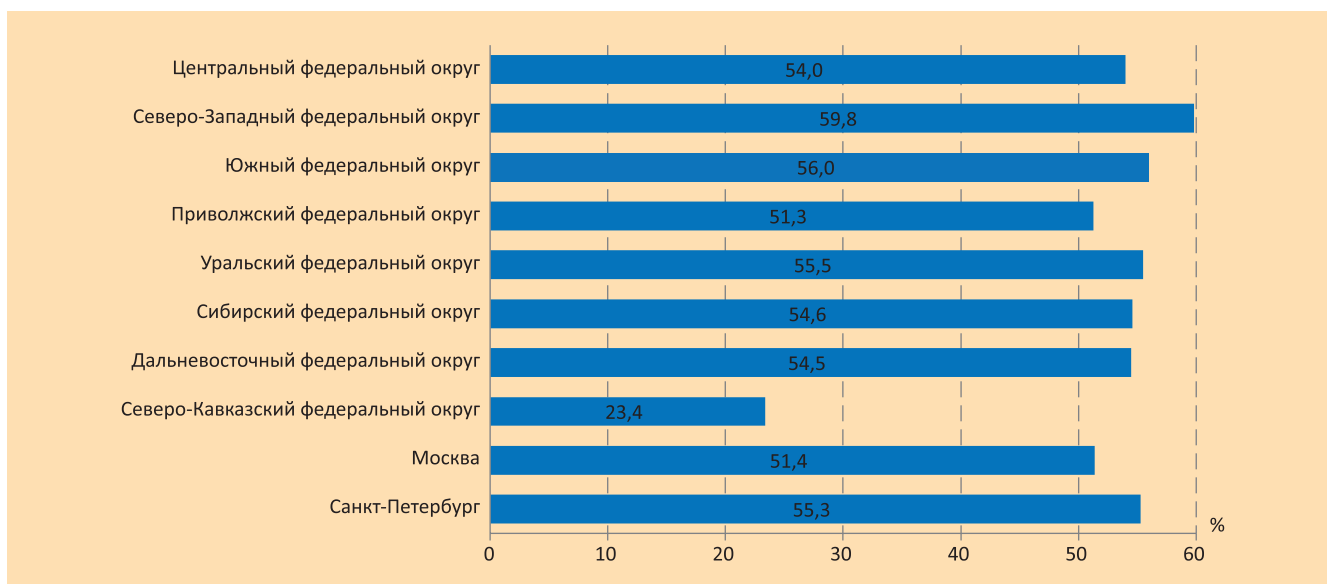


Рис. 20. Аллельная частота генетического варианта F508del гена *CFTR*

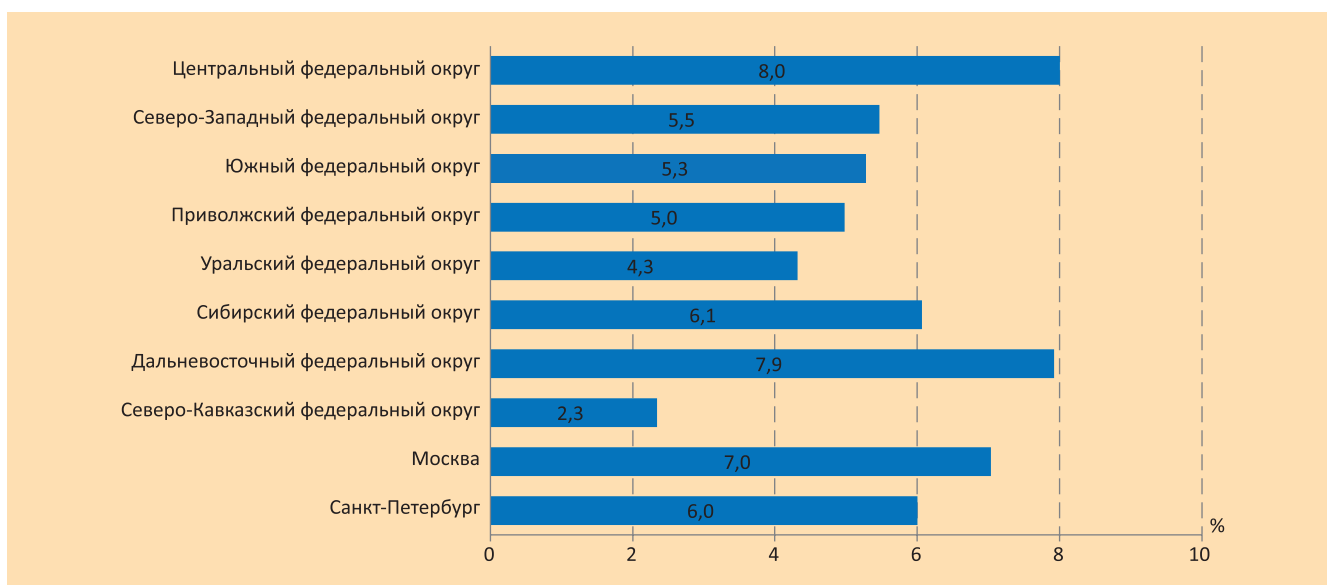


Рис. 21. Частота генетического варианта CFTRdele2,3 гена *CFTR*

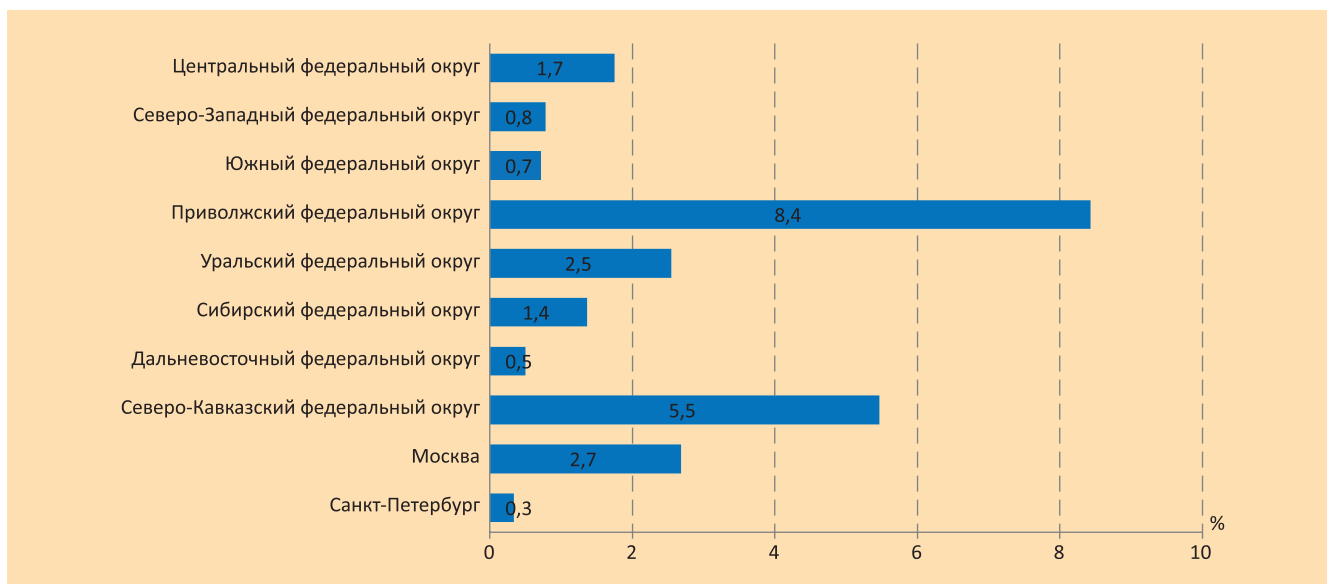


Рис. 22. Частота генетического варианта E92K гена CFTR

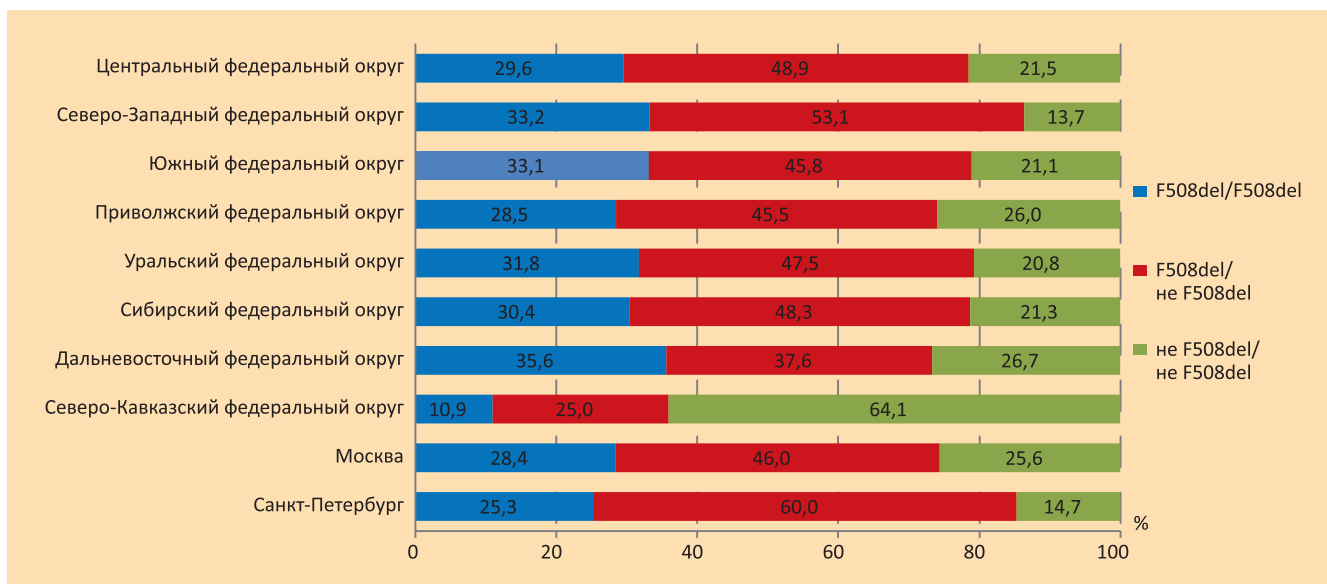


Рис. 23. Соотношение гомозигот и гетерозигот по F508del, а также генотипов, не включающих в состав F508del

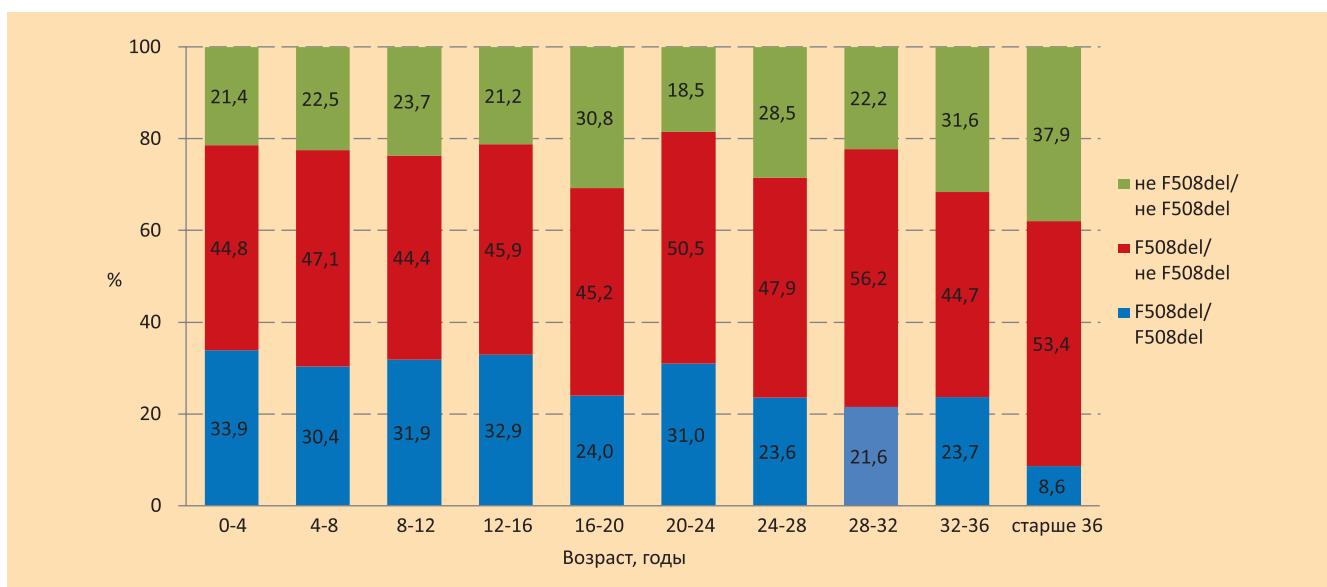


Рис. 24. Распределение гомозигот, гетерозигот по F508del и генотипов без F508del в зависимости от возраста больных

Частота варианта нуклеотидной последовательности E92K гена *CFTR* в округах представлена на рис. 22. По стране аллельная частота составила 3,04%.

Соотношение гомозигот, гетерозигот по генетическому варианту F508del гена *CFTR*, а также генотипов, не включающих F508del, представлено на рис. 23. По стране доля гомозигот по F508del составила 29,7%, гетерозигот – 46,7%, генотипов без F508del – 23,6%.

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

Таблица 22

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

Группа	F508del / F508del	F508del / не F508del	неF508del / не F508del
Дети, %	31,59	45,58	22,83
Взрослые, %	23,97	50,00	26,03

«Мягкий» генотип выявлен у 23,0% больных. Распределение «мягких» генотипов в зависимости от возраста представлено на рис. 25 и рис. 26.

«Тяжелые» генотипы доминируют как среди детей, так и взрослых, но до 18 лет их частота составляет 82,4%, а после 18 лет – 62,5%.

«Мягкий» генотип выявлен у 18,0% больных до 12-летнего возраста и у 74,6% пациентов старше 36 лет.

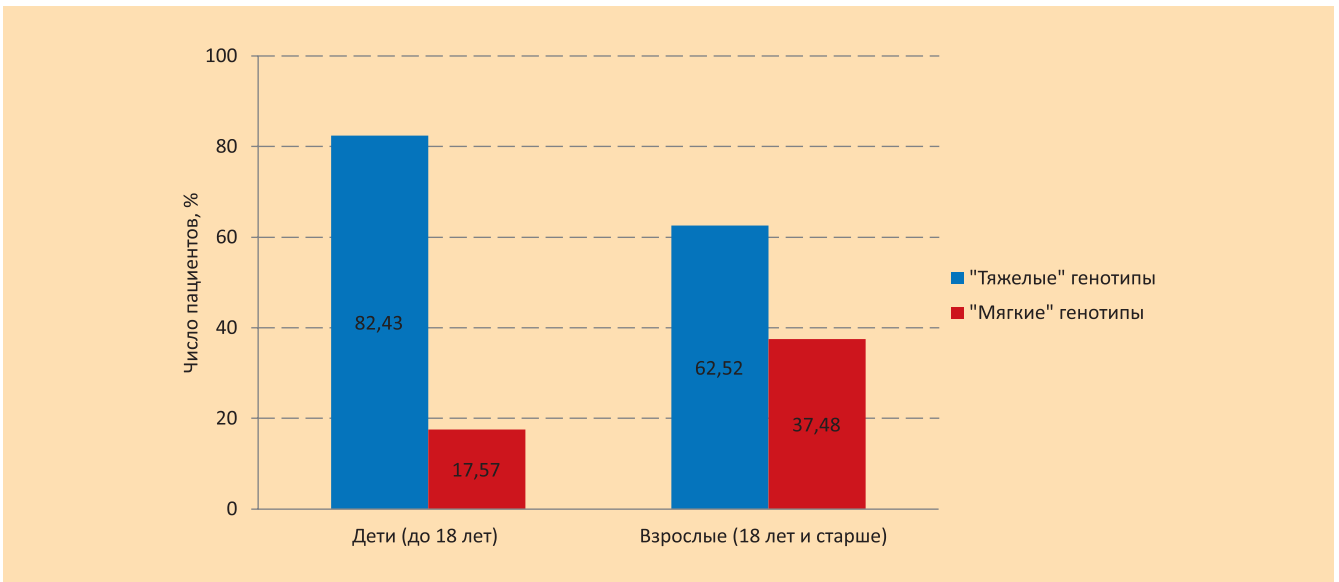


Рис. 25. Соотношение «тяжести» генотипов в зависимости от возраста

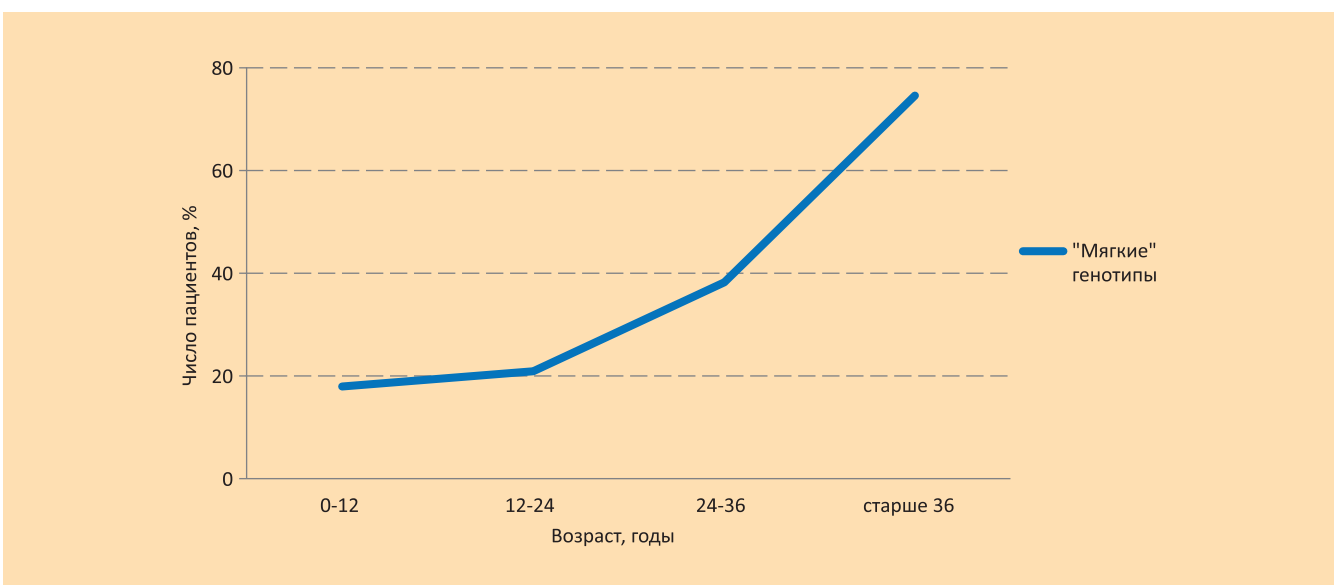


Рис. 26. Распределение «мягких» генотипов в различных возрастных группах

Микробиология

Определение хронической инфекции в нижних отделах дыхательных путей

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

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

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

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

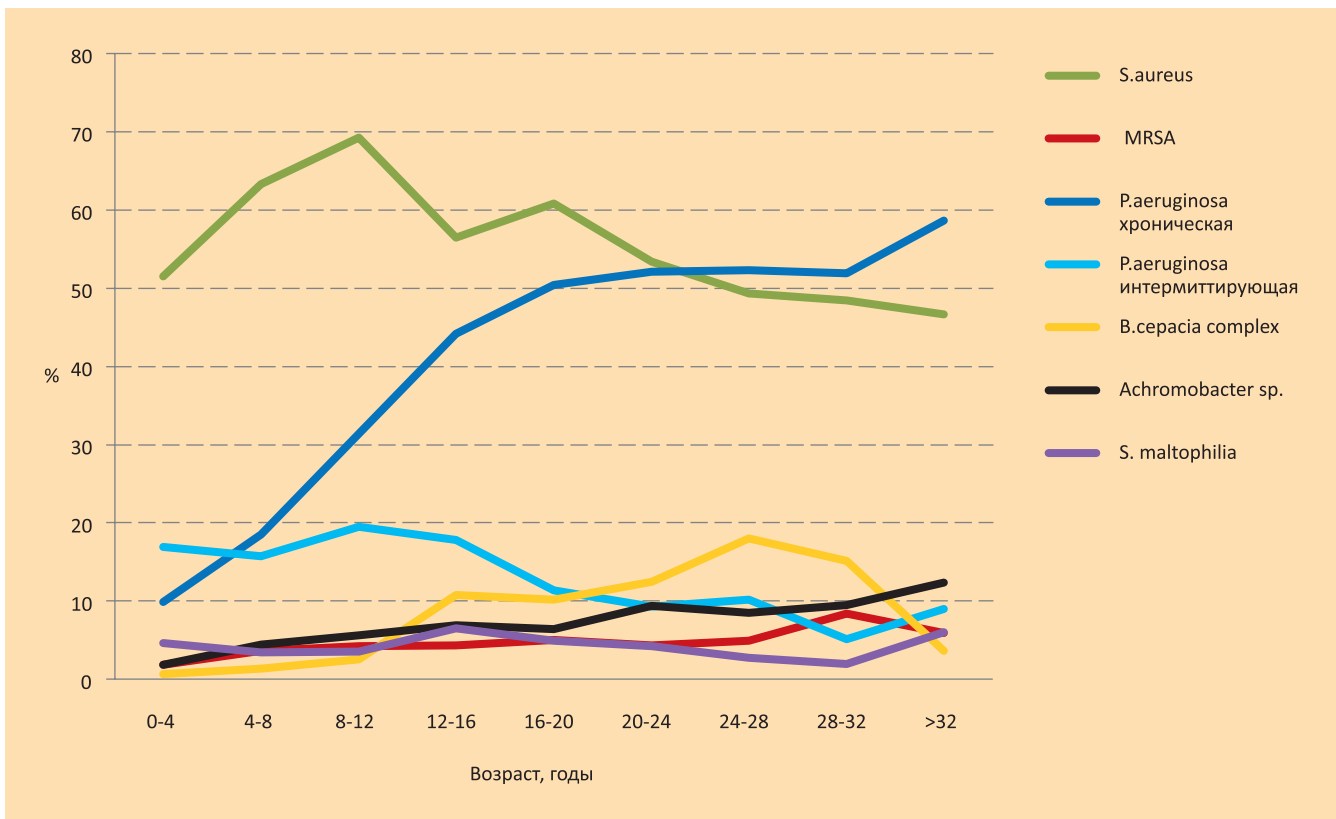


Рис. 27. Изменение характера микрофлоры респираторного тракта больных муковисцидозом в зависимости от возраста.
Примечание: до 2016 года данные по MRSA представлены только для ряда регионов

При оценке микробиологического профиля респираторного тракта выявлено возрастание частоты 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 63,3% и 69,3% соответственно, *P.aeruginosa* – в группе старше 32 лет с частотой 58,7%, *B.ceracia complex* в группе – 24–28 лет с частотой 18,0%, *S.maltophilia* в группах 12–16 лет – 6,5% и в группе старше 32 лет – 6,0%. Частота *Achromobacter spp.* максимальная у пациентов в группе старше 32 лет – 12,4%. *MRSA* наиболее распространен в группе 28–32 года с частотой 8,4%.

Частота хронического инфицирования дыхательных путей различной флорой представлена в порядке убывания: *S.aureus* – 58,4%, *P.aeruginosa* (хроническое инфицирование) – 33,0%, *B.ceracia complex* – 5,8%, *Achromobacter spp.* – 5,8%, *S.maltophilia* – 4,3%, *MRSA* – 4,1%. В 8,9% случаев дыхательные пути больных хронически инфицированы другой грамотрицательной флорой (без учета *Achromobacter spp.*). В табл. 23 отражена структура непсевдомонадной грамотрицательной флоры в порядке убывания. У ряда пациен-

тов встречается микст-инфицирование респираторного тракта различной непсевдомонадной грамотрицательной флорой.

Доля интермиттирующего инфицирования дыхательных путей *P.aeruginosa* в общей группе больных составила 15,0%.

Доля пациентов, инфицированных нетуберкулезными микобактериями – 0,9%.

Таблица 23

Структура непсевдомонадной грамотрицательной флоры (представлена частота 6 микроорганизмов в порядке убывания)

№	Название микроорганизма	Число инфицированных больных
1	<i>Acinetobacter ssp</i>	98
2	<i>Klebsiella ssp</i>	54
3	<i>Escherichia coli</i>	47
4	<i>Enterobacter ssp</i>	30
5	<i>Serratia spp</i>	23
6	<i>Moraxella spp</i>	18

В табл. 24 отражена асимметрия распределения различной микрофлоры между детьми и взрослыми.

Таблица 24

Сравнительная характеристика микрофлоры респираторного тракта детей и взрослых

Флора	Все	Дети	Взрослые
<i>S.aureus</i> , %	58,4	60,9	50,9
MRSA, %	4,1	3,5	5,8
<i>P.aeruginosa</i> (хроническое инфицирование), %	33,0	26,3	53,4
<i>P.aeruginosa</i> (интермиттирующий высев), %	15,0	17,2	8,2
<i>B.cepacia complex</i> , %	5,8	3,7	12,4
<i>S.maltophilia</i> , %	4,3	4,3	4,2
НПГОФ (исключая <i>Achromobacter spp.</i>), %	8,9	11,2	1,7
<i>Achromobacter spp.</i> , %	5,8	4,7	9,2
Нетуберкулезные микобактерии, %	0,9	0,4	2,3
<i>Haemophilus influenzae</i> , %	4,7	5,59	1,79

Примечание: НПГОФ – непсевдомонадная грамотрицательная флора. До 2016 года данные по MRSA представлены не для всей страны.

На рис. 28 представлена динамика структуры микрофлоры по данным регистров 2011–2018 гг.

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

На рис. 30 представлена доля больных инфицированных *S.aureus*, которая по стране составила 58,4%.

