

МУКОВИСЦИДОЗ

Регистр больных муковисцидозом
в Российской Федерации. 2019 год.



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



Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации

2019 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. 2019 год.

Р 326 / Под редакцией Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой, А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, И.К. Ашеровой.
– М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2021, 68 с.
ISBN 978-5-98803-445-2

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

На первой странице обложки первый русский профессиональный театр, основанный в 1750 году в Ярославле Фёдором Волковым, один из самых известных и крупных театров российской провинции. Высокое профессиональное мастерство, природная одаренность Волкова способствовали утверждению славы первого Российского театра, который отстаивал мотивы вольности, свободы, человеческого достоинства. Здесь был заложен фундамент школы русской актёрской игры, освещённой светом благородных и гуманистических идеалов, отстаивалась национальная самобытность русского театра. Уже к концу 19 столетия Волковский стал одним из лучших театров страны, стены которого видели П.Стрепетову, И.Москвина, Л.Собинова, К.Станиславского и многих других прославленных актеров.

С 2000 года старейшая отечественная сцена ежегодно собирает ведущие театральные коллективы России и зарубежья, столичные и провинциальные. Волковский фестиваль давно стал событием федерального уровня, которое на время превращает Ярославль в театральную столицу России.

© Н.Ю. Каширская, Е.И. Кондратьева, С.А. Красовский, М.А. Старинова,
А.Ю. Воронкова, Е.Л. Амелина, И.К. Ашерова, 2021
© Оформление: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2021

ISBN 978-5-98803-445-2

Содержание

Приветственное слово	4
Оргкомитет Проекта Регистр больных муковисцидозом РФ	6
Общий список участников, заполняющих данные для «Регистра больных муковисцидозом Российской Федерации» за 2019 г.	7
Регистр больных муковисцидозом в России за 2019 г.....	10
Общая информация.....	10
Возрастная и половая структура больных муковисцидозом	15
Диагностика муковисцидоза	16
Диагностика в 2019 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 2019 г.....	63



Ашерова Ирина Карловна,
д.м.н., зав. отделением детской пульмонологии,
ГБКУЗ ЯО центральная городская больница.,
г. Ярославль

Уважаемые коллеги!

Уважаемые коллеги, перед вами 9 выпуск Регистра больных муковисцидозом Российской Федерации, где представлена информация за 2019 год. Интерес к проблеме муковисцидоза не только не уменьшается, но с каждым годом растёт, прежде всего, в связи с важнейшими мировыми достижениями в лечении этого заболевания. Свидетельством тому является этот документ, который продолжает своё развитие, наращивает информативность благодаря энтузиазму врачей, преданных своему делу, под наблюдением и заботой которых находятся больные муковисцидозом.

В регистре 2019 года представлены данные о 3169 больных (3117 – живых и 52 умерших). Радует продолжающаяся тенденция к росту доли взрослых пациентов. Охват генетическим обследованием достиг 95%. Рост качественного анализа генетической информации отражает понимание и возможности современной патогенетической терапии, способной модифицировать течение заболевания. В то же время, в 22 случаях диагноз муковисцидоза был снят, что свидетельствует о сохраняющихся дефектах первичной диагностики.

Чрезвычайно важной для клиницистов является информация по результатам микробиологического мониторинга пациентов, сопоставление данных с терапевтическими возможностями. С тревогой вынуждены констатировать рост иной, непсевдомонадной грамотрицательной микрофлоры среди больных муковисцидозом. Прежде всего, увеличение числа инфицированных *Achromobacter* до 6,6% в 2019 году по сравнению с 4,6% в 2017. Увеличивается распространённость *Stenotrophomonas maltophilia*, по-прежнему высока инфицированность *MRSA*, *Burkholderia cepacia complex*. Растёт доля иных представителей грамотрицательной флоры (11%), клиническая значимость которых остаётся не вполне ясной. Выявленные закономерности требуют совершенствования схем антибактериальной терапии, строго соблюдения мер инфекционного контроля.