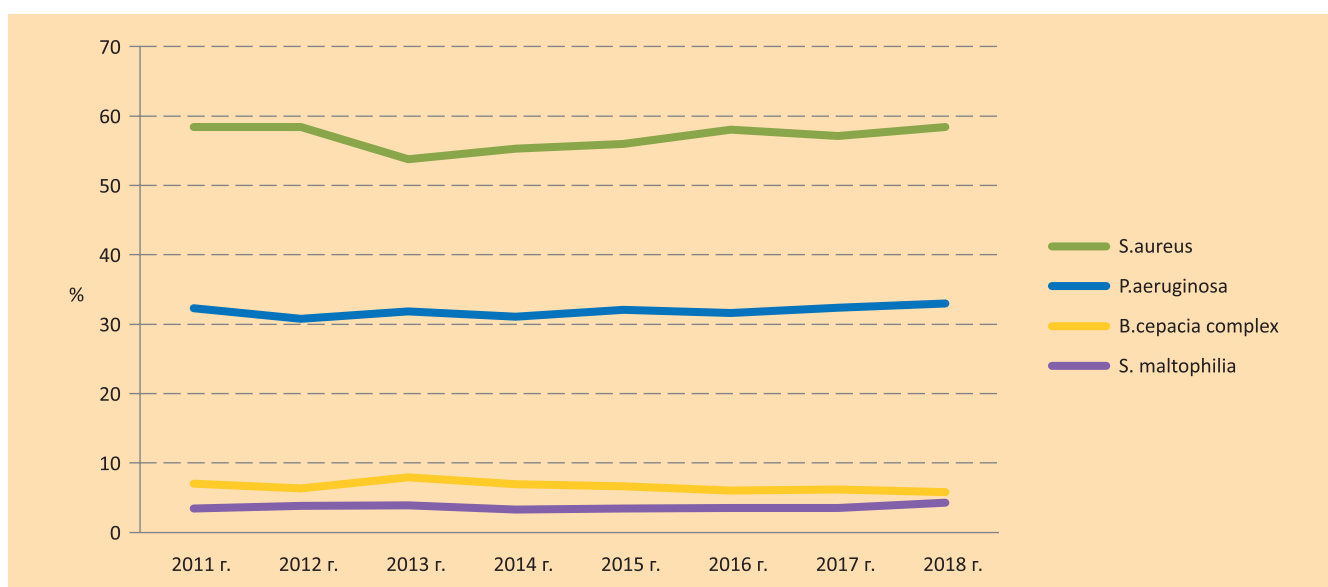


Рис. 28. Динамика структуры микрофлоры по сравнению с регистрами 2011–2018 гг.

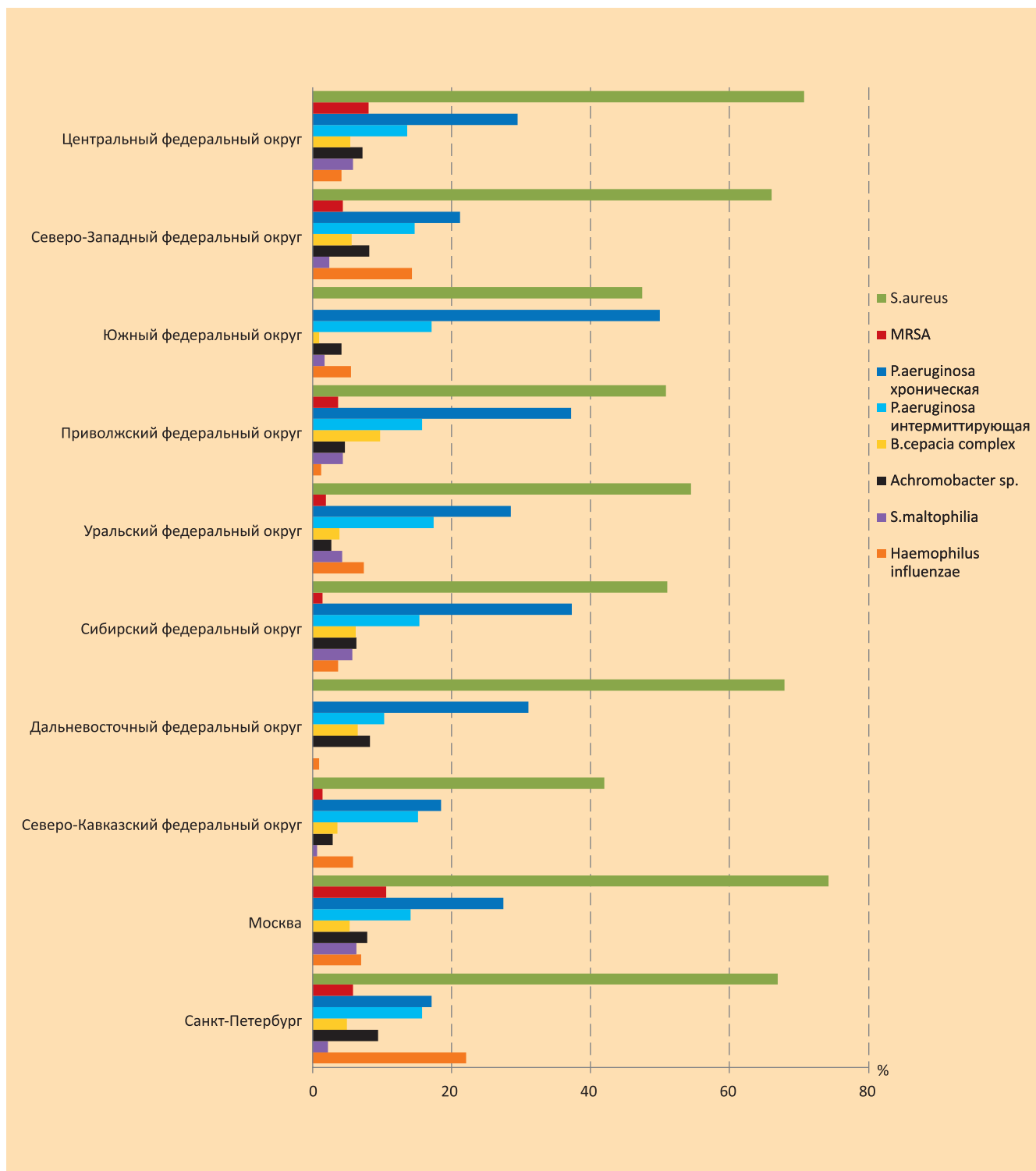


Рис. 29. Микробиологический профиль респираторного тракта больных муковисцидозом

На рис. 31 представлена доля больных инфицированных *P.aeruginosa*, которая по стране составила 33,0%. Доля пациентов с интермиттирующим высевом *P.aeruginosa* составила 15,0%.

На рис. 32 представлена доля больных, инфицированных *B.ceracia complex*, которая в стране составила 5,8%.

На рис. 33 представлена доля больных, инфицированных *Achromobacter spp.*, которая в стране составила 5,8%.

На рис. 34 представлена доля больных, инфицированных *S.maltophilia*, которая в стране составила 4,3%.

На рис. 35 представлена доля больных, инфицированных *Haemophilus influenzae*, которая в стране составила 4,7%.

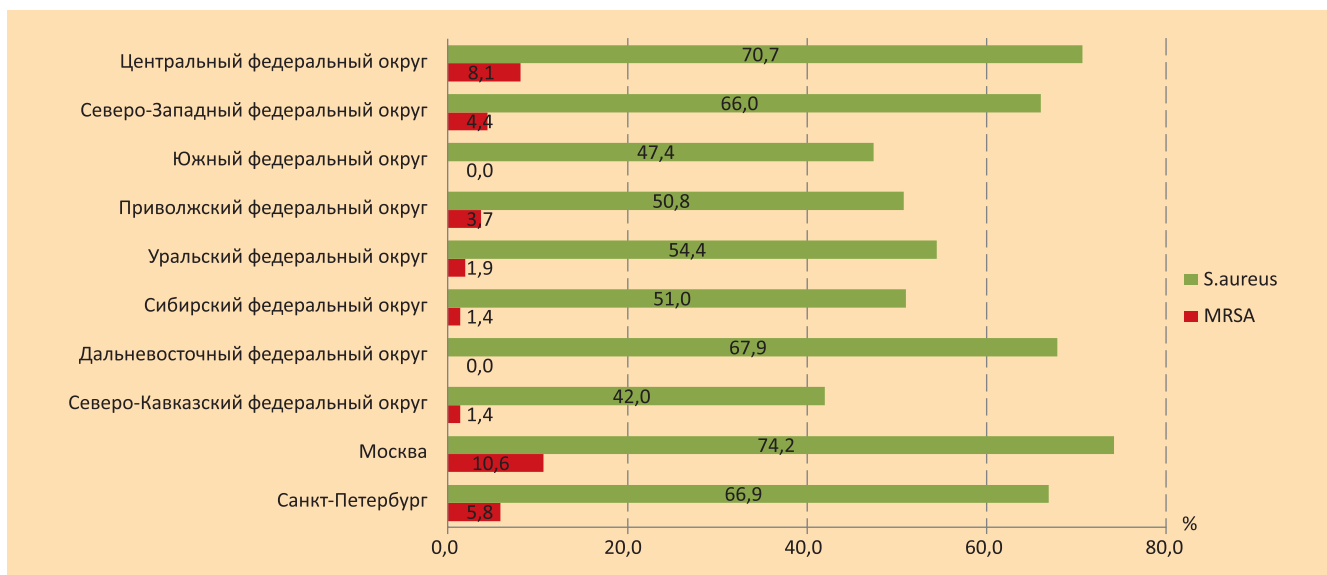


Рис. 30. Доля больных инфицированных *S.aureus*

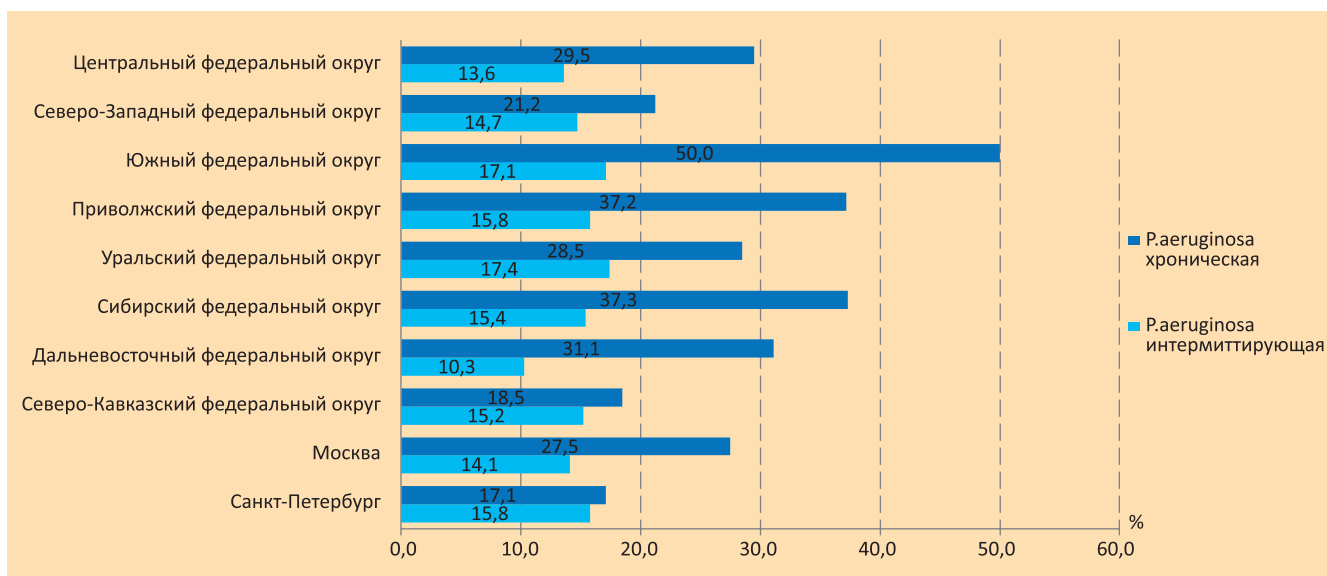


Рис. 31. Доля больных инфицированных *P.aeruginosa*

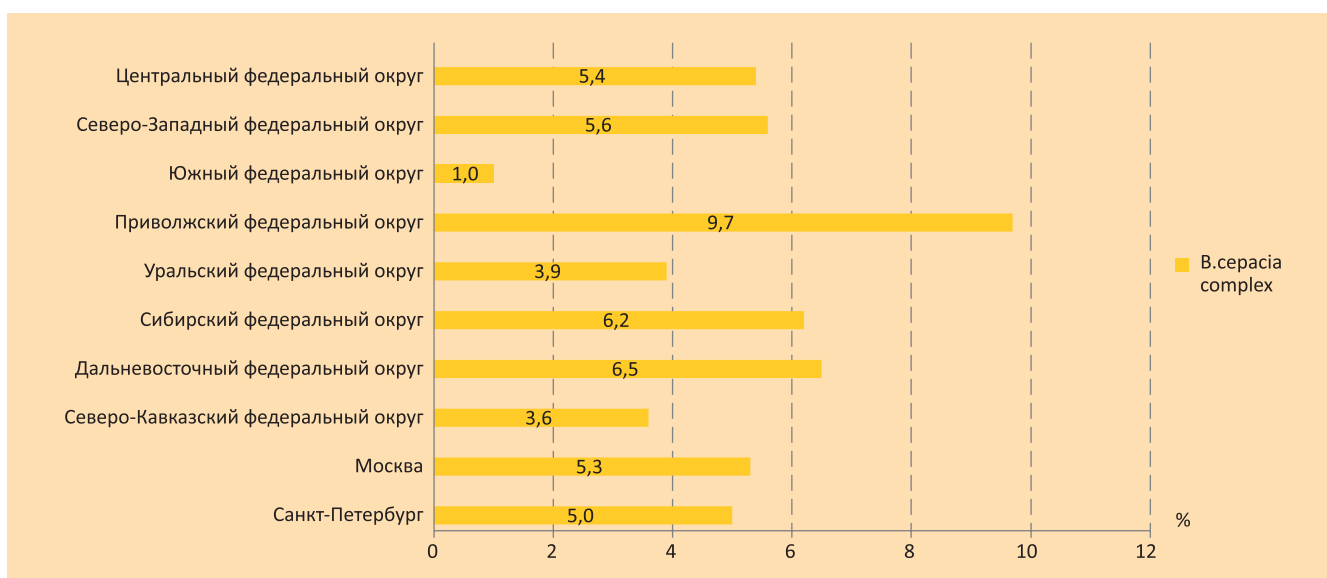


Рис. 32. Доля больных инфицированных *B.cerecia complex*

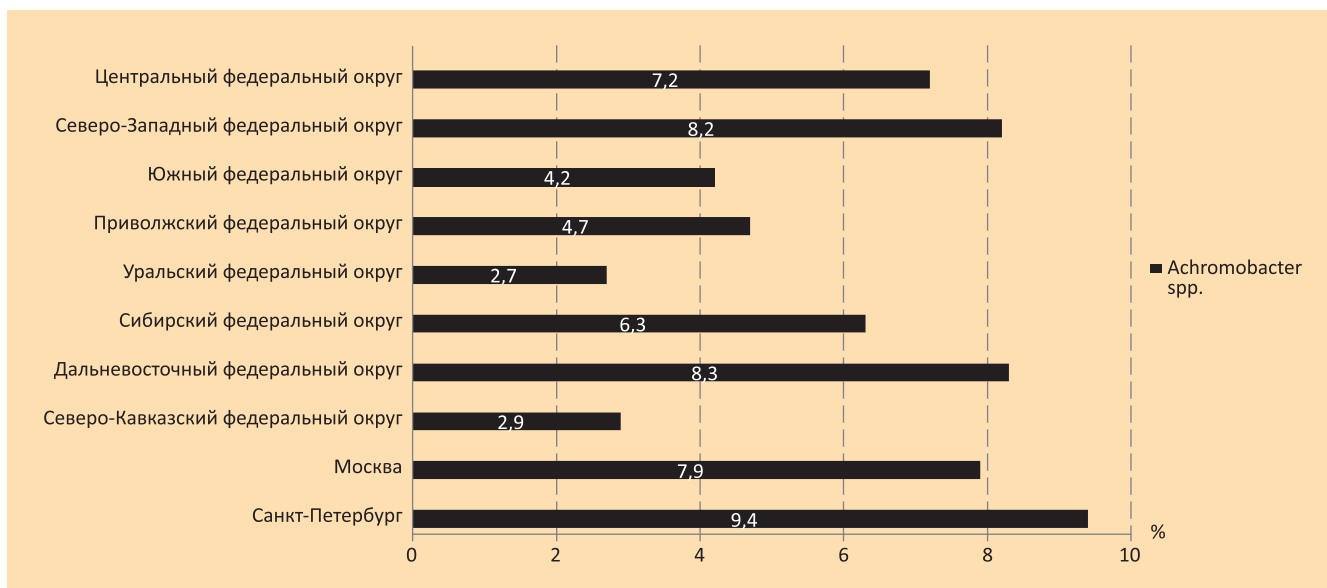


Рис. 33. Доля больных инфицированных *Achromobacter* spp.

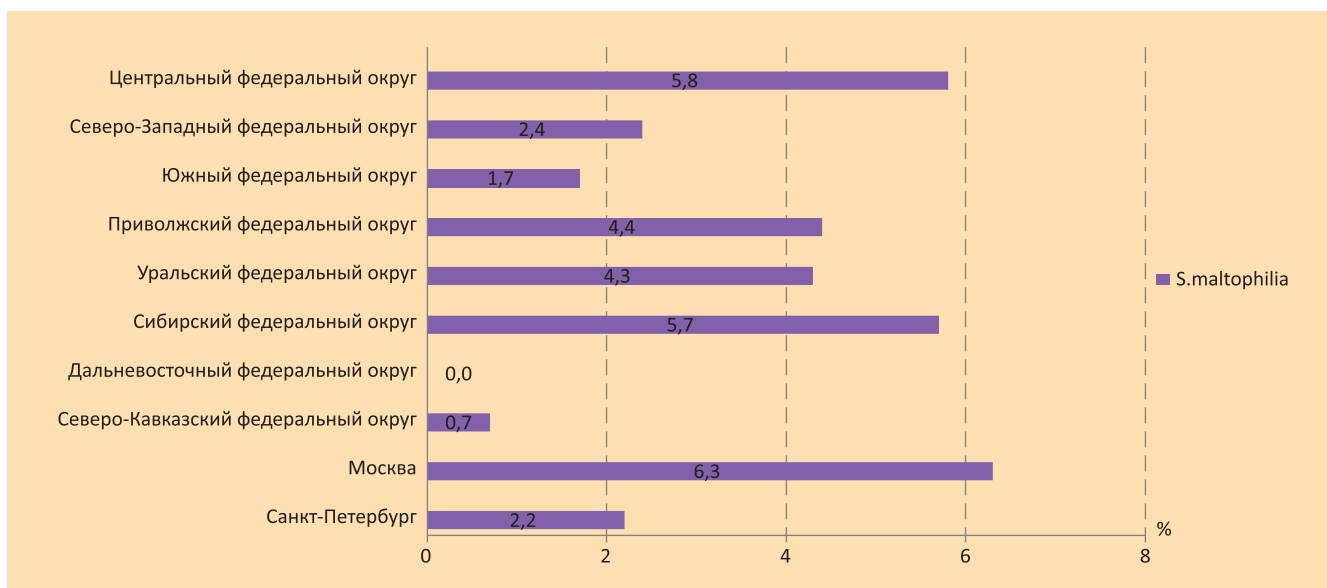


Рис. 34. Доля больных инфицированных *S.maltophilia*

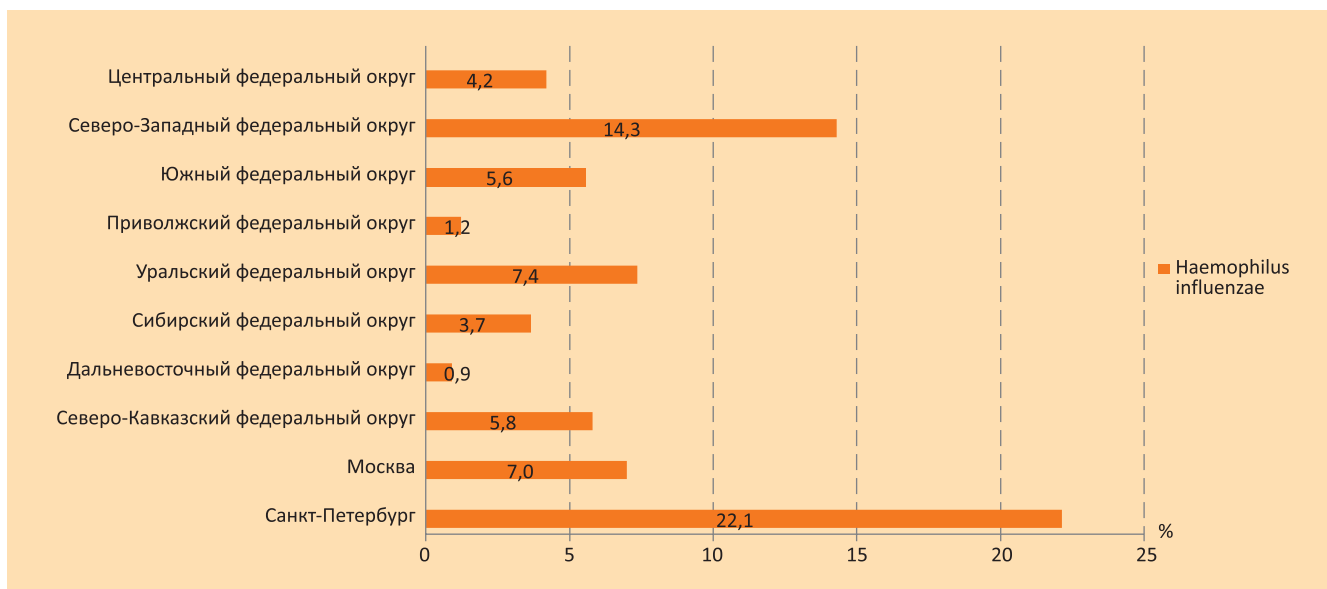


Рис. 35. Доля больных инфицированных *Haemophilus influenzae*

Респираторная функция

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

Спирометрия за отчетный год была проведена 73,1% больным муковисцидозом старше 5 лет (при этом детям в 72,6% случаев, взрослым – в 74,0%). Объем проведения спирометрии в федеральных округах представлен на рис. 36.

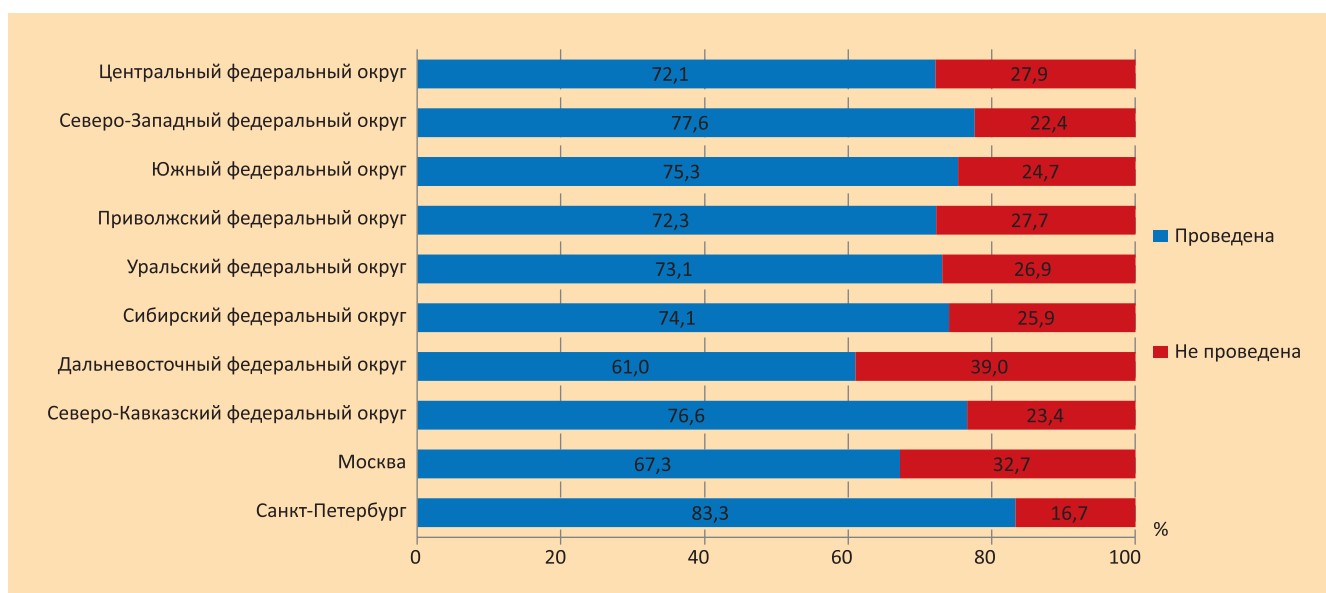


Рис. 36. Объем проведения спирометрии у больных муковисцидозом

Средние показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ составили $77,6 \pm 26,1$ %долж. и $84,6 \pm 21,8$ %долж. соответственно. Медианы: 81,0 (37,1) %долж. и 88,0 (30,0) %долж., соответственно.