Показатели нутритивного статуса в детской популяции, хотя и не достигают желаемых, но впервые за три года увеличились. К сожалению, медиана ИМТ среди взрослых остаётся на прежнем уровне (19,1 кг/м²). Питание больных по-прежнему остаётся серьёзной проблемой, тесно связанной с состоянием лёгочной функции и продолжительностью жизни пациентов.

Обращает на себя внимание рост числа больных аллергическим бронхолёгочным аспергиллёзом с 1,3% в 2011 году до 2,3% в 2019, что, вероятно, связано не только с увеличением численности взрослой популяции, но и является отражением улучшения диагностических возможностей и большим вниманием врачей к этой проблеме. Тесное сотрудничество специалистов по муковисцидозу с отоларингологами привело к улучшению выявляемости полипозного риносинусита более, чем в 2 раза (15,0% в 2011 году, 33,4% в 2019).

Объём проводимой терапии принципиально не меняется, но некоторые закономерности обращают на себя внимание. С каждым годом растёт число больных, получающих гипертонический раствор, появились пациенты, использующие маннитол, более дифференцированным становится подход к назначению панкреатических ферментов и урсодезоксихолевой кислоты. Огорчает низкая приверженность к кинезитерапии, что во многом может быть обусловлено дефицитом специалистов.

С особым волнением мы будем наблюдать за графой «CFTR-модуляторы», в которой появились первые цифры. Хочется верить, что число больных, получающих таргетную терапию, будет расти с каждым годом.

Приветственное слово

Национальный Регистр давно стал настольной книгой каждого врача, наблюдающего больных муковисцидозом. Накопленные данные нутритивных, функциональных, микробиологических показателей, выживаемость пациентов могут с успехом использоваться для сравнения терапевтических стратегий. Выявление тревожных тенденций способствует созданию адекватных алгоритмов действий в определённых клинических ситуациях. Данные регистра позволяют получать демографические показатели, необходимые для улучшения системы помощи больным МВ, выработки консенсусных решений и рекомендаций. Данные Национального регистра регулярно включаются в Регистр Европейского общества по муковисцидозу (European Cystic Fibrosis Society).

Ещё раз выражаем глубокую благодарность всем создателям регистра за их огромный вклад в общее дело улучшения продолжительности и качества жизни больных муковисцидозом.

Не забывайте, что вся обновляющаяся информация по Регистру размещается на сайте (www.mukoviscidoz.org).



Каширская Наталия Юрьевна
(рабочий руководитель Проекта)

д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова», 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 ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» (Российского центра муковисцидоза), заведующая кафедрой Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «МГНЦ» Руководитель центра 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 ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова», 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; доцент кафедры Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «МГНЦ», 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 ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова», врач высшей категории, врач-педиатр отделения муковисцидоза ФБУЗ МО «ДКМЦМО»;
e-mail: voronkova111@yandex.ru



Старинова Марина Александровна
(менеджер регистра)

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

Общий список всех участников Проекта за 2019 год

Общий список участников, заполняющих данные для «Регистра больных муковисцидозом Российской Федерации» за 2019 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» Адян Тагуи Аветиковна – к.м.н., с.н.с. лаборатории ДНК-диагностики, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Мельяновская Юлия Леонидовна – н.с., научно-клинический отдел муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Зодьбинова Айса Эдуардовна – н.с., научно-клинический отдел муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
---	---

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 Коломацкая Виктория Валерьевна
5	Забайкальский край	Гаймоленко Инесса Никандровна Петрова Анжелика Игоревна Потапова Наталья Леонидовна
6	Ивановская область	Смирнова Татьяна Леонидовна
7	Иркутская область	Бондаренко Татьяна Петровна Шинкарева Вера Михайловна
8	Кабардино-Балкарская Республика	Мамбетова Анета Мухадовна Маремшаова Фатима Ауесовна
9	Кемеровская область	Протасова Татьяна Александровна
10	Краснодарский край	Брисин Виктор Юрьевич Лягуша Дарина Эдуардовна Голихина Татьяна Александровна
11	Красноярский край	Ильенкова Наталья Анатольевна Чикунев Владимир Викторович
12	Калининградская область	Петров Виктор Владимирович
13	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 Красовский Станислав Александрович Горяинова Анастасия Васильевна Семькин Сергей Юрьевич Мухина Мария Алексеевна
14	Нижегородская область	Лаврова Алла Евгеньевна Ерзутова Марина Валерьевна
15	Новосибирская область	Кондакова Юлия Александровна Хасикян Инга Валерьевна Пинегина Юлия Станиславовна Гончарова Светлана Геннадьевна

Общий список всех участников Проекта за 2019 год

16	Омская область	Корнеева Татьяна Юрьевна Сафонова Татьяна Ивановна Шевлякова Анна Александровна Павлинова Елена Борисовна
17	Оренбургская область	Рыбалкина Марина Георгиевна Скачкова Маргарита Александровна
18	Пермский край	Фурман Евгений Григорьевич Шадрин Вера Владиславовна
19	Приморский край	Васильева Татьяна Геннадьевна Воронин Сергей Владимирович Киняйкин Михаил Фёдорович
20	Республика Башкортостан	Байкова Галина Владимировна Козырева Лилия Сергеевна
21	Республика Бурятия	Очирова Наталья Иннокентьевна
22	Республика Коми	Лахова Елена Александровна
23	Республика Крым и Севастополь	Ивахненко Евгений Федорович Тришина Светлана Васильевна Габитова Елена Сергеевна
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	Терехина Татьяна Анатольевна Смирнова Вера Владимировна
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 Ковалев Виктор Николаевич Игнатъева 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 Белаш Татьяна Александровна

Общий список всех участников Проекта за 2019 год

34	Томская область	Назаренко Людмила Павловна Лошкова Елена Владимировна
35	Тамбовская область	Католикова Диана Евгеньевна
36	Тульская область	Калинина Юлия Эриховна
37	Тюменская область	Булатова Ирина Алексеевна
38	Удмуртская республика	Симанова Татьяна Владимировна Осипова Елена Валерьевна Стародубцева Оксана Ивановна Муралёва Наталия Петровна Кочергина Татьяна Анатольевна Гоголева Елена Владимировна
39	Ульяновская область	Губарева Татьяна Александровна
40	Хабаровский край	Козлова Елена Александровна Сикора Наталья Владимировна Молчанова Ольга Викторовна
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 2019 г.

Общая информация



Рис. 1. Регионы, включенные в Регистр в 2019 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=1009), из них Москва = 402.

СЗФО – Северо-западный федеральный округ (n=278), из них Санкт-Петербург = 163.

ЮФО – Южный федеральный округ (n=292).

ПВФО – Приволжский федеральный округ (n=664).

УФО – Уральский федеральный округ (n=226).

СФО – Сибирский федеральный округ (n=424).

ДВФО – Дальневосточный федеральный округ (n=138).

СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ (n=138).

Регионы, не вошедшие в регистр 2019 года: Еврейская автономная область, Ненецкий автономный округ, Чукотский автономный округ, Магаданская область.

В Регистр 2019 г. были включены данные 3169 больных: 3117 живых, наблюдающихся в текущем году и 52 умерших. В Регистр 2019 г. не включены данные 22 пациентов, у которых диагноз был снят.