На рис. 37 показано изменение ОФВ₁ и ФЖЕЛ в зависимости от возраста больных. Показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ у детей составили $84,9 \pm 22,3$ и $87,9 \pm 20,0$ %долж. соответ-

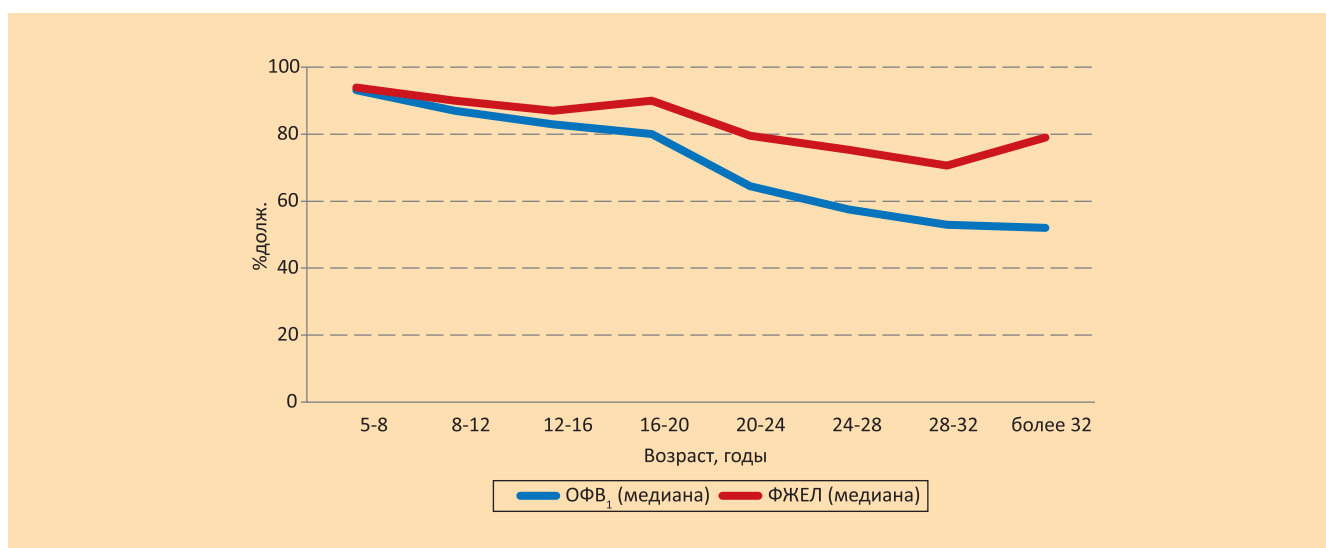


Рис. 37. Показатели спирометрии в зависимости от возраста больных

ственно (медианы: 87,0 (29,0) и 90,0 (26,9), соответственно). Аналогичные показатели у взрослых – $62,2 \pm 26,7$ и $77,8 \pm 23,7$ %долж., соответственно (медианы: 62,0 (42,0) и 80,0 (37,1), соответственно).

Гистограмма распределения $ОФВ_1$ среди детей и взрослых представлена на рис. 38.

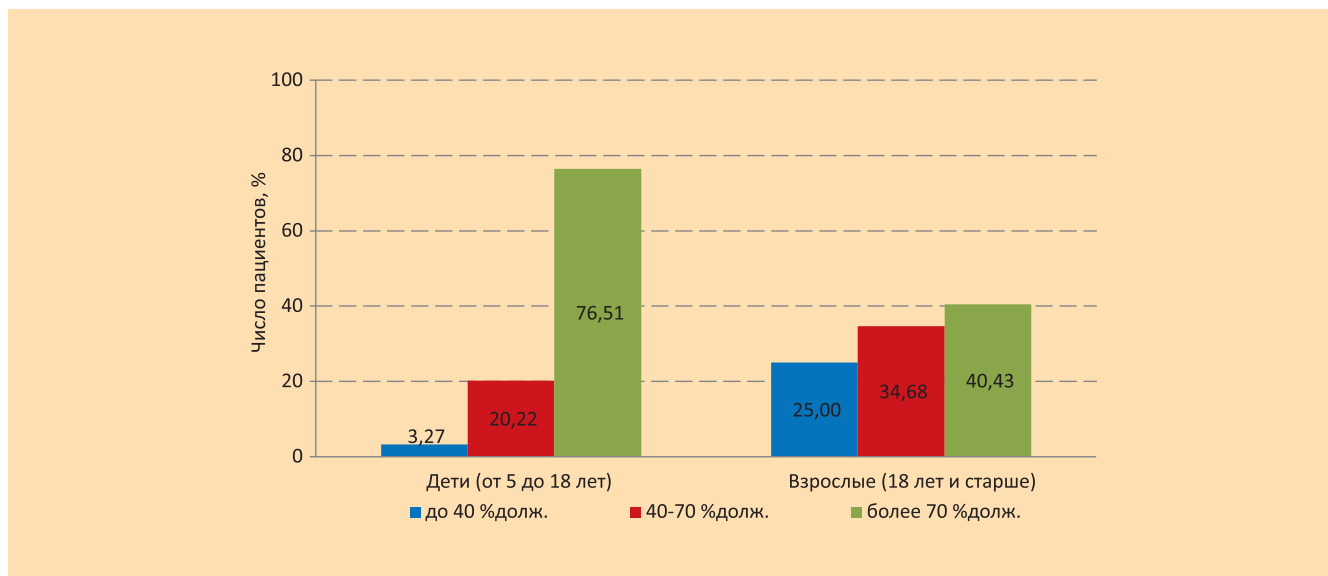


Рис. 38. Гистограмма распределения $ОФВ_1$ среди детей и взрослых

В табл. 25 представлены средние и медианы $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ больных муковисцидозом, проживающих в округах РФ.

Таблица 25
Средние и медианы $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ больных муковисцидозом, проживающих в федеральных округах РФ

Округ	Среднее \pm SD, %долж.		Медиана (IQR), %долж.	
	$ОФВ_1$	ФЖЕЛ	$ОФВ_1$	ФЖЕЛ
Центральный федеральный округ, n = 554	77,6 \pm 25,0	87,8 \pm 20,0	82,0 (31,5)	91,0 (24,0)
Северо-Западный федеральный округ, n = 149	83,2 \pm 29,5	89,1 \pm 21,0	90,0 (37,0)	92,1 (25,8)
Южный федеральный округ, n = 183	69,9 \pm 26,5	73,6 \pm 22,9	71,8 (41,1)	74,0 (37,1)
Приволжский федеральный округ, n = 391	78,0 \pm 29,1	83,0 \pm 24,2	80,9 (43,0)	84,0 (33,0)
Уральский федеральный округ, n = 147	80,8 \pm 23,1	87,7 \pm 19,0	81,0 (34,5)	89,0 (23,7)
Сибирский федеральный округ, n = 234	79,2 \pm 21,5	85,9 \pm 19,4	82,7 (28,0)	87,0 (28,2)
Дальневосточный федеральный округ, n = 47	80,9 \pm 23,3	87,9 \pm 22,5	83,0 (30,3)	86,0 (30,8)
Северо-Кавказский федеральный округ, n = 72	69,4 \pm 24,5	74,3 \pm 19,7	61,0 (30,0)	65,0 (24,8)
Москва, n = 220	75,1 \pm 26,5	86,6 \pm 21,4	79,0 (41,3)	90,0 (29,0)
Санкт-Петербург, n = 85	83,8 \pm 31,7	89,2 \pm 22,7	94,8 (53,0)	94,2 (31,2)

Нутритивный статус

Нутритивный статус больных 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 здравоохранения (World Health Organization – WHO) рекомендует констатировать недостаточность питания у подростков и взрослых, если ИМТ составляет < 18,5 кг/м² (Report of a WHO Expert Committee, 1995). При оценке нутритивного статуса детей ИМТ оценивался в системе перцентилей. Перцентиль показывает, какой процент детей и подростков того же пола и возраста имеют значение ИМТ ниже измеренного у данного больного муковисцидозом. Разграничивают 3 зоны, которые соответствуют интервалам до 25-го перцентиля, 25–75-й перцентиль и выше 75-го перцентиля. Результаты, которые укладываются по встречаемости в диапазон до 25-го перцентиля включительно, относятся к зоне «низких» значений. Зоне «высоких» значений соответствуют результаты, относящиеся к диапазону от 76-го до 100-го перцентиля включительно. За нормальные величины приняты значения в интервале («коридоре») от 26-го до 75-го перцентиля. Целевым значением для детей и подростков с муковисцидозом являются показатели 50-го перцентиля здоровых детей того же пола и возраста [7]. Расчет перцентилей ИМТ проводился при помощи программ Всемирной организации здравоохранения: WHO Anthro (для детей до 5 лет) и WHO Anthroplus (для детей старше 5 лет) (<http://www.who.int/childgrowth/software/en/> и <http://www.who.int/growthref/tools/en/>) [8]. Для оценки показателей роста и веса детей раннего возраста (до 2 лет) ИМТ не применяется. При муковисцидозе для детей младшего возраста использовали массо-ростовой индекс (МРИ) ((фактическая масса / идеальная масса по росту и полу) × 100%). Европейскими экспертами рекомендовано констатировать недостаточность питания у этой группы пациентов, если процент соответствия массы по росту или МРИ < 90% [6].

Измерение нутритивного статуса (оценка и роста и массы тела) за отчетный год было проведено у 96,9% пациентов (детям в 97,3%, взрослым – в 96,0% случаев). Охват оценкой массы тела и роста в федеральных округах представлен на рис. 39.

Показатели нутритивного статуса детей РФ составили: медиана (IQR) перцентиля массы тела (у детей до 10 лет) – 33,7 (50,4), медиана (IQR) перцентиля роста – 36,7 (54,1) (у детей от 0 до 18 лет), ИМТ (у детей от 2 до 18 лет) – 29,1 (48,9).

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

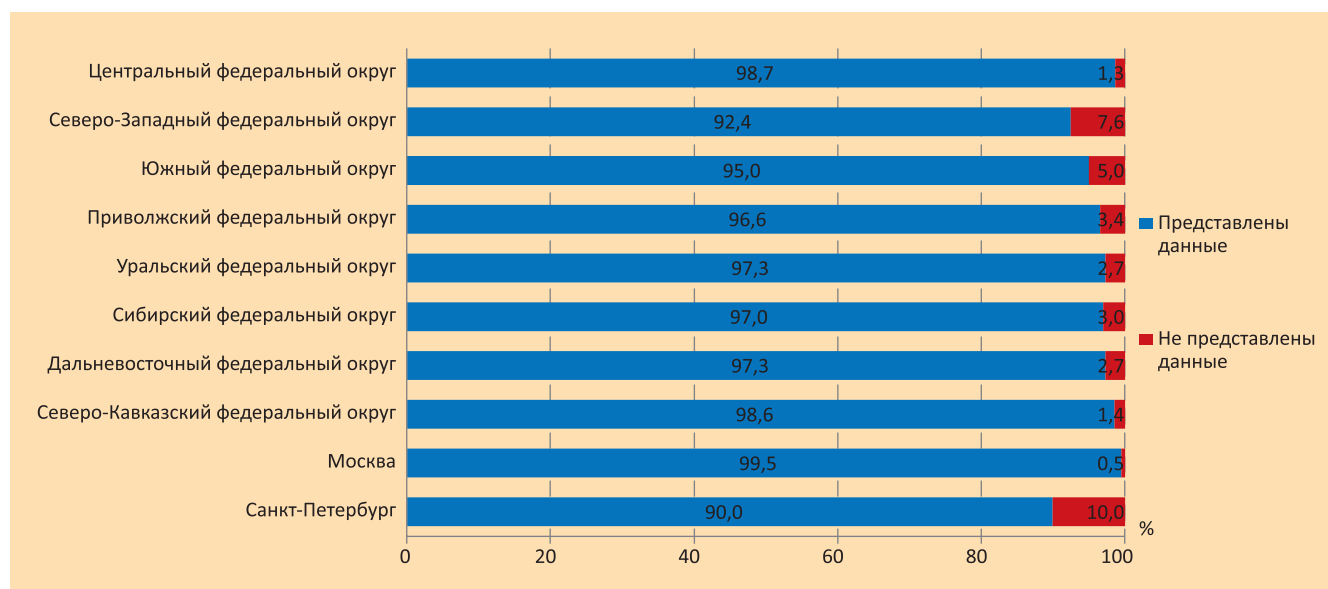


Рис. 39. Измерение нутритивного статуса у больных муковисцидозом

Таблица 26

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

Регион	Число пациентов		Среднее значение \pm SD	Нижний квартиль (значение, ниже которого находится четверть (25%) данных)	Медиана	Верхний квартиль (значение, выше которого находится четверть (25%) данных)
	n	не указано значение, n				
Центральный федеральный округ	434	10	49,5 \pm 31,0	21,2	49,0	76,1
Северо-Западный федеральный округ	125	3	39,8 \pm 30,4	13,8	33,7	62,2
Южный федеральный округ	129	4	35,3 \pm 28,8	7,4	31,9	57,1
Приволжский федеральный округ	290	6	39,1 \pm 28,5	13,8	35,0	59,5
Уральский федеральный округ	134	6	34,5 \pm 28,2	9,0	25,3	56,7
Сибирский федеральный округ	220	18	38,7 \pm 30,3	12,0	31,6	66,1
Дальневосточный федеральный округ	55	2	32,5 \pm 25,9	10,5	25,8	53,4
Северо-Кавказский федеральный округ	79	9	28,8 \pm 27,9	6,4	19,5	43,3
Москва	178	3	54,9 \pm 30,4	30,2	57,9	82,63
Санкт-Петербург	69	2	35,7 \pm 29,1	11,5	27,8	51,99

На рис. 40 представлены медианы массы тела детей с муковисцидозом в зависимости от возраста.

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		Среднее значение \pm SD	Нижний квартиль (значение, ниже которого находится четверть (25%) данных)	Медиана	Верхний квартиль (значение, выше которого находится четверть (25%) данных)
	N	N не указано значение				
Центральный федеральный округ	641	35	47,5 \pm 31,4	18,7	45,2	75,8
Северо-Западный федеральный округ	182	8	37,2 \pm 30,2	10,0	28,1	61,8
Южный федеральный округ	213	11	39,7 \pm 32,7	10,2	27,8	69,1
Приволжский федеральный округ	468	19	40,0 \pm 29,7	11,8	39,3	64,2
Уральский федеральный округ	198	10	38,2 \pm 30,9	10,7	30,7	64,8
Сибирский федеральный округ	313	34	37,9 \pm 30,2	9,7	32,6	62,9
Дальневосточный федеральный округ	87	3	39,1 \pm 28,6	17,2	33,7	57,9
Северо-Кавказский федеральный округ	99	21	30,4 \pm 278,9	6,1	22,4	45,2
Москва	252	13	54,0 \pm 31,4	26,1	55,4	82,5
Санкт-Петербург	93	4	36,1 \pm 29,50	12,5	27,4	50,0

На рис. 41 представлена медиана роста в зависимости от возраста детей.

Среди детей от 2 до 18 лет медиана перцентилей ИМТ (рис. 42) составила 29,1 (48,9): для мальчиков – 29,5 (49,4), для девочек – 29,1 (47,0). Перцентиль ИМТ<25 наблюдался в 45,1% случаев: у мальчиков – в 45,2%, у девочек – в 45,0%.

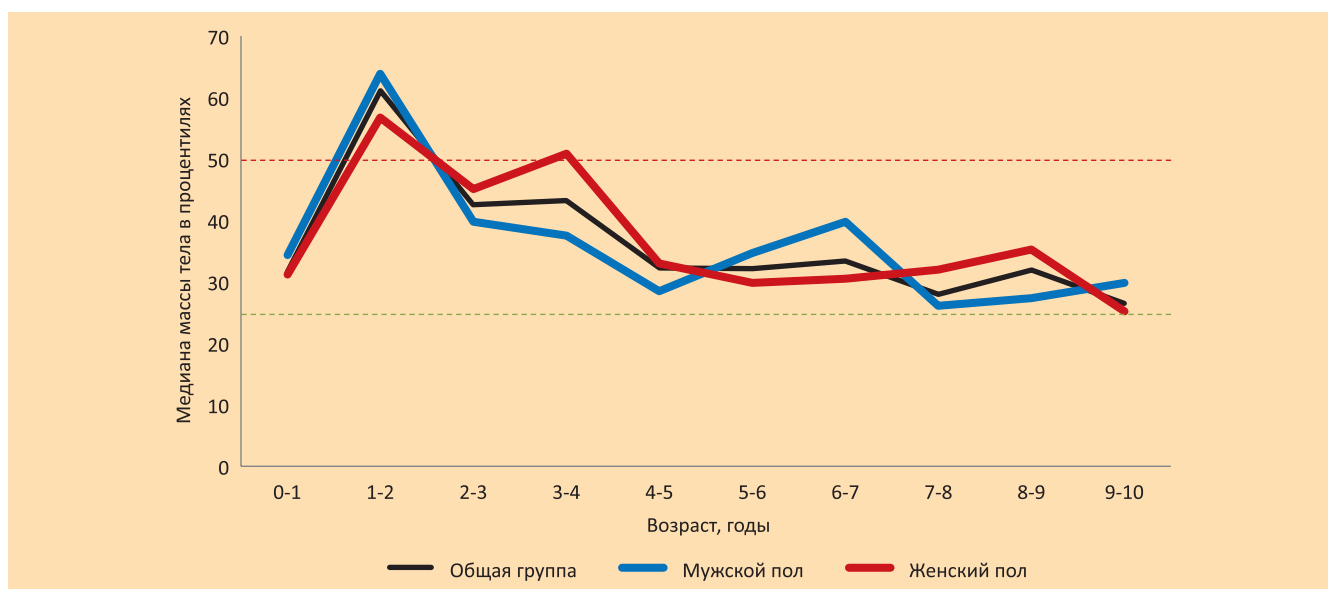


Рис. 40. Медиана массы тела в перцентиле в зависимости от возраста (до 10 лет): красная сплошная линия – женский пол; синяя – мужской; черная – общее значение по группе; красная прерывистая – целевое значение (50-й перцентиль); зеленая прерывистая – 25-й перцентиль

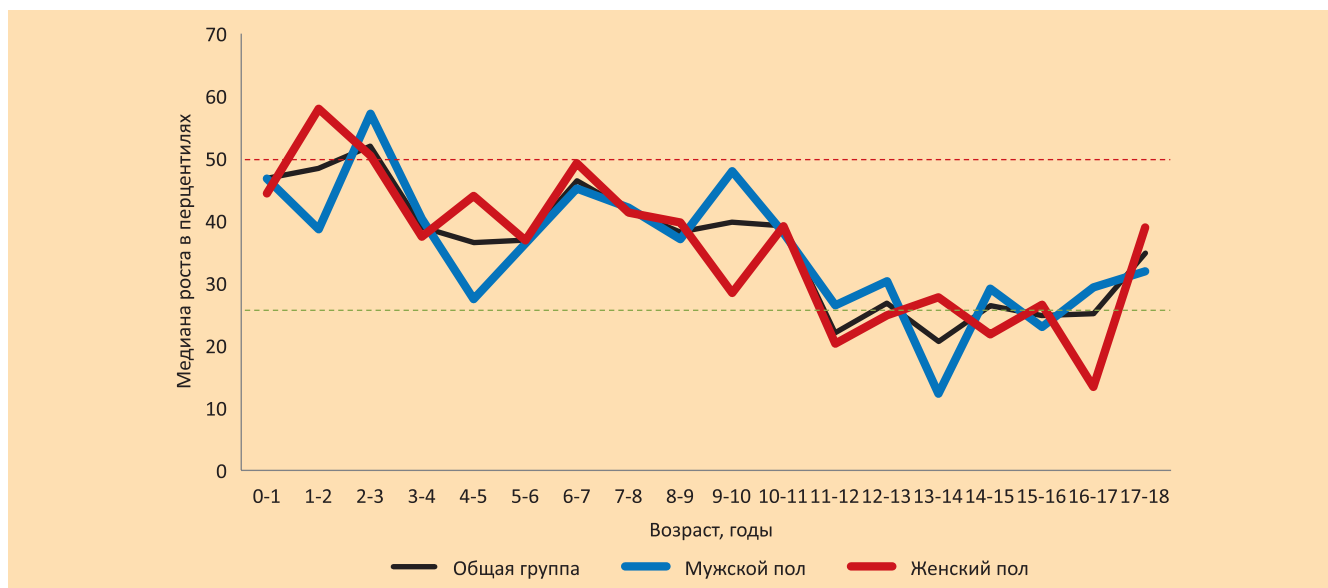


Рис. 41. Медиана роста в перцентилях в зависимости от возраста (до 18 лет): красная сплошная линия – женский пол; синяя – мужской; черная – общее значение по группе; красная прерывистая – целевое значение (50-й перцентиль); зеленая прерывистая – 25-й перцентиль

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

Таблица 28

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

Регион	Число пациентов		Среднее значение \pm SD	Нижний квартиль (значение, ниже которого находится четверть (25%) данных)	Медиана	Верхний квартиль (значение, выше которого находится четверть (25%) данных)
	N	N не указано значение				
Центральный федеральный округ	576	21	40,4 \pm 30,2	13,3	34,8	65,4
Северо-Западный федеральный округ	145	8	35,8 \pm 28,2	12,1	26,4	60,3
Южный федеральный округ	196	13	33,2 \pm 29,6	6,2	25,9	54,8
Приволжский федеральный округ	417	24	34,5 \pm 28,3	9,7	28,4	54,4
Уральский федеральный округ	183	4	32,6 \pm 28,2	9,9	24,8	51,0
Сибирский федеральный округ	294	14	34,5 \pm 329,4	10,4	26,8	55,6
Дальневосточный федеральный округ	73	5	36,2 \pm 30,6	9,3	26,8	62,5
Северо-Кавказский федеральный округ	98	7	37,4 \pm 28,7	14,4	34,6	56,3
Москва	232	6	42,0 \pm 29,8	15,6	37,1	66,1
Санкт-Петербург	66	3	34,9 \pm 27,2	14,0	23,9	60,6

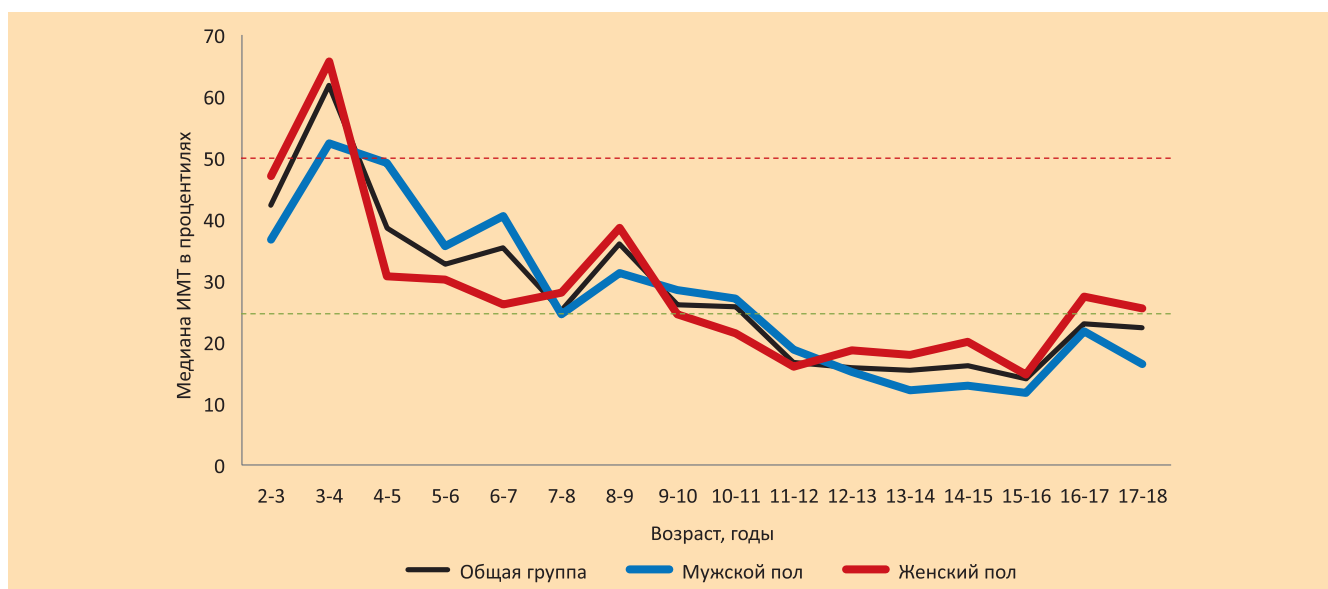


Рис. 42. Медиана ИМТ в перцентилях в зависимости от возраста (от 2 до 18 лет): красная сплошная линия – женский пол; синяя – мужской; черная – общее значение по группе; красная прерывистая – целевое значение (50-й перцентиль); зеленая прерывистая – 25-й перцентиль

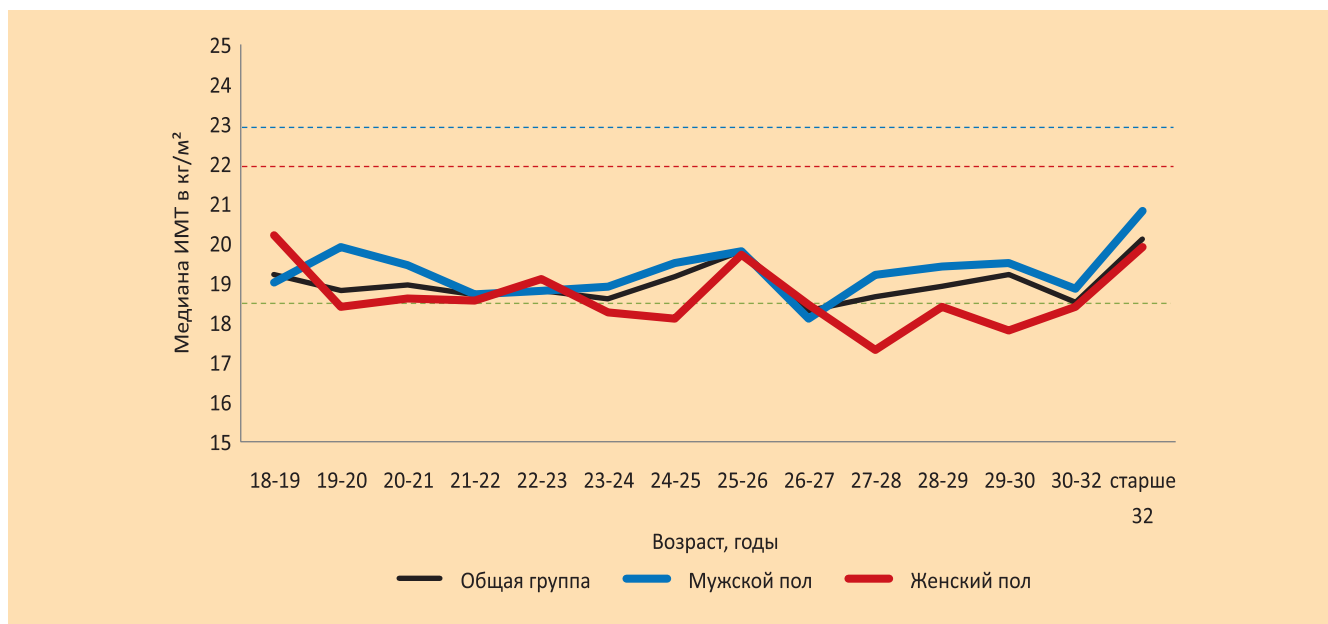


Рис. 43. Медиана ИМТ у взрослых больных муковисцидозом (старше 18 лет) в зависимости от возраста: красная сплошная линия – женский пол; синяя – мужской; черная – общее значение по группе; прерывистая красная линия – целевое значение для женщин (22 кг/м²); прерывистая синяя линия – целевое значение для мужчин (23 кг/м²); прерывистая зеленая линия – нижняя граница нормы (18,5 кг/м²)

Показатели нутритивного статуса взрослых составили: медиана (IQR) массы тела – 54,0 (13,9) кг, роста – 168,0 (14,0) см, ИМТ – 19,1 (3,8) 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 (IQR)
Центральный федеральный округ	277	54,4±11,4	167,2±9,6	19,4±3,1	18,8 (3,7)
Северо-Западный федеральный округ	54	56,6±13,0	168,7±10,6	19,7±3,1	19,1 (3,7)
Южный федеральный округ	59	54,3±9,1	168,3±7,7	19,2±2,9	18,3 (3,1)
Приволжский федеральный округ	165	56,0±11,6	168,8±9,0	19,6±3,2	19,3 (4,4)
Уральский федеральный округ	47	57,8±12,6	166,5±10,3	20,7±3,5	20,7 (4,8)
Сибирский федеральный округ	67	56,0±11,4	168,3±8,8	19,7±3,0	19,4 (3,3)
Дальневосточный федеральный округ	18	56,4±10,3	168,1±10,2	19,8±2,3	20,3 (3,9)
Северо-Кавказский федеральный округ	17	58,8±11,2	171,2±9,0	20,1±3,7	19,7 (5,0)
Москва	131	54,9±9,8	168,5±8,7	19,3±2,7	19,1 (3,6)
Санкт-Петербург	38	57,8±14,0	168,9±9,9	20,1±3,4	19,2 (4,3)

Среди взрослых медиана ИМТ (рис. 43) составила 19,1 (3,8) кг/м², для мужчин – 19,4 (4,2) кг/м², для женщин – 18,7 (3,7) кг/м². ИМТ < 18,5 кг/м² наблюдался в 41,3% случаев: у мужчин – в 37,2%, у женщин – в 45,7%.

Нутритивный статус и респираторная функция

Показатели ФВД, выраженные в процентах от должных значений (% долж.) в зависимости от нутритивного статуса представлены на рис. 44 и рис. 45.

Полученные графики демонстрируют, что показатели респираторной функции ($ОФВ_1$ и ФЖЕЛ) пациентов возрастают при улучшении нутритивного статуса (увеличении ИМТ). Взаимосвязь между величиной ИМТ и $ОФВ_1$ более очевидна для больных муковисцидозом старше 18 лет.

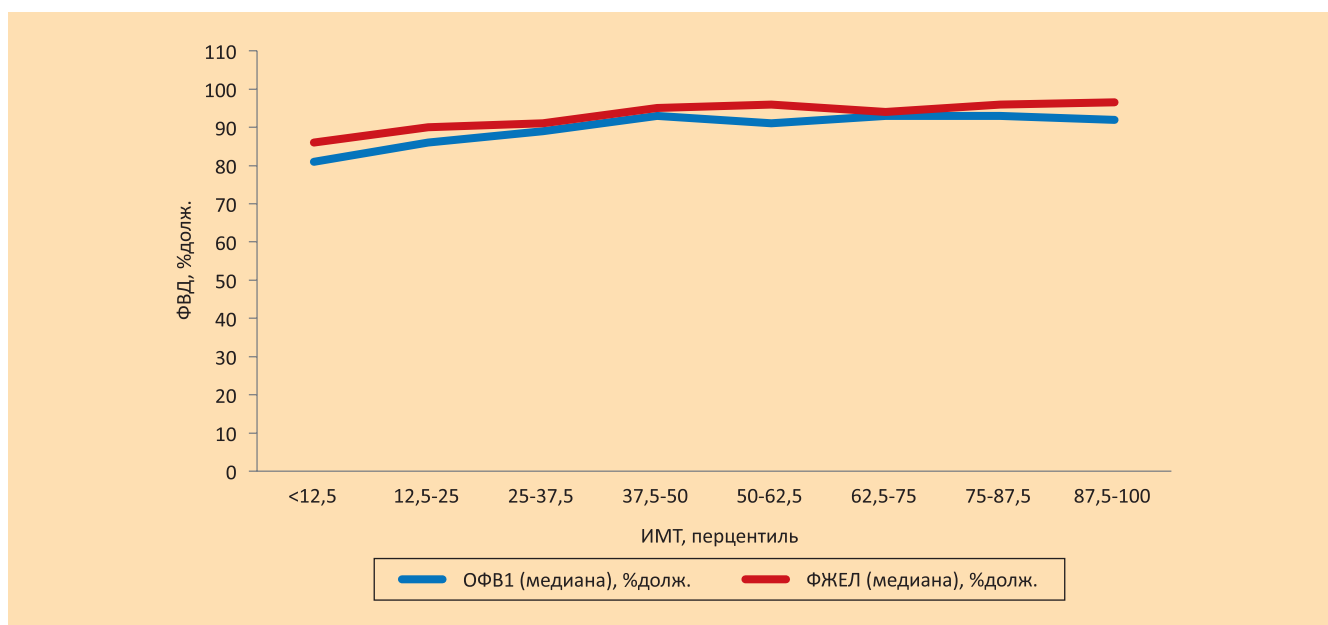


Рис. 44. Медианы спирометрических величин у детей и подростков с муковисцидозом (от 5 до 18 лет) в зависимости от нутритивного статуса

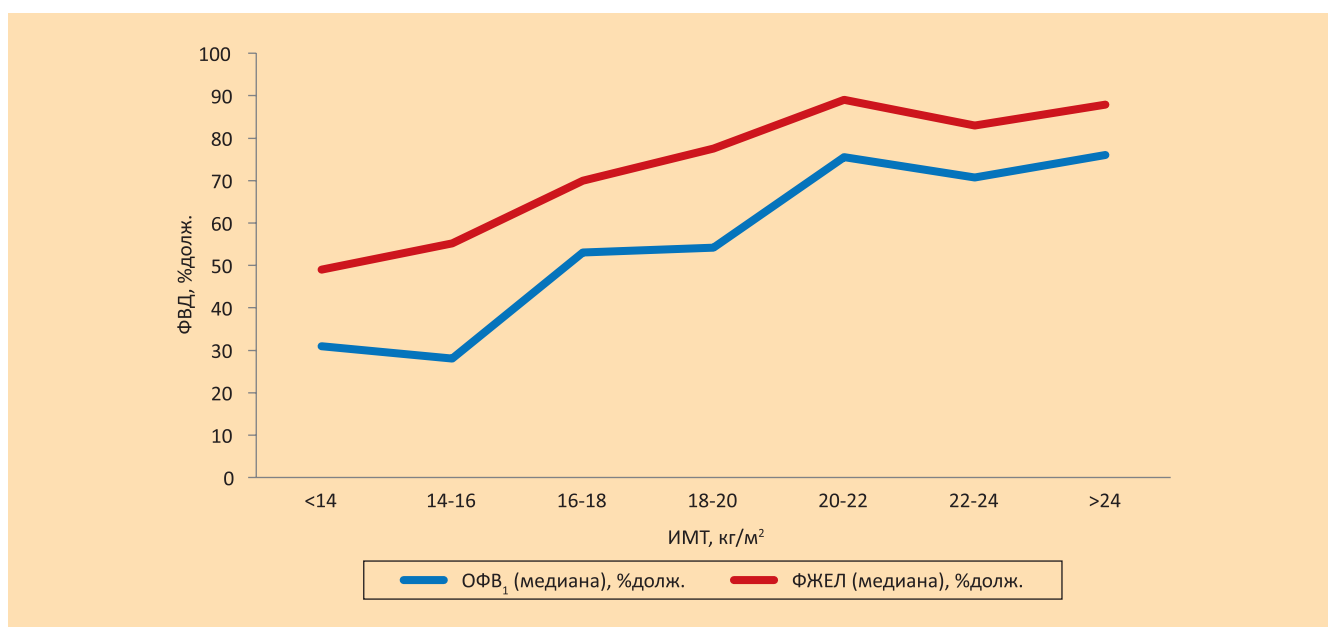


Рис. 45. Медианы спирометрических величин у взрослых больных муковисцидозом (старше 18 лет) в зависимости от нутритивного статуса

Осложнения заболевания в текущем году

На рис. 46 отражена частота развития аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА), сахарного диабета с ежедневным применением инсулина, пневмоторакса (с дренированием грудной клетки), кровохарканья, остеопороза и применения кислородотерапии в зависимости от возраста больных.

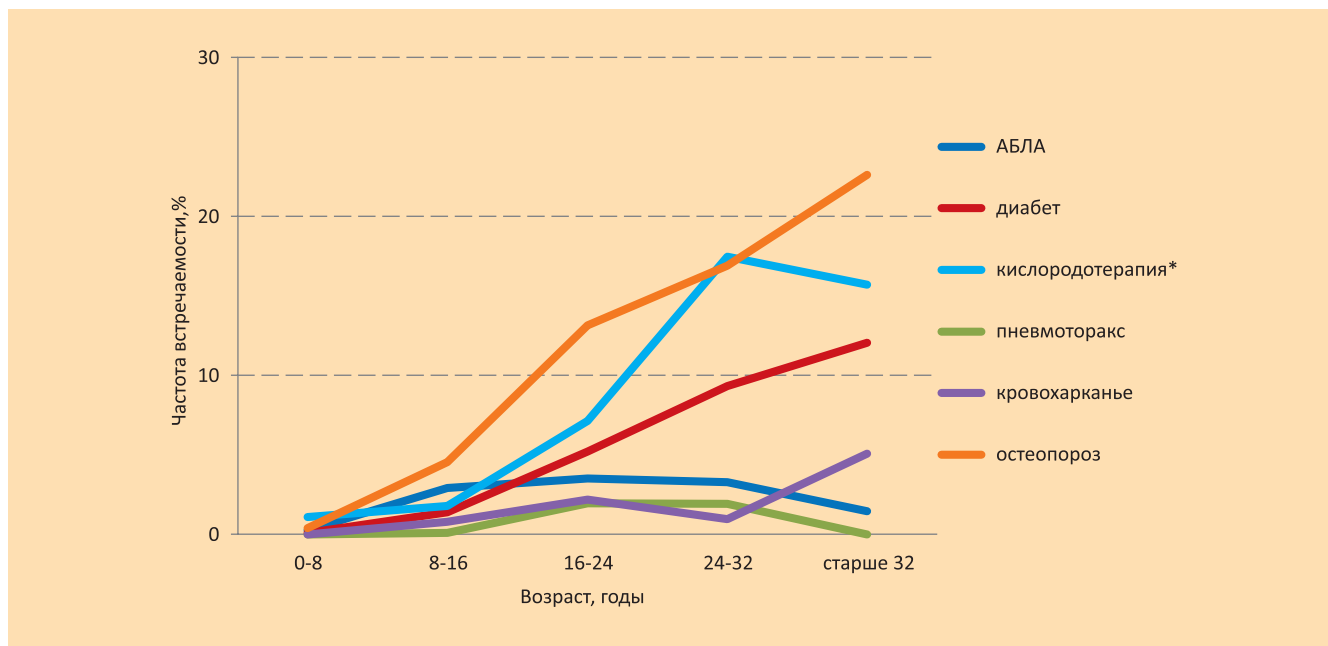


Рис. 46. Частота развития аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА), сахарного диабета с ежедневным применением инсулина, пневмоторакса (с дренированием грудной клетки), кровохарканья (легочного кровотечения), остеопороза (низкой костной массы) и применения кислородотерапии в зависимости от возраста больных.

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

На рис. 47 представлено изменение структуры поражения печени с зависимости от возраста больных.

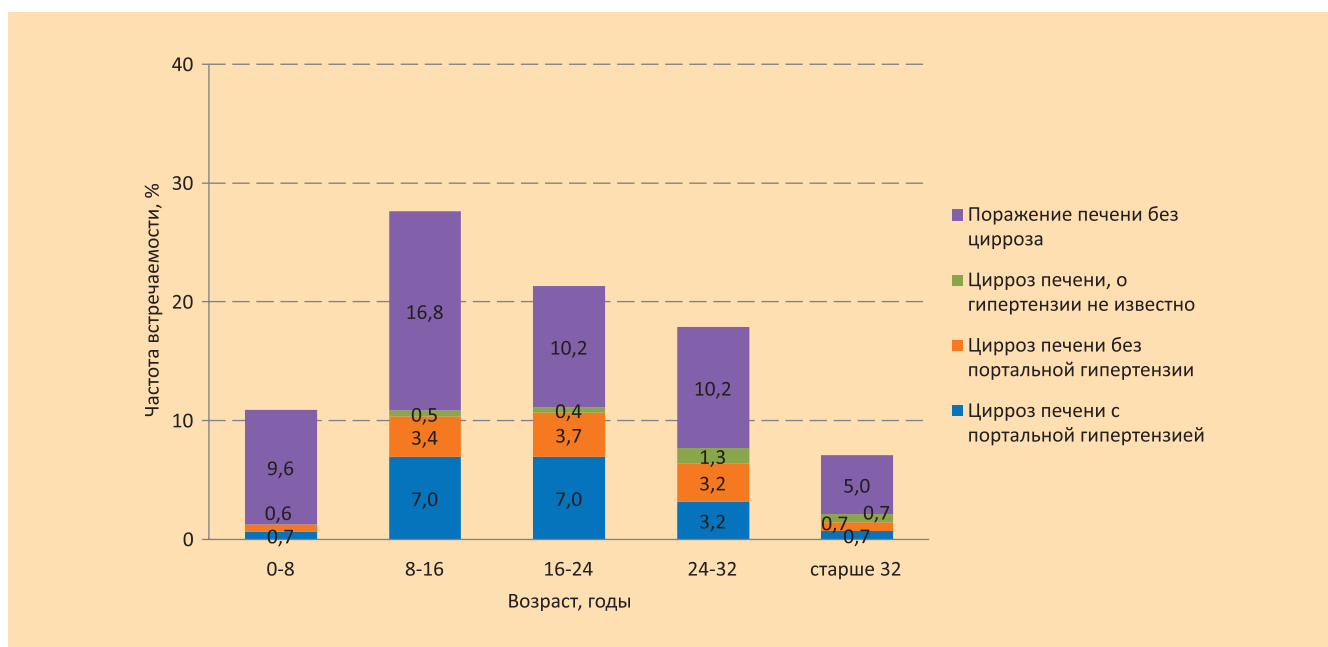


Рис. 47. Структура поражения печени в зависимости от возраста больных

Сравнительный анализ частоты осложнений за отчетный год между детьми и взрослыми представлен в табл. 30.

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

Осложнение	Все	Дети	Взрослые
Аллергический бронхолегочный аспергиллез, %	1,95	1,55	3,18
Сахарный диабет с ежедневным приемом инсулина, %	2,73	0,77	8,76
Пневмоторакс, потребовавший дренирования грудной клетки, %	0,51	0,21	1,43
Цирроз печени с портальной гипертензией/гиперспленизмом, %	3,89	3,97	3,66
Цирроз печени без портальной гипертензии/гиперспленизма, %	2,22	1,92	3,13
Цирроз печени, данных о портальной гипертензии нет, %	0,39	0,26	0,78
Поражение печени без цирроза, %	11,89	13,05	8,36
Легочное кровотечение, %	0,91	0,60	1,84
Остеопороз (низкая костная масса), %	6,94	3,03	16,54
Хронический полипозный риносинусит, %	28,28	27,03	32,03
Электролитные расстройства, %	2,92	3,73	0,40
Синдром дистальной кишечной обструкции, %	1,72	2,20	0,26
Наличие онкологического заболевания, %	0,19	0,00	0,78
Амиллоидоз, %	0,10	0,04	0,27

Аллергический бронхолегочный аспергиллез

Диагностические критерии:

- острая или подострая клиническая манифестация (кашель, одышка, снижение переносимости физической нагрузки, астма физической нагрузки, 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 1,5% пациентов.

Частота развития сахарного диабета с ежедневным приемом инсулина представлена на рис. 49, который зафиксирован у 2,7% больных.

Частота развития пневмоторакса с дренированием грудной клетки представлена на рис. 50. Данное осложнение зафиксировано у 0,5% 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 (UK Registry). Эти критерии позволяют отделить пациентов с тяжелым поражением печени (с портальной гипертензией) от случаев со средней тяжестью поражения (цирроз без портальной гипертензии).

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

Цирроз печени с портальной гипертензией зафиксирован у 3,9%, без портальной гипертензии – у 2,2%, цирроз печени (гипертензия не известна) у 0,4% больных и поражение печени без цирроза – у 11,9% пациентов.

Частота легочного кровотечения в отчетном году представлена на рис. 52, которое зафиксировано у 0,9 % больных.

Частота остеопороза (низкая костная масса) представлена на рис. 53, который зафиксирован у 6,9% больных.

Частота хронического полипозного риносинусита представлена на рис. 54, который зафиксирован у 28,3% больных.

Частота электролитных расстройств в отчетном году представлена на рис. 55, которые зафиксированы у 2,9% больных.

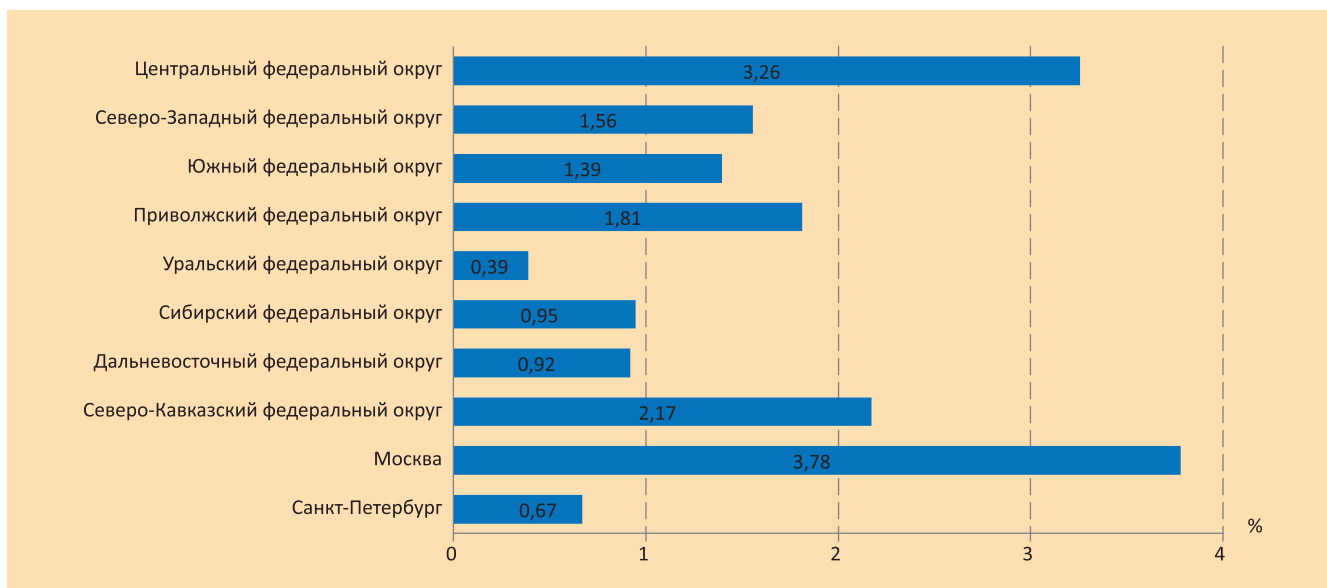


Рис. 48. Частота аллергического бронхолегочного аспергиллеза среди больных муковисцидозом

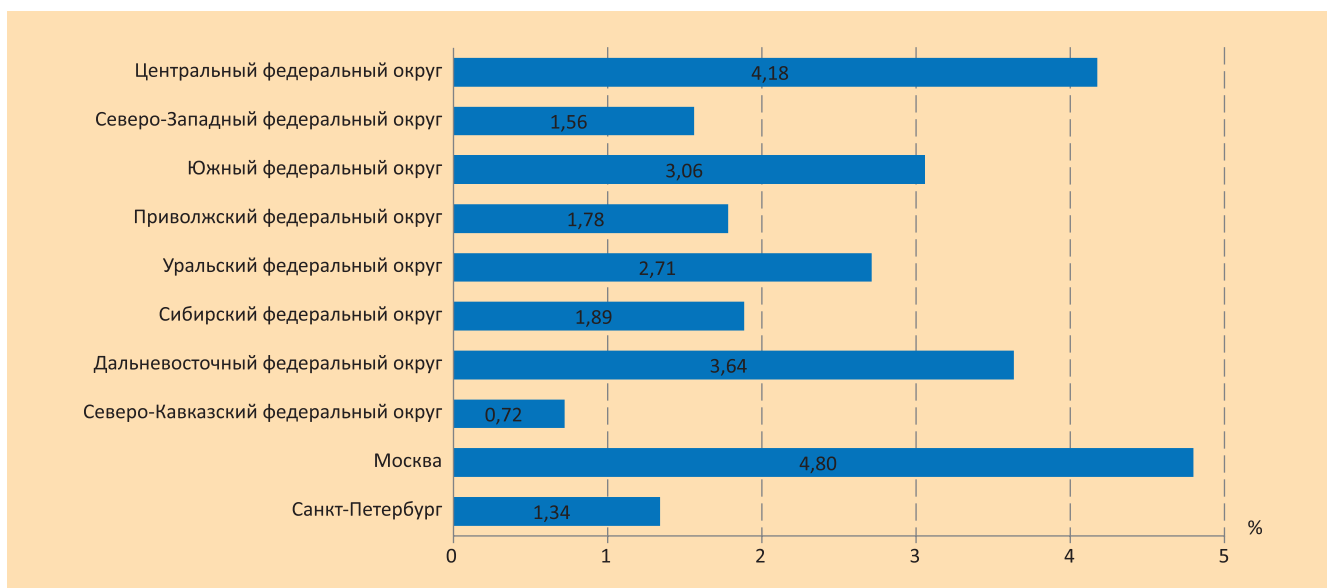


Рис. 49. Частота сахарного диабета с ежедневным приемом инсулина среди больных муковисцидозом

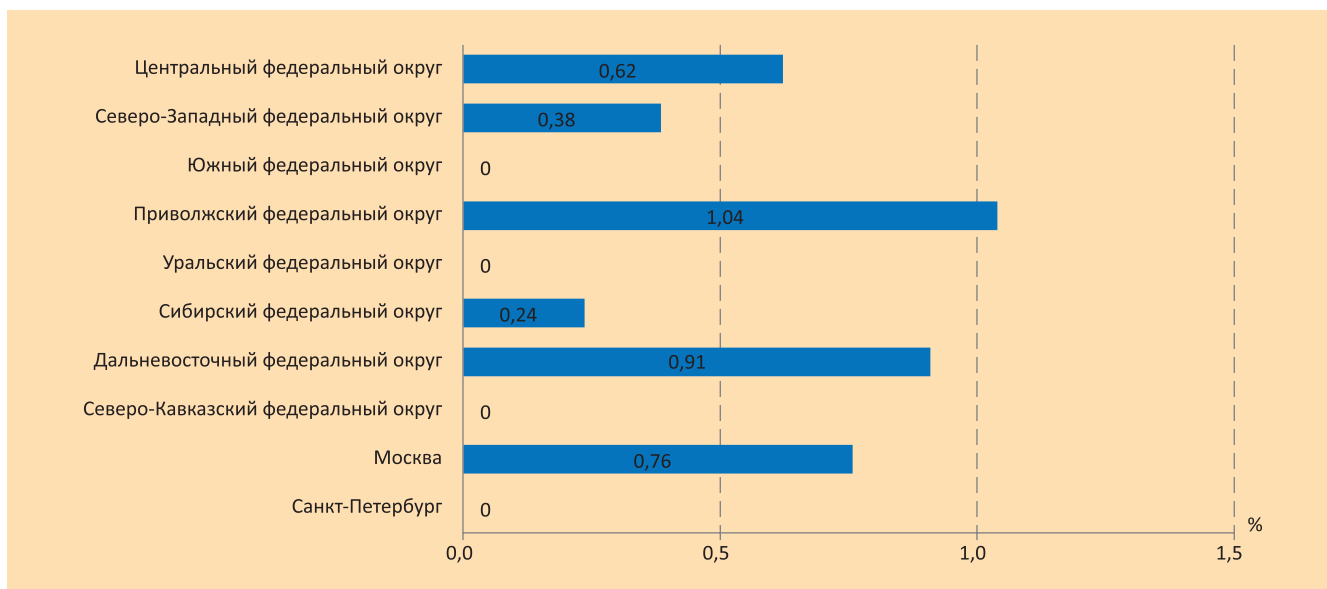


Рис. 50. Частота развития пневмоторакса с дренированием грудной клетки в отчетном году среди больных муковисцидозом

Осложнения заболевания в текущем году

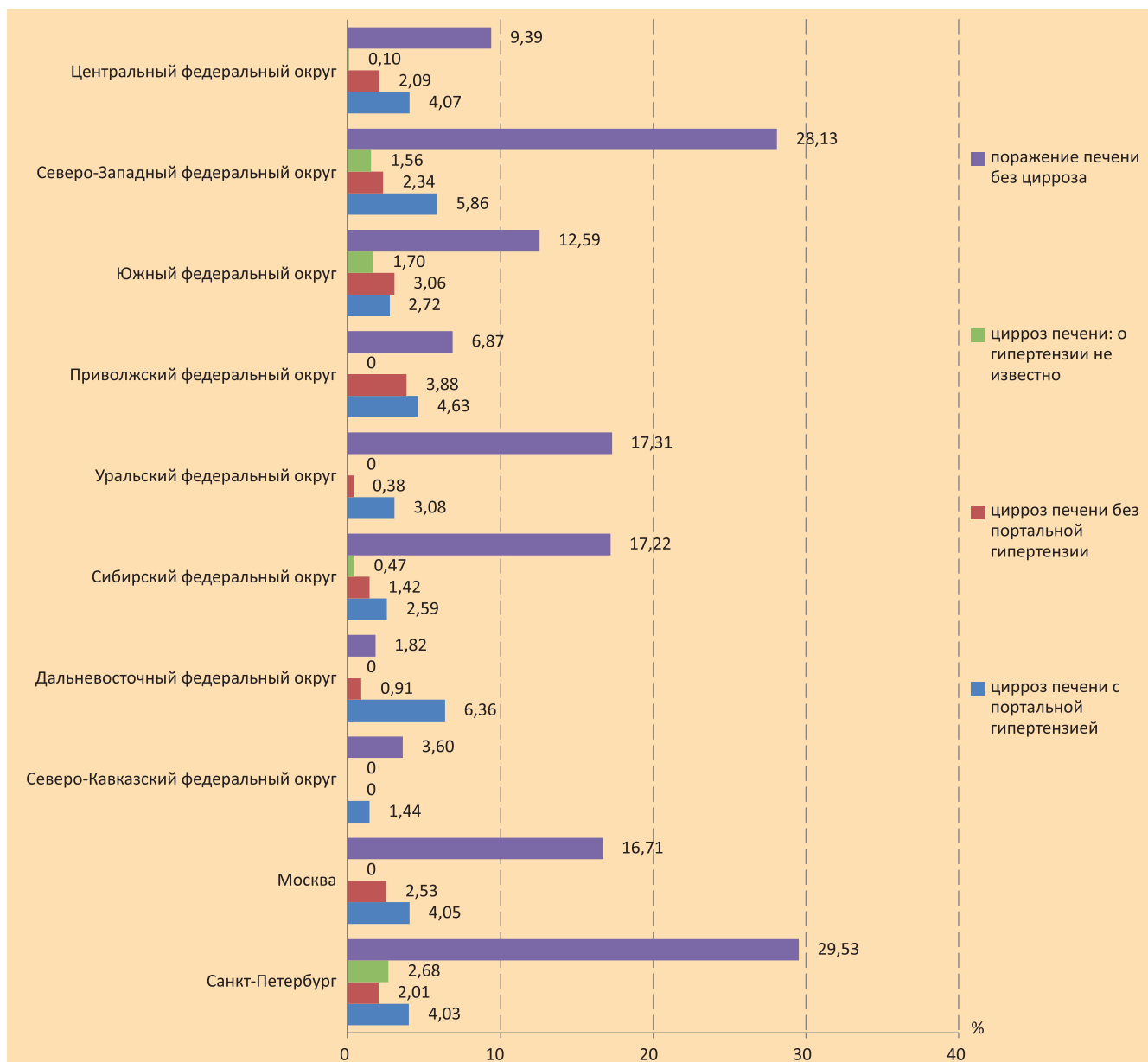


Рис. 51. Частота поражения печени среди больных муковисцидозом

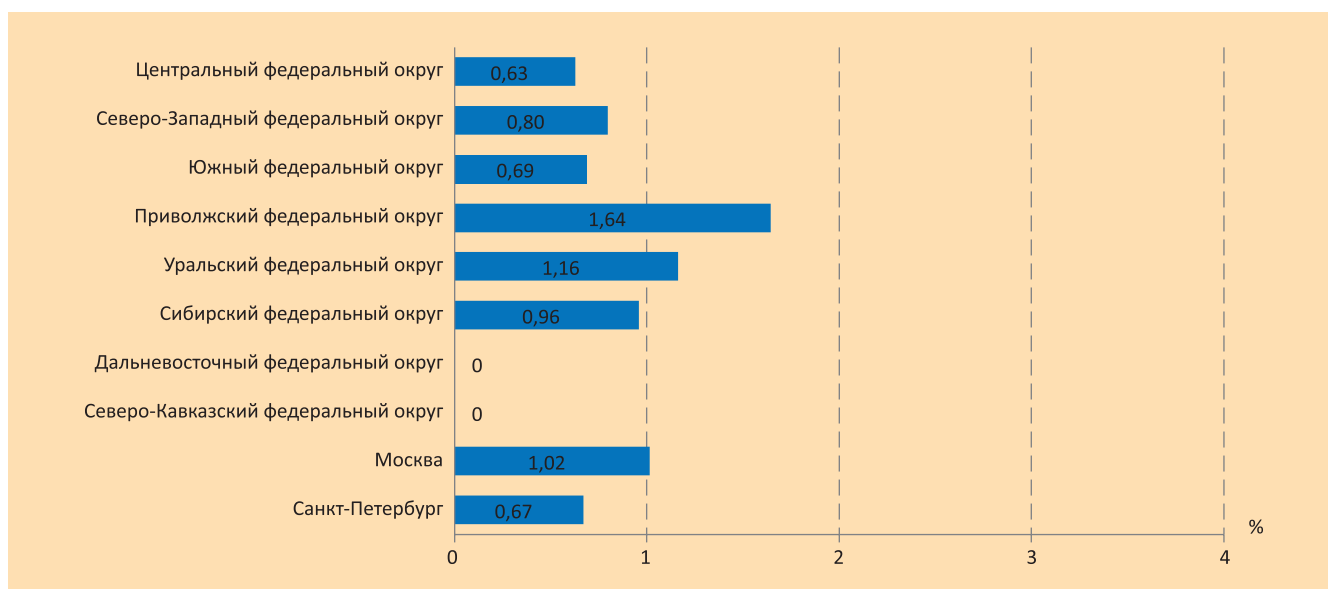


Рис. 52. Частота легочного кровотечения у больных муковисцидозом

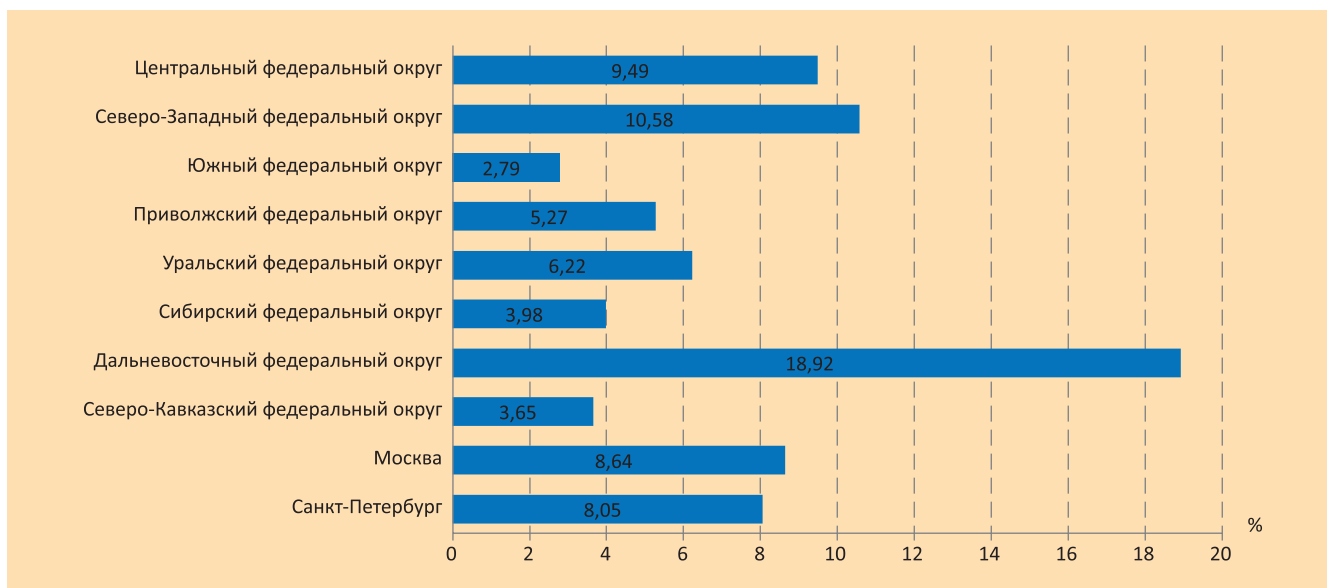


Рис. 53. Частота развития остеопороза (низкой костной массы) у больных муковисцидозом

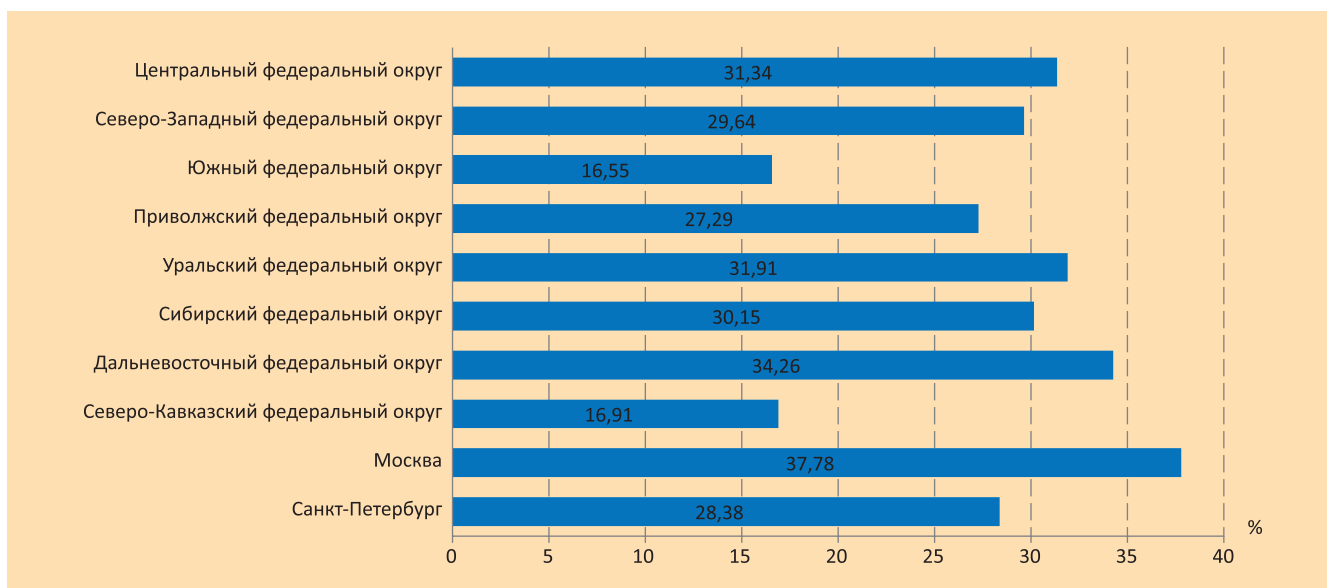


Рис. 54. Частота развития хронического полипозного риносинусита у больных муковисцидозом

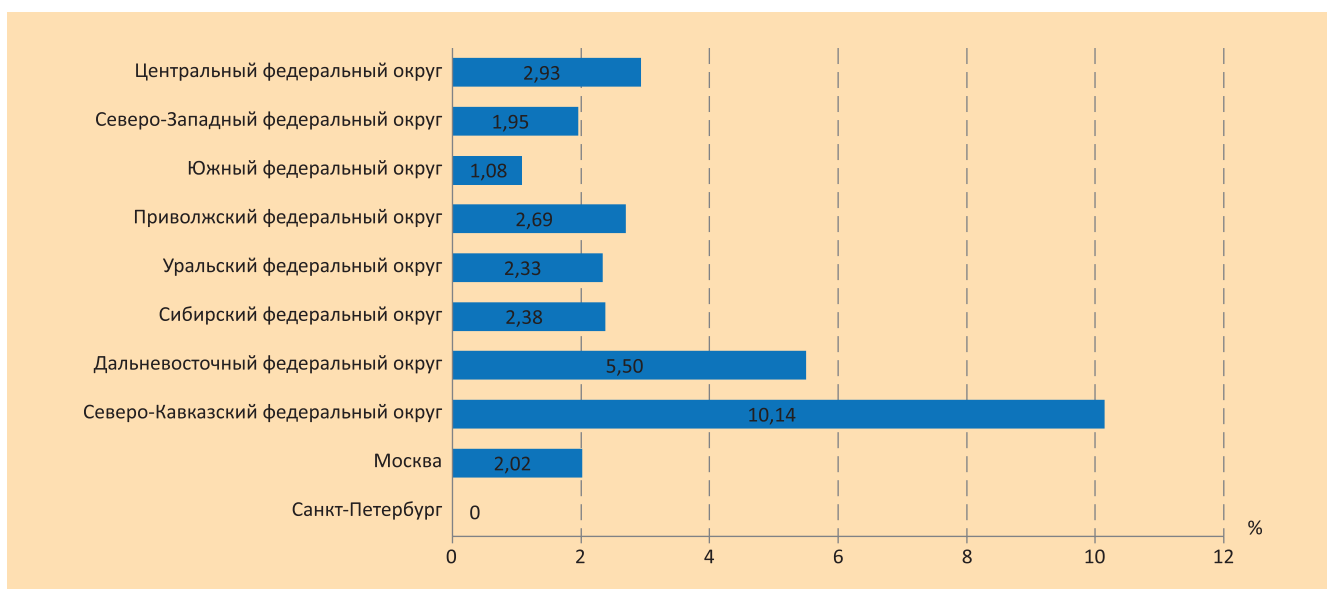


Рис. 55. Частота электролитных расстройств у больных муковисцидозом

Лечение

Объем терапии муковисцидоза в зависимости от возраста больных представлен на рис. 56 и в табл. 31.

Таблица 31

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

Терапия	Все	Дети	Взрослые
Гипертонический раствор натрия хлорида (>3 мес.), %	67,55	72,66	51,96
Ингаляции Маннитола (>3 мес.), %	1,29	1,50	0,66
Антибиотики (>3 мес.)			
ингаляционные, %	45,86	43,61	52,73
внутривенные, %	38,04	31,98	56,60
пероральные, %	59,35	52,58	80,03
Бронходилататоры, (>3 мес.), %	49,89	44,23	67,19
Глюкокортикостероиды(>3 мес.)			
ингаляционные, %	14,85	11,65	24,64
системные, %	3,69	2,85	6,26
Дорназа альфа (>3 мес.), %	95,71	97,88	89,09
Азитромицин (>3 мес.), %	31,88	30,04	37,48
Урсодезоксихолевая кислота, %	88,61	94,77	69,67
Панкреатические ферменты, %	92,21	94,86	84,14
Ингибиторы протонной помпы (>3 мес.), %	18,78	17,57	22,45
Жирорастворимые витамины, (>3 мес.) %	88,92	93,77	74,15
Кинезитерапия, %	79,98	87,18	58,06
Кислородотерапия, %	4,52	1,49	13,78
CFTR модуляторы, %			
Ивакафтор	0,16	0,00	0,65
Люмакафтор / Ивакафтор	0,16	0,04	0,52
Тезакафтор /Ивакафтор	0,03	0,00	0,13
Всего:	0,35	0,04	1,30
Неинвазивная вентиляция легких, (>3 мес.), %			
CPAP (режим постоянного положительного давления в дыхательных путях)	0,35%	0,42%	0,13%
BiPAP (режим двухуровневого положительного давления в дыхательных путях)	0,96%	0,08%	3,65%

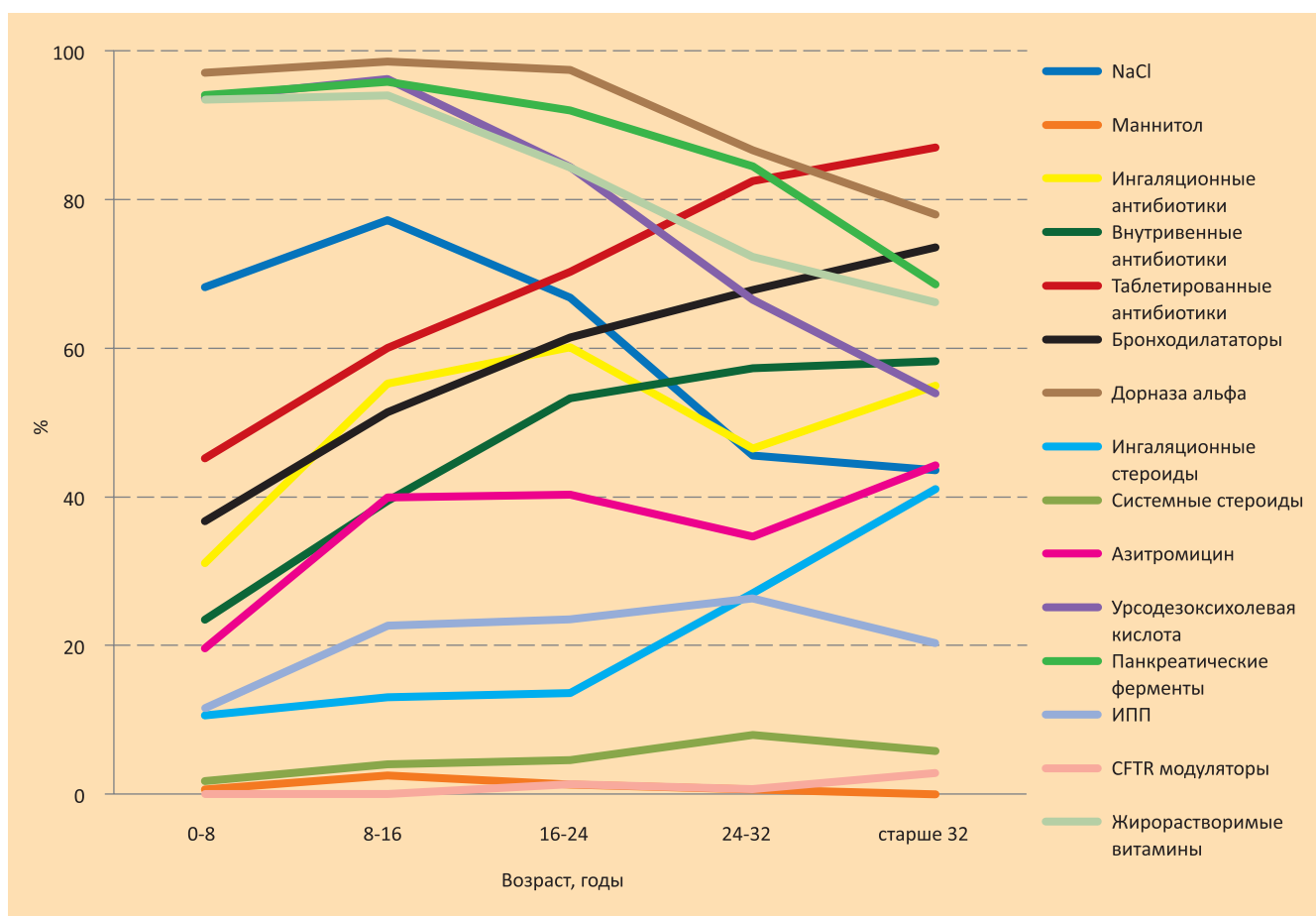


Рис. 56. Объем медикаментозной терапии в зависимости от возраста больных

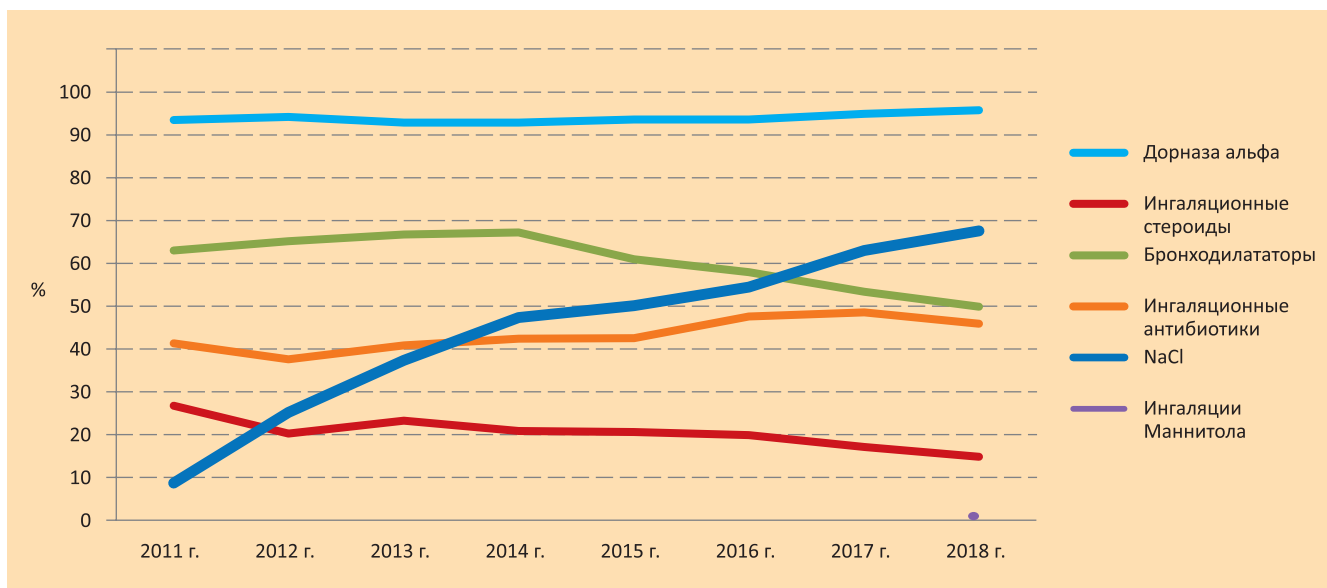


Рис. 57. Применение кинезитерапии у больных муковисцидозом

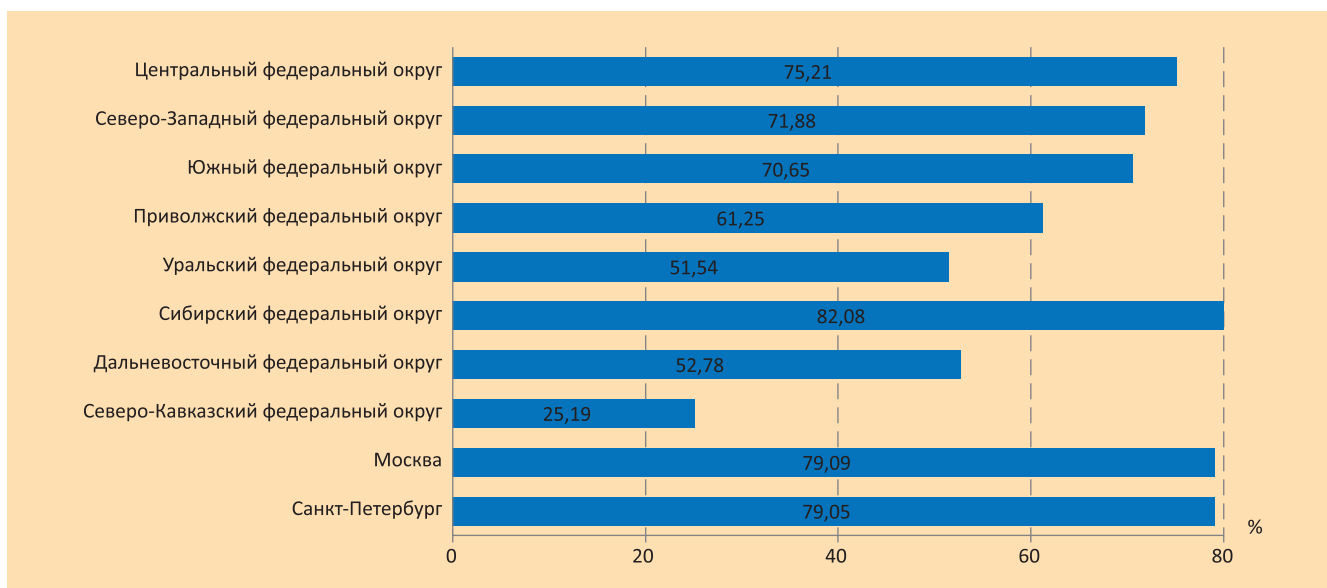


Рис. 58. Применение ингаляций гипертонического раствора натрия хлорида у больных муковисцидозом

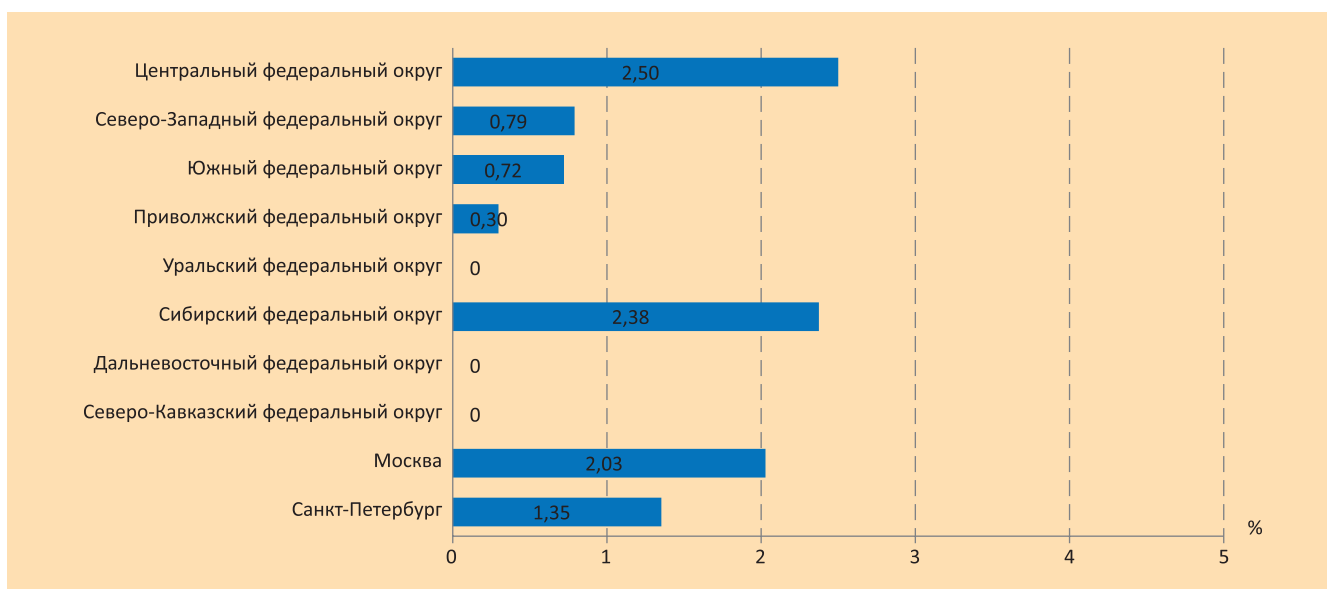


Рис. 59. Применение длительных ингаляций маннитолом у больных муковисцидозом

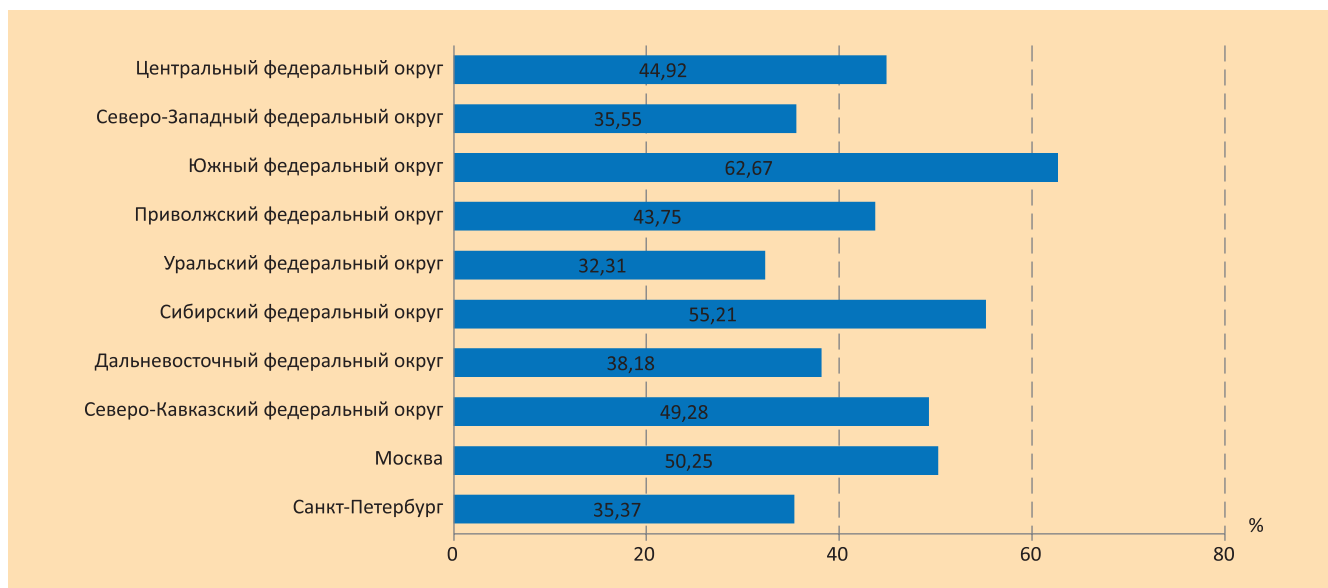


Рис. 60. Применение ингаляционных антибиотиков у больных муковисцидозом

На рис. 57 представлена динамика назначения ингаляционной терапии по сравнению с регистрами 2011–2018 гг.

Объем применения гипертонического раствора натрия хлорида представлен на рис. 58. Данный вид терапии применялся в отчетном году у 67,6 % больных.

Объем применения длительных ингаляций маннитолом представлен на рис. 59. Данный вид терапии применялся в отчетном году у 1,3 % больных.

Объем применения ингаляционных антибиотиков отражен на рис. 60. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 45,9% больных.

Объем применения внутривенных антибиотиков представлен на рис. 61. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 38,0% больных.

Объем применения пероральных антибиотиков в регионах представлен на рис. 62. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 59,4% больных.

Объем применения бронходилататоров отражен на рис. 63. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 49,9% больных.

Объем применения ингаляционных глюкокортикостероидов в регионах представлен на рис. 64. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 14,9% больных.

Объем применения системных глюкокортикостероидов представлен на рис. 65. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 3,7% больных.

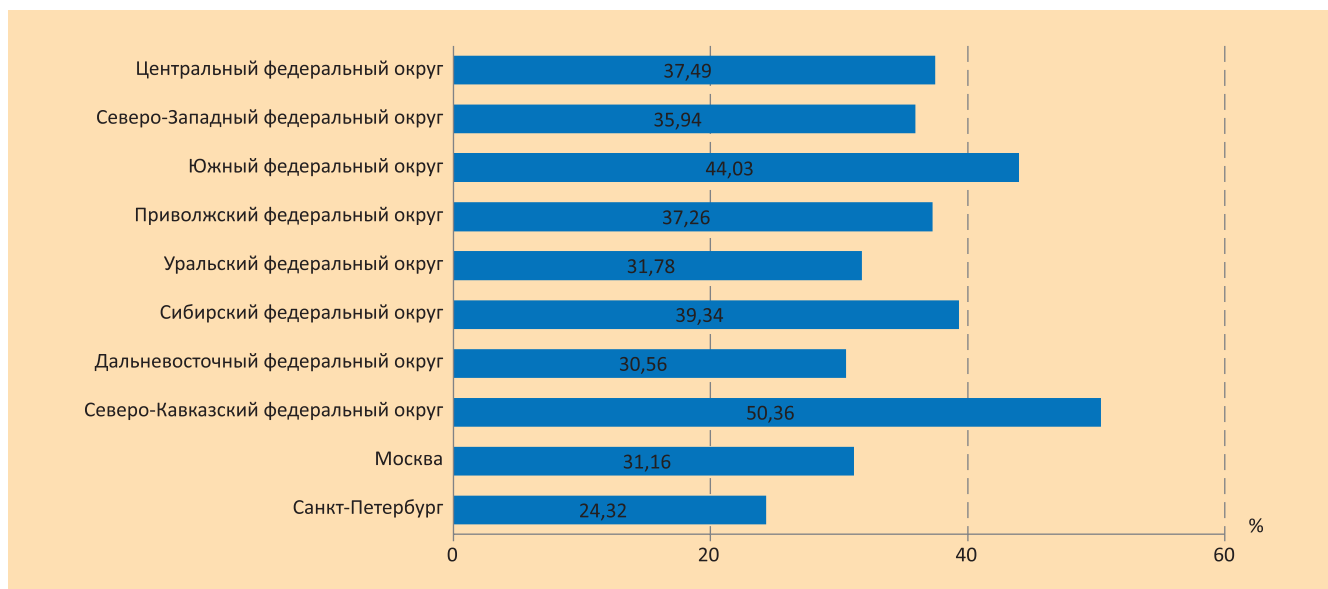


Рис. 61. Применение внутривенных антибиотиков у больных муковисцидозом

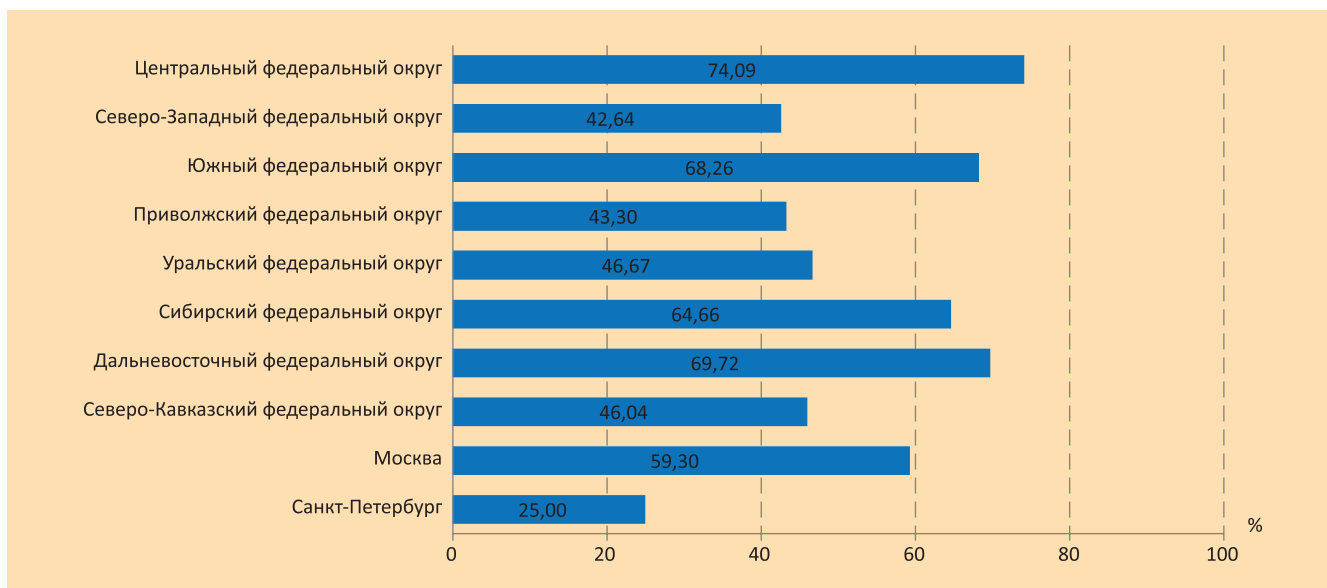


Рис. 62. Применение пероральных антибиотиков у больных муковисцидозом

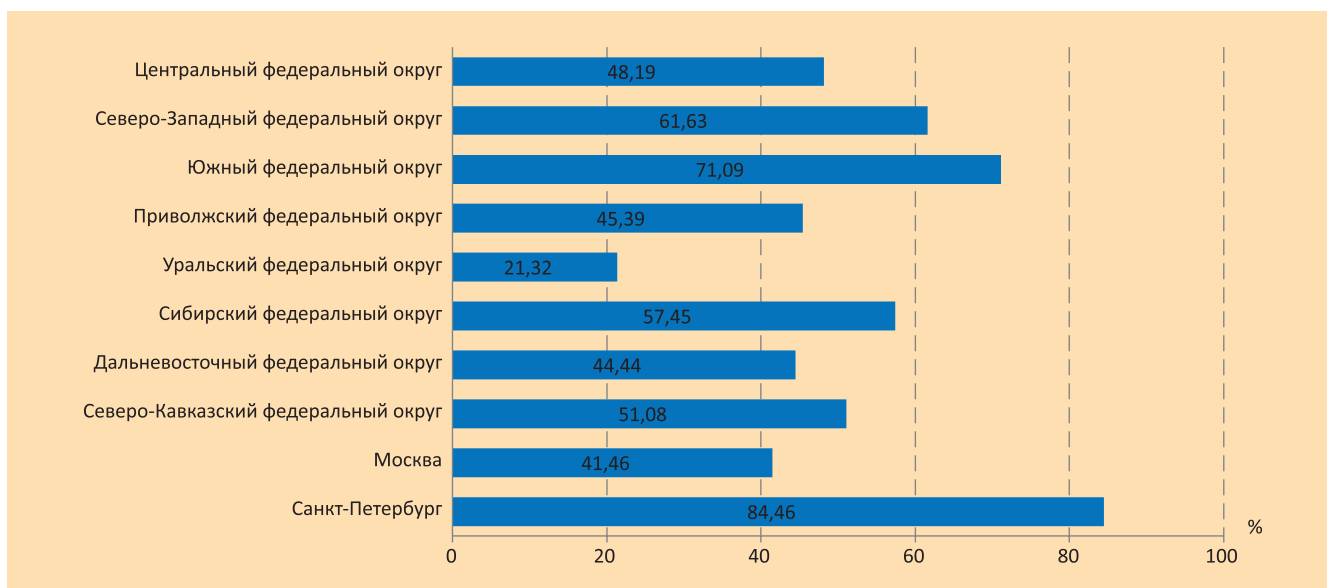


Рис. 63. Применение бронходилататоров у больных муковисцидозом

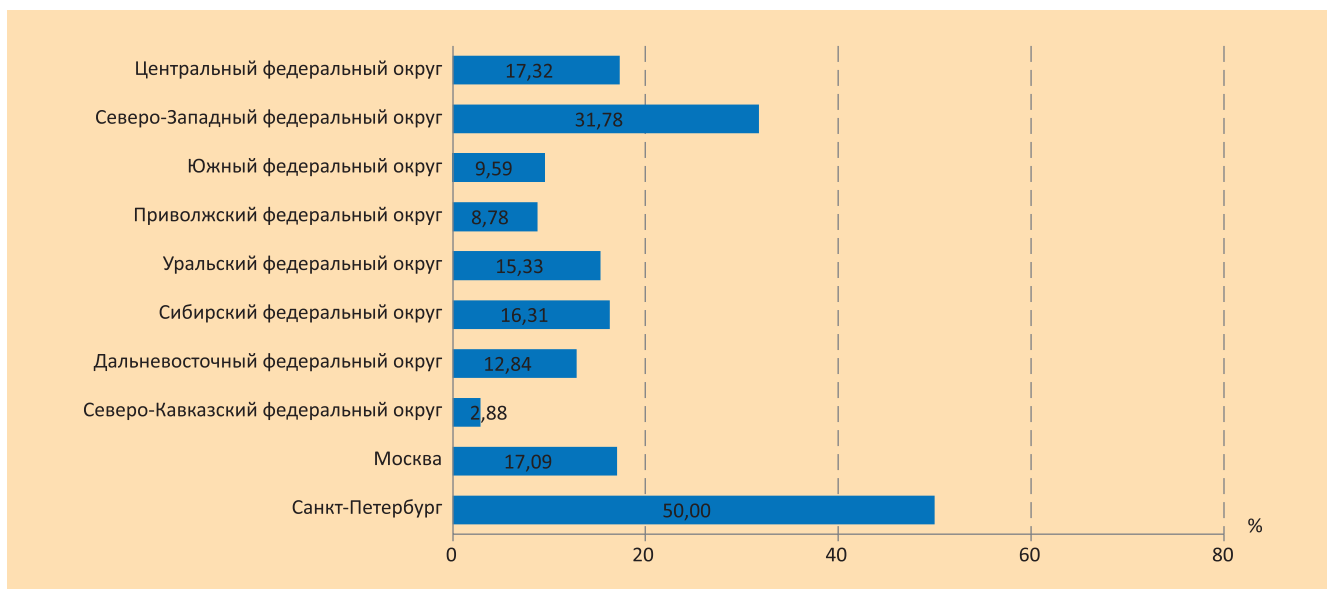


Рис. 64. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов у больных муковисцидозом

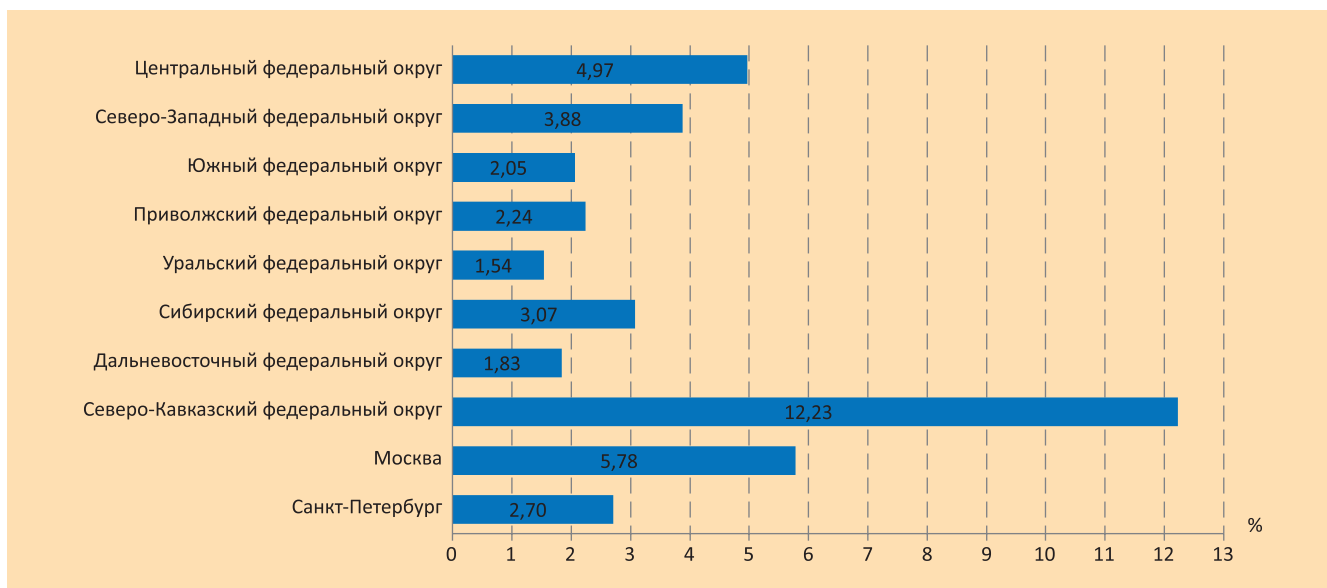


Рис. 65. Применение системных глюкокортикостероидов у больных муковисцидозом

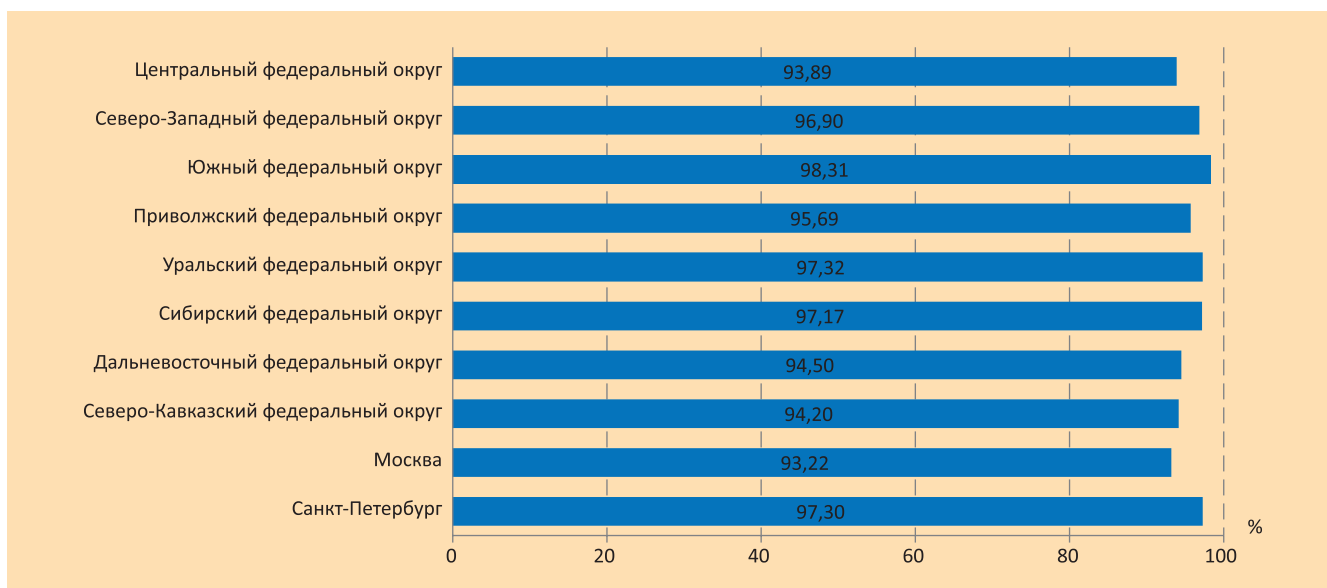


Рис. 66. Применение дорназы альфа у больных муковисцидозом

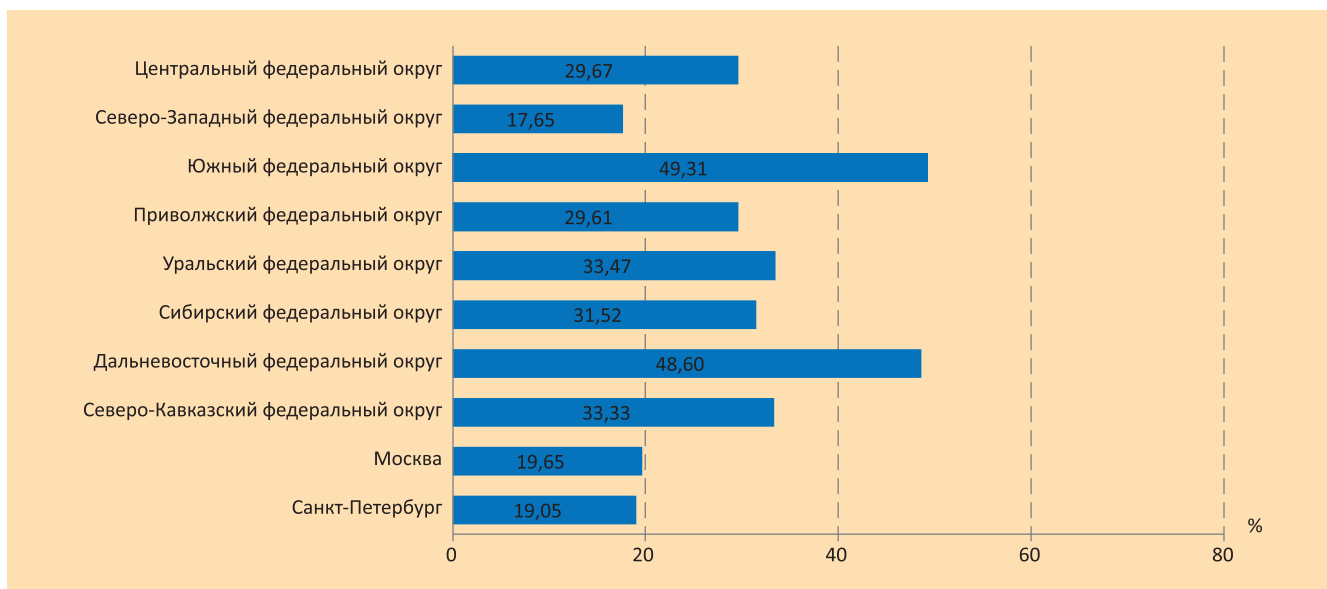


Рис. 67. Применение азитромицина в субингибирующих дозах у больных муковисцидозом

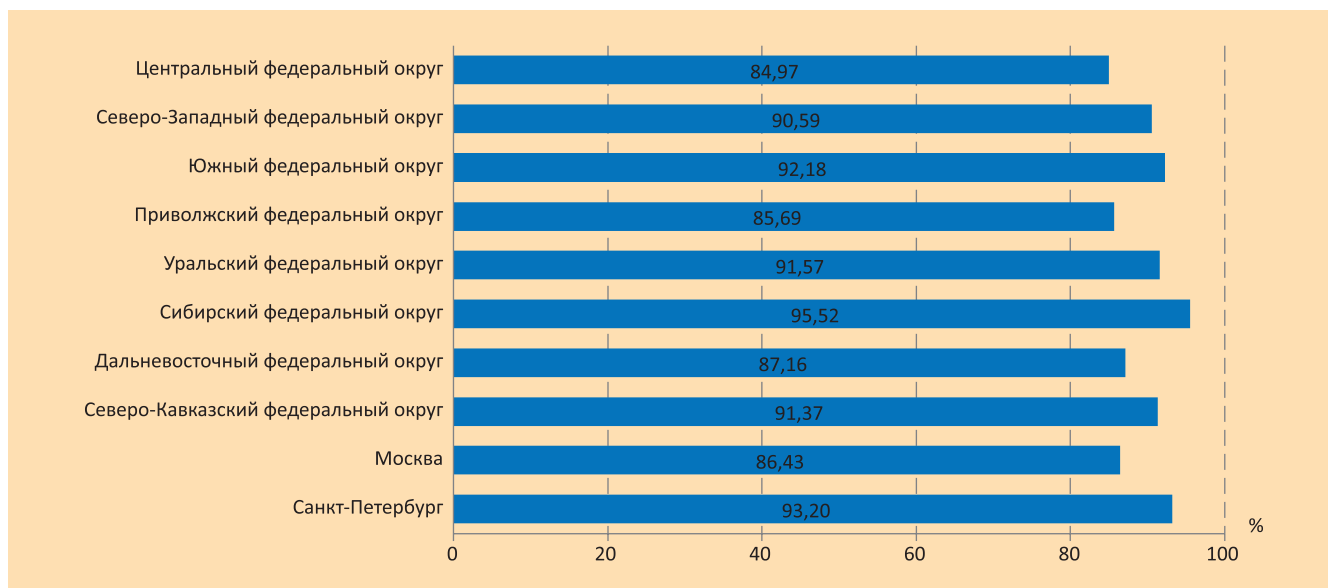


Рис. 68. Применение урсодезоксихолевой кислоты у больных муковисцидозом

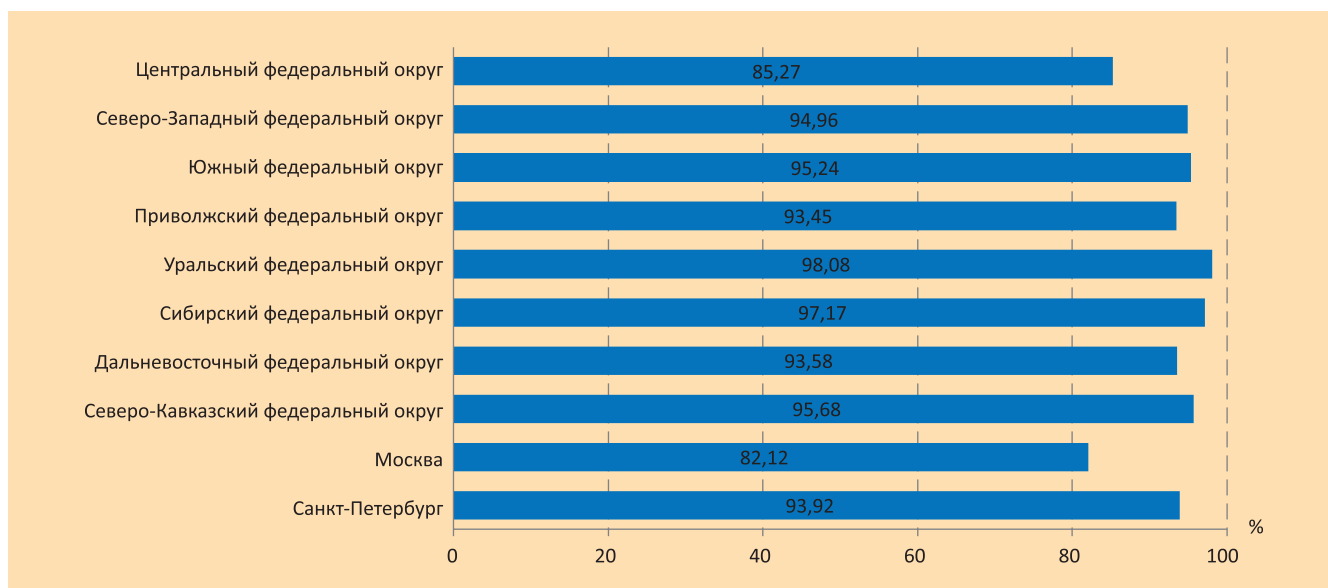


Рис. 69. Применение панкреатических ферментов у больных муковисцидозом

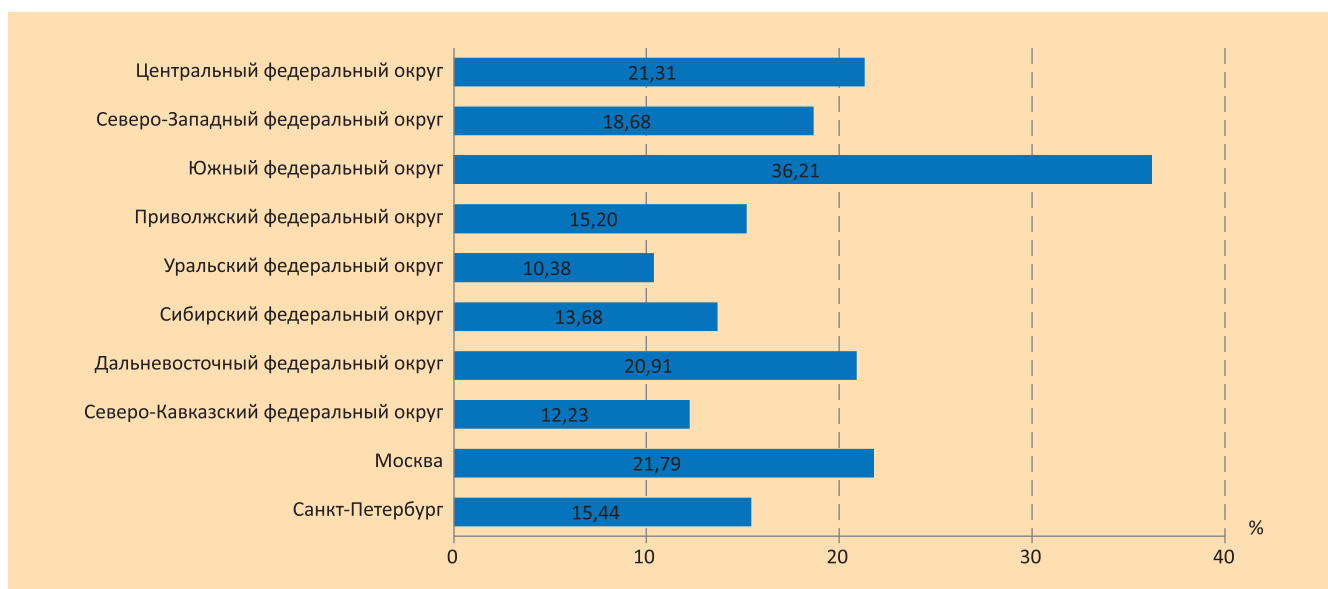


Рис. 70. Применение ингибиторов протонной помпы у больных муковисцидозом

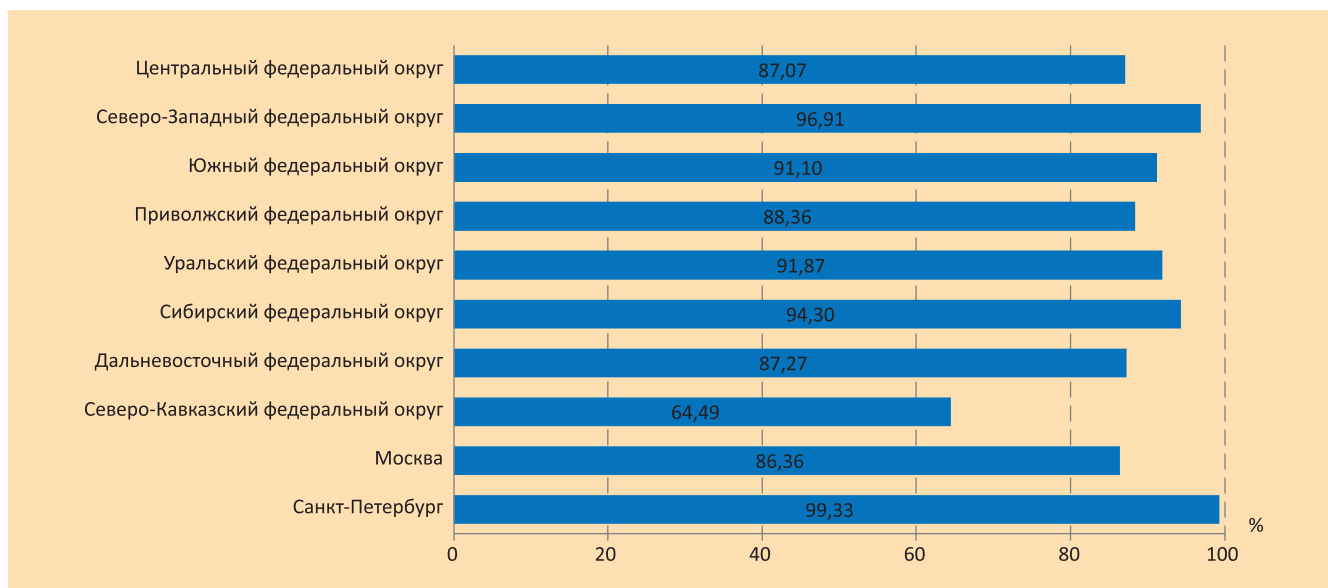


Рис. 71. Применение жирорастворимых витаминов у больных муковисцидозом

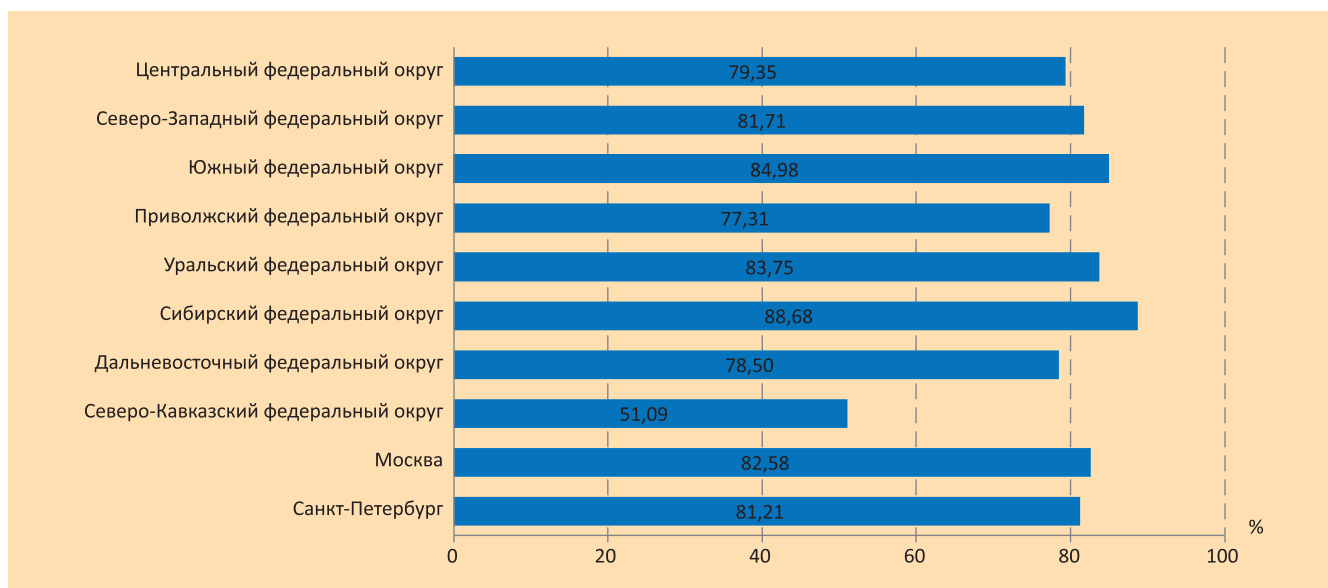


Рис. 72. Применение кинезитерапии больными муковисцидозом

Объем применения дорназы альфа представлен на рис. 66. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 95,7% больных.

Объем применения азитромицина в субингибирующих дозах представлен на рис. 67. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 31,9% больных.

Объем применения урсодезоксихолевой кислоты представлен на рис. 68. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 88,6% больных.

Объем применения панкреатических ферментов представлен на рис. 69. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 92,2% больных.

Объем применения ингибиторов протонной помпы представлен на рис. 70. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 18,8% больных.

Объем применения жирорастворимых витаминов представлен на рис. 71. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 88,9% больных.

Объем применения кинезитерапии представлен на рис. 72. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 80,0% больных.

Объем использования кислородотерапии представлен на рис. 73. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 4,5% больных.

Объем использования CFTR модуляторов представлен на рис. 74. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 13 пациентов (0,38%), из них у 12 взрослых больных (1,43%) и у 1 ребенка (0,04%).

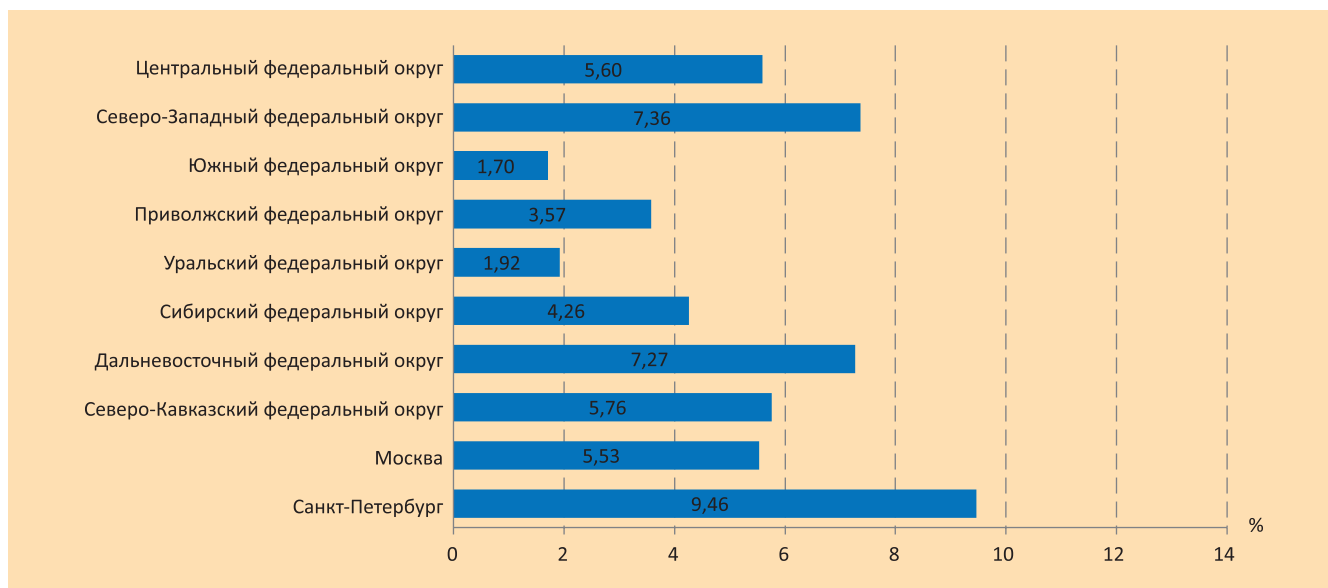


Рис. 73. Применение кислородотерапии у больных муковисцидозом

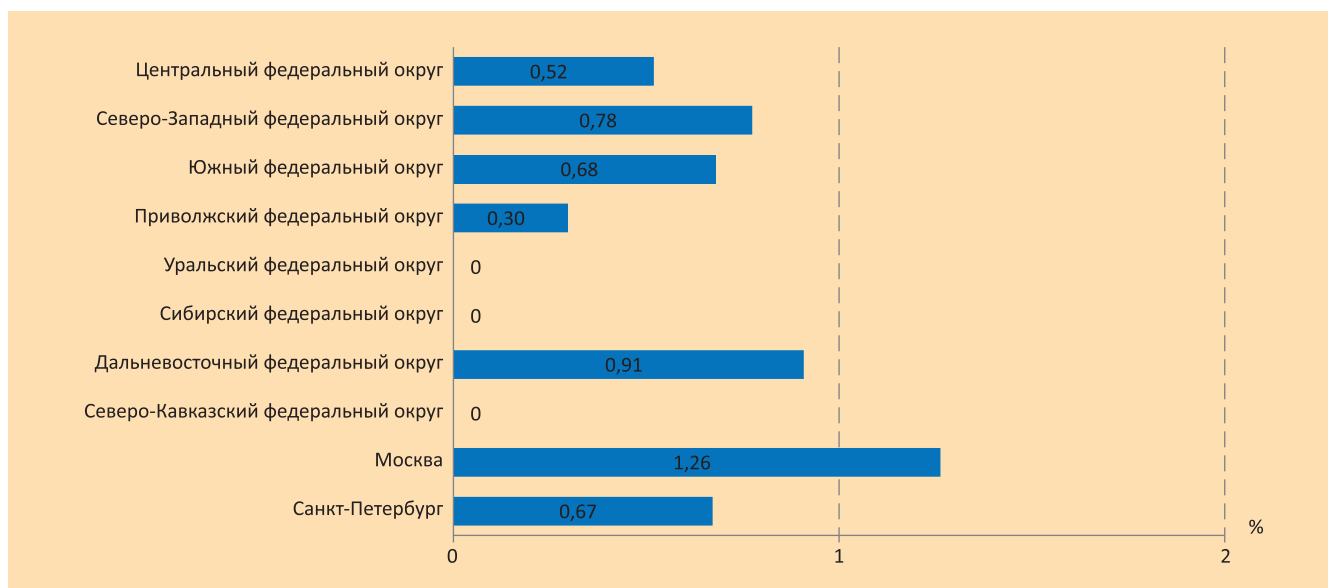


Рис. 74. Применение CFTR модуляторов у больных муковисцидозом

Показатели проведения внутривенной терапии в стационаре и в домашних условиях в РФ в этом году были следующими: медиана (IQR) дней внутривенной терапии – 14,0 (28,0) дней. Показатели внутривенной терапии в федеральных округах представлены в табл. 32

Таблица 32
Количество дней проведения внутривенной терапии в текущем году

Регион	Внутривенная терапия в стационаре и домашних условиях в текущем году, Медиана (IQR), дни
Центральный федеральный округ	7,0 (15,0)
Северо-Западный федеральный округ	14,0 (28,0)
Южный федеральный округ	14,0 (25,0)
Приволжский федеральный округ	14,0 (22,0)
Уральский федеральный округ	23,0 (14,0)
Сибирский федеральный округ	21,0 (26,0)
Дальневосточный федеральный округ	14,0 (28,0)
Северо-Кавказский федеральный округ	28,0 (26,0)
Москва	14,0 (17,0)
Санкт-Петербург	14,0 (28,0)

Трансплантация

В 2018 г. девяти больным муковисцидозом была проведена двусторонняя трансплантация легких, четырем больным трансплантация печени, одному – трансплантация почек. Число трансплантаций за 2011–2018 гг. представлено в табл. 32.

Таблица 33
Число трансплантаций легких и печени за 2011–2018 гг.

Трансплантация	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	Всего
Легких	1 (1)	2 (2)	2 (1)	1 (1)	9 (7)	6 (6)	8 (6)	9 (7)	38 (31)
Печени	0	1 (1)	0	0	3 (3)	0	0	4 (4)	9 (9)
Почек	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)

Примечание: в скобках представлено число больных живых после операций на 31.12.2018.
* – одна трансплантация печени была проведена еще в 2009 г.

Выживаемость

В течение 2018 г. умер 51 больной (25 мужского пола), из них 35 взрослых (17 мужского пола). Причиной смерти 44 из них являлось бронхолегочное поражение.

Средний возраст смерти составил $22,6 \pm 9,9$ года, медиана возраста смерти – 23,0 (14,4) года. Минимальный возраст смерти – 0,21 лет, максимальный в 49,6 лет.

В данном году при расчёте выживаемости использовался статистический подход Северо-американского регистра больных муковисцидозом для сопоставимости данных и единого подхода к их оценке. Проведён расчет ожидаемой продолжительности жизни для пациентов родившихся за 2014–2018 год. Медиана ожидаемой продолжительности жизни для родившихся за обозначенный период составила 33,8 лет. Доверительный интервал – 30,6–37,2 лет.

Оргкомитет регистра выражает благодарность Александру Эльберту – директору программы регистрации пациентов, Фонд кистозного фиброза/муковисцидоза, США (Senior Director of Patient Registry Program, Cystic Fibrosis Foundation: <https://www.cff.org>) за предоставление программы расчёта и помощь.

Заключение

Таким образом, в регистре представлена динамика показателей, характеризующих здоровье детей и взрослых с муковисцидозом, за прошедшие 8 лет, а также данные по 81 субъекту федерации, что призвано оценивать текущую ситуацию в стране и в регионах по оказанию медицинской помощи пациентам и ориентировать на поиск эффективных организационных, диагностических, терапевтических и профилактических мероприятий для повышения уровня здоровья, качества и продолжительности жизни людей с муковисцидозом.

Список рекомендуемой литературы

1. Castellani C., Cuppens H., Macek M. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J.Cyst.Fibros.* 2008; 8: 179–196.
2. Lee T.W.R., Brownlee K.G., Conway S.P. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *J. Cyst.Fibros.* 2003;2(1):29–34.
3. Proesmans M., Balinska-Miskiewicz W., Dupont L. et al. Evaluating the «Leeds criteria» for *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis centre. *Eur.Resp. J.* 2006; 27:937–943.
4. Polgar G., Promadhat V. Pulmonary function testing in children: Techniques and standards. Philadelphia: W.B.Saunders Co; 1971.
5. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur.Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40.
6. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst.Fibros.* 2002; 1 (2): 51–75.
7. Castellani C1, Duff AJA2, Bell SC3, Heijerman HGM4, Munck A5, Ratjen F6, Sermet-Gaudelus I7, Southern KW8, Barben J9, Flume PA10, Hodková P11, Kashirskaya N12, Kirszenbaum MN13, Madge S14, Oxley H15, Plant B16, Schwarzenberg SJ17, Smyth AR18, Taccetti G19, Wagner TOF20, Wolfe SP21, Drevinek P22. 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 2020 года. Федеральная Служба Государственной Статистики (Росстат). М.; 2019.

Условные обозначения

$M \pm SD$ – среднее \pm стандартное отклонение;
 $Me(IQR)$ – медиана(интерквартильный размах);
 АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез
 ИМТ – индекс массы тела;
 ИРТ – иммунореактивный трипсин;
 ИПП – ингибиторы протоновой помпы;
 МВТР – муковисцидозный трансмембранный регулятор;
 $ОФV_1$ –объем форсированного выдоха за 1-ю секунду;
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость.

Партнеры и спонсоры



Общероссийская общественная организация
«Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом»



Российское респираторное общество



The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry



People and ideas for innovation in healthcare
ООО «Къези Фармасьютикалс»



ЗАО «МАЛУКИНСКОЕ»

pharmaxis

«Фармаксис Лтд.», Австралия



Острова

Благотворительный
фонд

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Перечень данных Российского регистра больных муковисцидозом

Демографические данные

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

Диагноз

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

Генетика

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

- отрицательный;
- результат неизвестен;
- не делали

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

- положительная;
- отрицательная;
- не делали

Потовый тест:

- титрование;
- проводимость;
- не делали

Электролиты

- хлориды;
- другие;
- не делали

Уровень хлоридов

Потовый тест повторный:

- титрование;
- проводимость;
- не делали

Электролиты повторные:

- хлориды;
- другие;
- не делали

Уровень хлоридов повторный

Мекониевый илеус:

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

Терапия

Ингаляции гипертонического раствора NaCl в отчетном году:

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

Ингаляции маннитола:

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

Повторные курсы ингаляционных антибиотиков в отчетном году:

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

Внутривенные антибиотики в отчетном году:

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

Таблетированные антибиотики в отчетном году:

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

Длительные (повторные) курсы ингаляционных бронходилататоров в отчетном году:

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

Повторные курсы (длительное применение) ингаляционных стероидов:

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

Повторные курсы (длительное применение) системных стероидов:

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

Кислородотерапия в отчетном году:

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

Дорназа альфа в отчетном году:

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

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

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

Урсодезоксихолевая кислота в отчетном году:

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

Панкреатические ферменты в отчетном году:

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

Ингибиторы протонной помпы в отчетном году:

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

Жирорастворимые витамины

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

– не знаю

Кинезитерапия

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

CFTR модуляторы:

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

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

- СРАР (режим постоянного положительного давления в дыхательных путях);
- 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»

Хроническое инфицирование *P.aeruginosa*:

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

Интермиттирующая инфекция *P.aeruginosa*:

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

Хроническая инфекция *S.aureus*

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

Хроническая инфекция *B.ceracia complex*

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

Нетуберкулезные микобактерии

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

S.maltophilia в отчетном году

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

Неферментирующая грамотрицательная флора отличная от *P.aeruginosa*

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

Гемофильная палочка

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

Осложнения (в отчетном году)

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

- в настоящий момент;
- нет;
- не знаю

Диабет с ежедневным применением инсулина

- да;
- нет;
- не знаю

Пневмоторакс, потребовавший дренирования

- да;
- нет;
- не знаю

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

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

Выраженное легочное кровотечение (более 250 мл одномоментно):

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

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

- да;
- нет;
- не знаю

Панкреатический статус

Фекальная эластаза 1:

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

Нейтральный жир в стуле:

- высокий однократно;
- высокий ≥ 2 раза;
- нормальный однократно;
- нормальный ≥ 2 раза;
- не определяли

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

Хронический полипозный риносинусит:

- да;
- нет;
- не знаю

Амилоидоз в отчетном году

- да;
- нет;
- не знаю

Синдром дистальной интестинальной обструкции:

- да;
- нет;
- не знаю

Трансплантация

Трансплантация печени:

- да;
- нет;
- не знаю

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

Трансплантация легких

- да;
- нет;
- не знаю

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

Трансплантация почек

- да;
- нет;
- не знаю

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

Критерии включения пациентов в Российский регистр больных муковисцидозом

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

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

Дополнительные объяснения по внесению показателей в Российский регистр

Потовый тест

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

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

Электролиты: предпочтительным является измерение концентрации хлоридов.

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

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

Оптимально сочетание двух методик: определение хлоридов и определение проводимости.

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

Спирометрия

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

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

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

Нутритивный статус

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

масса тела определяется при снятой верхней одежде и обуви;

рост – без обуви – ростомером; верхняя часть головы должна касаться верхней планки при небольшом ее надавливании;

показатели должны соответствовать величинам в день проведения заносимой в регистр спирограммы, если измерение ФВД не проводили, то следует внести последние значения масса тела и роста.

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

Список рекомендуемой литературы

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

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Характеристика вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у пациентов с муковисцидозом РФ в 2018 г.

№	Название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Класс	Фенотип	Клиническая значимость по базе CFTR2	%
1	F508del	c.1521_1523delCTT	p.(Phe508del)	II	тяжелый	патогенный	53,05
2	CFTRdele2,3	c.54-5940_273+10250del21kb	p.(Ser18Argfs*16)	I	тяжелый	патогенный	6,09
3	E92K	c.274G>A	p.(Glu92Lys)	неизвестно	мягкий	патогенный	3,04
4	3849+10kbC->T	c.3718-2477C>T	No protein name	V	мягкий	патогенный	2,38
5	2143delT	c.2012delT	p.(Leu671*)	I	тяжелый	патогенный	2,11
6	2184insA	c.2052_2053insA (c.2052dupA)	p.(Gln685Thrfs*4)	I	тяжелый	патогенный	1,84
7	1677delTA	c.1545_1546delTA	p.(Tyr515*)	I	тяжелый	патогенный	1,77
8	W1282X	c.3846G>A	p.(Trp1282*)	I	тяжелый	патогенный	1,75
9	N1303K	c.3909C>G	p.(Asn1303Lys)	II	тяжелый	патогенный	1,55
10	G542X	c.1624G>T	p.(Gly542*)	I	тяжелый	патогенный	1,48
11	L138ins	c.413_415dupTAC	p.(Leu138dup)	IV	мягкий	патогенный	1,35
12	394delTT	c.262_263delTT	p.(Leu88Ilefs*22)	I	тяжелый	патогенный	0,86
13	R334W	c.1000C>T	p.(Arg334Trp)	IV	мягкий	патогенный	0,79
14	S466X	c.1397C>G	p.(Ser466*)	I	тяжелый	патогенный	0,54
15	W1282R	c.3844T>C	p.(Trp1282Arg)	II	тяжелый*	не описан	0,52
16	S1196X	c.3587C>G	p.(Ser1196*)	I	тяжелый	патогенный	0,49
17	3821delT	c.3691delT	p.(Ser1231Profs*4)	I	тяжелый	патогенный	0,49
18	2789+5G>A	c.2657+5G>A	No protein name	V	мягкий	патогенный	0,42
19	1367del5	c.1240_1244delCAAAA	p.(Asn415*)	I	тяжелый	не описан	0,37
20	W1310X	c.3929G>A	p.(Trp1310*)	I	тяжелый	не описан	0,34
21	3272-16T>A#	c.3140-16T>A	No protein name	V	мягкий	не описан	0,34
22	R1066C	c.3196C>T	p.(Arg1066Cys)	II	тяжелый	патогенный	0,27
23	3944delGT	c.3816_3817delGT	p.(Ser1273Leufs*28)	I	тяжелый	не описан	0,25
24	621+1G->T	c.489+1G>T	No protein name	I	тяжелый	патогенный	0,20
25	712-1G->T	c.580-1G>T	No protein name	I	тяжелый	патогенный	0,20
26	L1335P	c.4004T>C	p.(Leu1335Pro)	IV	мягкий	патогенный	0,19
27	R553X	c.1657C>T	p.(Arg553*)	I	тяжелый	патогенный	0,19
28	R1162X	c.3484C>T	p.(Arg1162*)	I	тяжелый	патогенный	0,17
29	R785X	c.2353C>T	p.(Arg785*)	I	тяжелый	патогенный	0,17
30	CFTRdup(6b-10)	c.(743+1_744-1)_ (1584+1_1585-1)dup	No protein name	I	тяжелый	патогенный	0,13
31	1898+1G->A	c.1766+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	0,13
32	1898+1G->C	c.1766+1G>C	No protein name	I	тяжелый	патогенный	0,13
33	S945L	c.2834C>T	p.(Ser945Leu)	неизвестно	мягкий	патогенный	0,12
34	4015delA	c.3883delA	p.(Ile1295Phefs*33)	I	тяжелый	патогенный	0,12
35	S1159F	c.3476C>T	p.(Ser1159Phe)	неизвестно	мягкий	патогенный	0,12
36	3849G->A	c.3717G>A	No protein name	неизвестно	мягкий	патогенный	0,12
37	G85E	c.254G>A	p.(Gly85Glu)	II	тяжелый	патогенный	0,10
38	D1152H	c.3454G>C	p.(Asp1152His)	IV	мягкий	различные клинические варианты	0,08
39	c.1766+2T>C	c.1766+2T>C	No protein name	I	тяжелый	не описан	0,08
40	175delC	c.43delC	p.(Leu15Phefs*10)	I	тяжелый	патогенный	0,08
41	R1158X	c.3472C>T	p.(Arg1158*)	I	тяжелый	патогенный	0,08
42	p.Tyr84X#	c.252T>A	p.(Tyr84*)	I	тяжелый	не описан	0,08
43	R347P	c.1040G>C	p.(Arg347Pro)	IV	мягкий	патогенный	0,08
44	3659delC	c.3528delC	p.(Lys1177Serfs*15)	I	тяжелый	патогенный	0,07

Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год

№	Название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Класс	Фенотип	Клиническая значимость по базе CFTR2	%
45	R792X	c.2374C>T	p.(Arg792*)	I	тяжелый	патогенный	0,07
46	2183AA->G	c.2051_2052delAAinsG	p.(Lys684Serfs*38)	I	тяжелый	патогенный	0,07
47	A96E	c.287C>A	p.(Ala96Glu)	неизвестно	мягкий	не описан	0,07
48	R117C	c.349C>T	p.(Arg117Cys)	IV	мягкий	патогенный	0,07
49	1248+1G->A	c.1116+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	0,07
50	3667ins4	c.3535_3536insTCAA (c.3532_3535dupTCAA)	p.(Thr1179Ilefs*17)	I	тяжелый	патогенный	0,07
51	4382delA	c.4251delA	p.(Glu1418Argfs*14)	VI	мягкий	патогенный	0,07
52	1717-1G->A	c.1585-1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	0,07
53	4016insT	c.3889dupT	p.(Ser1297Phefs*5)	I	тяжелый	патогенный	0,07
54	R1070Q	c.3209G>A	p.(Arg1070Gln)	IV	мягкий	различные клинические варианты	0,07
55	D110H	c.328G>C	p.(Asp110His)	неизвестно	мягкий	патогенный	0,05
56	Q98R	c.293A>G	p.(Gln98Arg)	неизвестно	мягкий	патогенный	0,05
57	CFTRdup7-8 (6b,7*)	c.(743+1_744-1)_ (1116+1_1117-1)dup	No protein name	I	тяжелый	патогенный	0,05
58	1716+1G->A	c.1584+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	0,05
59	T1036N	c.3107C>A	p.(Thr1036Asn)	неизвестно	мягкий	не описан	0,05
60	604insA	c.472dupA	p.(Ser158Lysfs*5)	I	тяжелый	не описан	0,05
61	R75X	c.223C>T	p.(Arg75*)	I	тяжелый	патогенный	0,05
62	S1159P	c.3475T>C	p.(Ser1159Pro)	неизвестно	мягкий	патогенный	0,05
63	D579Y	c.1735G>T	p.(Asp579Tyr)	неизвестно	тяжелый	не описан	0,05
64	E403D	c.1209G>C	p.(Glu403Asp)	неизвестно	тяжелый	не описан	0,05
65	K710X	c.2128A>T	p.(Lys710*)	I	тяжелый	патогенный	0,05
66	3272-26A->G	c.3140-26A>G	No protein name	V	мягкий	патогенный	0,05
67	p.Pro205Thr	c.613C>A	p.(Pro205Thr)	неизвестно	мягкий	не описан	0,05
68	G194R	c.580G>A	p.(Gly194Arg)	неизвестно	неизвестно	патогенный	0,05
69	185+1G->T	c.53+1G>T	No protein name	I	тяжелый	патогенный	0,05
70	2721del11	c.2589_2599del AATTGGTGCT	p.(Ile864Serfs*28)	I	тяжелый	патогенный	0,03
71	L732X	c.2195T>G	p.(Leu732*)	I	тяжелый	патогенный	0,05
72	E92X	c.274G>T	p.(Glu92*)	I	тяжелый	патогенный	0,03
73	G551D	c.1652G>A	p.(Gly551Asp)	III	тяжелый	патогенный	0,03
74	3130delA	c.2998delA	p.(Ile1000Leufs*2)	I	тяжелый	патогенный	0,03
75	c.1219delG	c.1219delG	p.(Glu407Asnfs*35)	I	тяжелый	не описан	0,03
76	Q493R	c.1478A>G	p.(Gln493Arg)	неизвестно	неизвестно	не описан	0,03
77	Y362X	c.1086T>A	p.(Tyr362*)	I	тяжелый	не описан	0,03
78	p.Asp993Ala#	c.2978A>C	p.(Asp993Ala)	неизвестно	мягкий	не описан	0,03
79	R117H	c.350G>A	p.(Arg117His)	IV	мягкий	различные клинические варианты	0,03
80	Y569H	c.1705T>C	p.(Tyr569His)	неизвестно	мягкий	не описан	0,03
81	p.Trp277X#	c.831G>A	p.(Trp277*)	I	тяжелый	не описан	0,03
82	G178R	c.532G>A	p.(Gly178Arg)	III	тяжелый	патогенный	0,03
83	4428insGA	c.4296_4297insGA (c.4300_4301dupGA)	p.(Ser1435Glyfs*14)	I	мягкий	патогенный	0,03
84	4374+1G->A	c.4242+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	0,03
85	p.Trp361X	c.1083G>A	p.(Trp361*)	I	тяжелый	не описан	0,03
86	681delC	c.550delC	p.(Leu184Phefs*5)	I	тяжелый	не описан	0,03
87	K598ins#	c.1795_1796insAAA	p.(Lys598dup)	неизвестно	тяжелый	не описан	0,03
88	G1047S #	c.3139G>A	p.(Gly1047Ser)	неизвестно	неизвестно	не описан	0,03
89	W79X	c.236G>A	p.(Trp79*)	I	тяжелый	патогенный	0,03
90	2184delA	c.2052delA	p.(Lys684Asnfs*38)	I	тяжелый	патогенный	0,03
91	CFTRdele4-11(4-10*)	c.(273+1_274-1)_ (1679+1_1680-1)del	No protein name	I	тяжелый	патогенный	0,03

Приложения

№	Название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Класс	Фенотип	Клиническая значимость по базе CFTR2	%
92	c.3325delA#	c.3325delA	p.(Ile1109Serfs*12)	I	тяжелый	не описан	0,03
93	574delA	c.442delA	p.(Ile148Leufs*5)	I	тяжелый	патогенный	0,03
94	A141D	c.422C>A	p.(Ala141Asp)	неизвестно	мягкий	патогенный	0,03
95	CFTRdele1-11 (1-10*)	c.(?-1)_(1584+1_1585-1) del	No protein name	I	тяжелый	не описан	0,03
96	c.174_177delTAGA	c.174_177delTAGA	p.(Asp58Gluufs*32)	неизвестно	тяжелый	патогенный	0,03
97	3120+1G->A	c.2988+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	0,03
98	Y1092H	c.3274T>C	p.(Tyr1092His)	неизвестно	неизвестно	не описан	0,03
99	5T;TG12	c.[1210-12[5];1210-34TG[12]]	No protein name	V	мягкий	различные клинические варианты	0,03
100	1078delT	c.948delT	p.(Phe316Leufs*12)	I	тяжелый	патогенный	0,02
101	1525-1G->A	c.1393-1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	0,02
102	296+1G->T	c.164+1G>T	No protein name	I	тяжелый	патогенный	0,02
103	4022insT	c.3890_3891insT	p.(Gly1298Trpfs*4)	I	тяжелый	патогенный	0,02
104	c.1679+2T>C	c.1679+2T>C	No protein name	неизвестно	тяжелый	не описан	0,02
105	c.3983T>A#	c.3983T>A	p.(Ile1328Lys)	неизвестно	неизвестно	не описан	0,02
106	p.Lys1468Asn	c.4404A>C	p.(Lys1468Asn)	неизвестно	мягкий	не описан	0,02
107	E1104X	c.3310G>T	p.(Glu1104*)	I	тяжелый	патогенный	0,02
108	F1286S	c.3857T>C	p.(Phe1205Ser)	неизвестно	мягкий	не описан	0,02
109	G1249E	c.3746G>A	p.(Gly1249Glu)	неизвестно	неизвестно	не описан	0,02
110	K598X	c.1792A>T	p.(Lys598*)	I	тяжелый	не описан	0,02
111	L1093P	c.3278T>C	p.(Leu1093Pro)	неизвестно	мягкий	не описан	0,02
112	p.Glu92Ala#	c.275A>C	p.(Glu92Ala)	неизвестно	тяжелый	не описан	0,02
113	R1102X	c.3304A>T	p.(Arg1102*)	I	тяжелый	патогенный	0,02
114	R851X	c.2551C>T	p.(Arg851*)	I	тяжелый	патогенный	0,02
115	W57G	c.169T>G	p.(Trp57Gly)	неизвестно	тяжелый	патогенный	0,02
116	W882X	c.2645G>A	p.(Trp882*)	I	тяжелый	патогенный	0,02
117	4095+1G->T	c.3963+1G>T	No protein name	I	тяжелый	не описан	0,02
118	663delT	c.531delT	p.(Ile177Metfs*12)	I	тяжелый	патогенный	0,02
119	p.Asn505His#	c.1513A>C	p.(Asn505His)	неизвестно	неизвестно	не описан	0,02
120	c.3229_3230delCT	c.3229_3230delCT	p.(Leu1077Valfs*78)	I	тяжелый	не описан	0,02
121	p.Phe1078Ile	c.3232T>A	p.(Phe1078Ile)	неизвестно	неизвестно	не описан	0,02
122	c.3874-2A>G	c.3874-2A>G	No protein name	I	тяжелый	не описан	0,02
123	c.451delC#	c.451delC	p.(Gln151Argfs*2)	I	тяжелый	не описан	0,02
124	CFTRdele12,13del16#	c.(1679-1_1680+1)_(2490+1_2491-1) del((2908+1_2989-1)del]	No protein name	I	тяжелый	не описан	0,02
125	CFTRdele19-22(17a-19)#	c.(2988+1_2989-1)_(3717+1_3718+1)del	No protein name	I	тяжелый	не описан	0,02
126	D572N	c.1714G>A	p.(Asp572Asn)	неизвестно	тяжелый	не описан	0,02
127	G461E	c.1382G>A	p.(Gly461Glu)	неизвестно	мягкий	патогенный	0,02
128	G480S	c.1438G>A	p.(Gly480Ser)	неизвестно	неизвестно	не описан	0,02
129	Q359K/T360K	c.[1075C>A;1079C>A]	p.[Gln359Lys;Thr360Lys]	неизвестно	неизвестно	патогенный	0,02
130	S1255P	c.3763T>C	p.(Ser1255Pro)	III	тяжелый	патогенный	0,02
131	Y569D	c.1705T>G	p.(Tyr569Asp)	III	тяжелый	патогенный	0,02
132	c.3815_3816insTTG#	c.3815_3816insTTG	p.(Val1272-Ser1273insTrp)	неизвестно	тяжелый	не описан	0,02
133	2118del4	c.1986_1989delAACT	p.(Thr663Argfs*8)	I	тяжелый	патогенный	0,02
134	c.1708_1712delTTATT #	c.1708_1712delTTATT	p.(Leu570Argfs*17)	I	тяжелый	не описан	0,02
135	c.353delC#	c.353delC	p.(Ser118Leufs*6)	I	тяжелый	не описан	0,02
136	c.3927_3938del GTGGAGTGATCA#	c.3927_3938del GTGGAGTGATCA	p.(Trp1310_Gln1313del)	I	тяжелый	не описан	0,02
137	E831X	c.2491G>T	p.(Glu831*)	I	мягкий	патогенный	0,02
138	c.2619+1G>A#	c.2619+1G>A	No protein name	I	тяжелый	не описан	0,02
139	Q39X	c.115C>T	p.(Gln39*)	I	тяжелый	патогенный	0,02

Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год

№	Название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Класс	Фенотип	Клиническая значимость по базе CFTR2	%
140	3791delC	c.3659delC	p.(Thr1220Lysfs*8)	I	тяжелый	патогенный	0,02
141	4040delA	c.3908delA	p.(Asn1303Thrfs*25)	I	тяжелый	патогенный	0,02
142	5T	c.1210-12[5]	No protein name	V	мягкий	различные клинические варианты	0,02
143	p.Glu402X	c.1204G>T	p.(Glu402*)	I	тяжелый	не описан	0,02
144	V392G	c.1175T>G	p.(Val392Gly)	неизвестно	мягкий	не описан	0,02
145	1660delG	c.1528delG	p.(Val510Phefs*17)	I	тяжелый	не описан	0,02
146	1811+1,6kbA->G	c.1679+1634A>G	No protein name	V	мягкий	не описан	0,02
147	p.Gly509Val#	c.1526G>T	p.(Gly509Val)	неизвестно	неизвестно	не описан	0,02
148	c.1580dupA	c.1580dupA	p.(Glu528Argfs*40)	I	тяжелый	не описан	0,02
149	c.869+2T->G	c.869+2T->G	No protein name	I	тяжелый	не описан	0,02
150	CFTRdele2(2*)	c.(53+1_54-1)(164+1_165-1)del	No protein name	I	тяжелый	патогенный	0,02
151	L218X	c.653T>A	p.(Leu218*)	I	тяжелый	не описан	0,02
152	L233F	c.697C>T	p.(Leu233Phe)	неизвестно	неизвестно	не описан	0,02
153	L568F	c.1704G>T	p.(Leu568Phe)	неизвестно	тяжелый	не описан	0,02
154	R1070W	c.3208C>T	p.(Arg1070Trp)	IV	мягкий	различные клинические варианты	0,02
155	R347H	c.1040G>A	p.(Arg347His)	IV	мягкий	патогенный	0,02
156	Y1032C	c.3095A>G	p.(Tyr1032Cys)	неизвестно	мягкий	различные клинические варианты	0,02
157	Y569C	c.1706A>G	p.(Tyr569Cys)	неизвестно	неизвестно	патогенный	0,02
158	1259insA	c.1127_1128insA	p.(Gln378Alafs*4)	I	тяжелый	патогенный	0,02
159	2043delG	c.1911delG	p.(Gln637Hisfs*26)	I	тяжелый	не описан	0,02
160	p.Leu581X#	c.1742T>G	p.(Leu581*)	I	тяжелый	не описан	0,02
161	c.743+2T>A#	c.743+2T>A	No protein name	неизвестно	тяжелый	не описан	0,02
162	CFTRdele8(7*)#	c.(868+1_870-1)(1116+1_1117-1)del	No protein name	I	тяжелый	патогенный	0,02
163	p.Pro988Arg	c.2963C>G	p.(Pro988Arg)	неизвестно	мягкий	не описан	0,02
164	Q290X	c.868C>T	p.(Gln290*)	I	тяжелый	не описан	0,02
165	R1066H	c.3197G>A	p.(Arg1066His)	неизвестно	неизвестно	патогенный	0,02
166	W19G#	c.55T>G	p.(Trp19Gly)	неизвестно	мягкий	не описан	0,02
167	W277R	c.829T>A	p.(Trp277Arg)	неизвестно	тяжелый	не описан	0,02
168	W401X	c.1202G>A or c.1203G>A*	p.(Trp401*)	I	тяжелый	патогенный	0,02
169	Y1092X	c.3276C>A	p.(Tyr1092*)	I	тяжелый	патогенный	0,02
170	2185insC	c.2053_2054insC* (c.2045_2046insA)	p.(Gln685Profs*84)	I	тяжелый	патогенный	0,02
171	c.2493delG	c.2493delG	p.(Glu831Aspfs*13)	I	тяжелый	не описан	0,02
172	p.Glu1433Gly #	c.4298A>G	p.Glu1433Gly	неизвестно	мягкий	не описан	0,02
173	CFTRdele4-8(4-7*);del10-11(9-10*)#	c.(273-1_274+1)(869+1_870-1)del(1209-1_1210+1)(1392+1_1393+1)del	No protein name	I	тяжелый	не описан	0,02
174	G27X	c.79G>T	p.(Gly27*)	I	тяжелый	патогенный	0,02
175	G509R	c.1525G>C	p.(Gly509Arg)	неизвестно	мягкий	не описан	0,02
176	G970D	c.2909G>A	p.(Gly970Asp)	неизвестно	неизвестно	патогенный	0,02
177	c.1608delA#	c.1608delA	p.(Asp537Thrfs*3)	I	тяжелый	не описан	0,02
178	CFTRdele2-8(2-7*)#	c.(53+1_54-1)(1116+1_1117-1)del	No protein name	I	тяжелый	не описан	0,02
179	Q1412X	c.4234C>T	p.(Gln1412*)	I	тяжелый	патогенный	0,02
180	2114delT	c.1982delT	p.(Ile661Thrfs*2)	I	тяжелый	патогенный	0,02
181	2790-2A->G	c.2658-2A>G	No protein name	V	неизвестно	не описан	0,02
182	3272-11A->G	c.3140-11A>G	No protein name	V	мягкий	не описан	0,02
183	4005+1G>T	c.3873+1G>T	No protein name	I	тяжелый	не описан	0,02
184	406-1G->A	c.274-1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	0,02

Приложения

№	Название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Класс	Фенотип	Клиническая значимость по базе CFTR2	%
185	624delT	c.494delT	p.(Leu165*)	I	тяжелый	не описан	0,02
186	A455E	c.1364C>A	p.(Ala455Glu)	V	мягкий	патогенный	0,02
187	p.Gln378X	c.1132C>T	p.(Gln378*)	I	тяжелый	не описан	0,02
188	c.1262delC#	c.1262delC	p.(Thr421Ilefs*21)	I	тяжелый	не описан	0,02
189	c.1680-1G>C	c.1680-1G>C	No protein name	I	тяжелый	не описан	0,02
190	p.Leu812X#	c.2435T>A	p.(Leu812*)	I	тяжелый	не описан	0,02
191	c.264_268delATATT	c.264_268delATATT	p.(Leu88Phefs*21)	I	тяжелый	не описан	0,02
192	p.Gln1038X	c.3112C>T	p.(Gln1038*)	I	тяжелый	не описан	0,02
193	3271+1G>T	c.3139+1G>T	No protein name	I	тяжелый	не описан	0,02
194	c.3380_3383delGAAG#	c.3380_3383delGAAG	p.(Gly1127Glufs*6)	I	тяжелый	не описан	0,02
195	c.3873+4485A>T#	c.3873+4485A>T	No protein name	неизвестно	мягкий	не описан	0,02
196	c.3893delG#	c.3893delG	p.(Gly1298Glufs*30)	I	тяжелый	не описан	0,02
197	c.4078delG#	c.4078delG	p.(Val1360Phefs*20)	I	тяжелый	не описан	0,02
198	c.71_72delTGinsA#	c.71_72delinsA	p.(Leu24*)	I	тяжелый	не описан	0,02
199	CFTRdele18-20(16-17в*)#	c.(2908+1_2909-1)(3367+1_3368+1)del	No protein name	I	тяжелый	не описан	0,02
200	D806G	c.2417A>G	p.(Asp806Gly)	неизвестно	неизвестно	не описан	0,02
201	G314R	c.940G>C	p.(Gly314Arg)	неизвестно	тяжелый	не описан	0,02
202	c.4094delA#	c.4094delA	p.(Lys1365Argfs*15)	неизвестно	неизвестно	не описан	0,02
203	P205S	c.613C>T	p.(Pro205Ser)	неизвестно	мягкий	патогенный	0,02
204	Q1476X	c.4426C>T	p.(Gln1476*)	неизвестно	мягкий	различные клинические варианты	0,02
205	S549N	c.1646G>A	p.(Ser549Asn)	III	тяжелый	патогенный	0,02
206	T604I	c.1811C>T	p.(Thr604Ile)	неизвестно	тяжелый	не описан	0,02
207	V1421E#	c.4262T>A	p.(Val1421Glu)	неизвестно	мягкий	не описан	0,02
208	W1063X	c.3189G>A	p.(Trp1063*)	I	тяжелый	не описан	0,02
209	W496X	c.1487G>A	p.(Trp496*)	I	тяжелый	патогенный	0,02
210	-461A->G	c.-593A>G	No protein name	неизвестно	неизвестно	не описан	0,02

Примечание: # – генетические варианты гена *CFTR*, отсутствующие в базах CFTR1, 2.

ISBN 978-5-98803-432-2



Подписано в печать 07.05.2020 года.
Формат 60х90/8. Гарнитура Newton. Печать офсетная.
Бумага мелованная. Печ. л. 8,5. Тираж 400 экз.
Заказ 2741.

Издательский Дом «МЕДПРАКТИКА-М», Москва, проезд Перова Поля 3-й, д. 8, стр. 11
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

ДВОЙНОЙ УДАР

ПО БОЛЕЗНИ



БРАМИТОБ
тобрамицин

- **Стойкий эффект в лечении хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa*³**
- **Самый высокий уровень доказательств в международных и национальных рекомендациях по лечению муковисцидоза^{1,2,3,4}**
- **Значимое улучшение качества жизни пациентов⁵**

Брамитоб – раствор для ингаляций, 1 мл препарата содержит: активное вещество Тобрамицин 75 мг. Показания: для лечения инфекций дыхательных путей, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у больных с муковисцидозом. Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату, детский возраст до 6 лет.

1. Flume PA et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:957–969. 2. Mogayzel PJ et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Apr 1;187(7):690–9. 3. Smyth AR et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014 May;13 Suppl 1:S23–42. 4. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Антимикробная терапия». Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014; 93 (4):107–123. 5. Chuchalin A et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Paediatr Drugs*. 2007;9 Suppl 1:21–31.

ГИАНЕБ[®]

- **Эффективное муколитическое действие¹**
- **Лучшая переносимость по сравнению с гипертоническим раствором хлорида натрия^{2,3}**
- **Стерильность и полная готовность к использованию⁴**
- **Применяется у пациентов с наиболее тяжелыми заболеваниями органов дыхания: муковисцидозом и бронхоэктазами⁴**

Гианеб – гипертонический стерильный раствор для ингаляции. В растворе для ингаляций Гианеб для распыления содержится 70 мг/мл натрия хлорида, 1 мг/мл гиалуроната натрия и дистиллированная вода. Противопоказания: Гианеб противопоказан пациентам, у которых есть повышенная чувствительность к компонентам препарата.

1. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD001506. 2. Buonpensiero P et al. Hyaluronic acid improves «glassiness» and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. 3. Ros M et al. Hyaluronic acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2014 Apr;27(2):133–7. 4. Инструкция по применению изделия медицинского назначения.

Chiesi
Люди, идеи, инновации

ООО «Къези Фармасьютикалс»: 127015, Москва, ул. Вятская, д. 27, стр. 13
БЦ «Фактория» Тел.: +7 495 967-12-12, факс: +7 495 967-12-11
info.ru@chiesi.com, www.chiesi.ru

ПРЕЖДЕ ЧЕМ НАЗНАЧИТЬ ПРЕПАРАТ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА / ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Бронхитол-Фармаксис™

маннитол



Бронхитол-Фармаксис

это муколитик, который увлажняет (регидратирует) поверхность дыхательных путей, провоцируя продуктивный кашель у пациентов

с муковисцидозом:

- улучшает очищение слизистой бронхов от мокроты,
- улучшает функцию легких.