Все население РФ на 1 января 2019 г. составляет 146793700 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	402	36,8	39,8	12,7
2	г. Санкт-Петербург	СЗФО	163	27,6	58,6	5,1
3	Алтайский край	СФО	55	10,9	12,2	1,7
4	Амурская область	ДВФО	6	33,3	5,3	0,2
5	Архангельская область	СЗФО	7	57,1	2,5	0,2
6	Астраханская область	ЮФО	18	33,3	6,2	0,6
7	Белгородская область	ЦФО	13	38,5	1,3	0,4
8	Брянская область	ЦФО	15	13,3	1,5	0,5
9	Владимирская область	ЦФО	30	36,7	3,0	0,9
10	Волгоградская область	ЮФО	15	40,0	5,2	0,5
11	Вологодская область	СЗФО	18	5,6	6,5	0,6
12	Воронежская область	ЦФО	69	34,8	6,8	2,2
13	Забайкальский край	СФО	25	12,0	5,6	0,8
14	Ивановская область	ЦФО	25	24,0	2,5	0,8
15	Иркутская область	СФО	51	21,6	11,4	1,6
16	Кабардино-Балкарская Республика	СКФО	4	0,0	2,9	0,1
17	Калининградская область	СЗФО	22	13,6	7,9	0,7
18	Калужская область	ЦФО	30	26,7	3,0	0,9
19	Камчатский край	ДВФО	5	0,0	4,4	0,2
20	Карачаево-Черкесская Республика	СКФО	16	0,0	11,7	0,5
21	Кемеровская область	СФО	55	18,2	12,2	1,7
22	Кировская область	ПВФО	6	0,0	0,9	0,2
23	Костромская область	ЦФО	14	7,1	1,4	0,4
24	Краснодарский край	ЮФО	93	19,4	32,0	2,9
25	Красноярский край	СФО	77	10,4	17,1	2,4
26	Курганская область	УФО	14	28,6	6,1	0,4
27	Курская область	ЦФО	10	0,0	1,0	0,3
28	Ленинградская область	СЗФО	28	21,4	10,1	0,9
29	Липецкая область	ЦФО	20	35,0	2,0	0,6
30	Магаданская область	ДВФО	1	0,0	0,9	0,0
31	Московская область	ЦФО	225	27,6	22,3	7,1
32	Мурманская область	СЗФО	10	40,0	3,6	0,3
33	Нижегородская область	ПВФО	105	17,1	15,8	3,3
34	Новгородская область	СЗФО	5	0,0	1,8	0,2
35	Новосибирская область	СФО	68	14,7	15,1	2,1
36	Омская область	СФО	66	33,3	14,7	2,1
37	Оренбургская область	ПВФО	65	21,5	9,8	2,1
38	Орловская область	ЦФО	6	33,3	0,6	0,2
39	Пензенская область	ПВФО	12	25,0	1,8	0,4
40	Пермский край	ПВФО	52	25,0	7,8	1,6
41	Приморский край	ДВФО	50	32,0	44,2	1,6
42	Псковская область	СЗФО	4	25,0	1,4	0,1
43	Республика Адыгея	ЮФО	5	20,0	1,7	0,2
44	Республика Башкортостан	ПВФО	79	31,6	11,9	2,5
45	Республика Бурятия	СФО	25	16,0	5,6	0,8
46	Республика Дагестан	СКФО	11	18,2	8,0	0,3
48	Республика Калмыкия	ЮФО	1	100,0	0,3	0,0
49	Республика Карелия	СЗФО	4	0,0	1,4	0,1
50	Республика Коми	СЗФО	17	5,9	6,1	0,5
51	Республика Крым	ЮФО	59	16,9	20,3	1,9
52	Республика Марий Эл	ПВФО	5	40,0	0,8	0,2
53	Республика Мордовия	ПВФО	17	23,5	2,6	0,5
54	Республика Саха (Якутия)	ДВФО	8	12,5	7,1	0,3
55	Республика Северная Осетия	СКФО	6	0,0	4,4	0,2
56	Республика Татарстан	ПВФО	114	31,6	17,2	3,6
57	Республика Тыва	СФО	1	100,0	0,2	0,0
58	Республика Удмуртия	ПВФО	22	36,4	3,3	0,7
59	Республика Хакасия	СФО	13	15,4	2,9	0,4
60	Республика Чечня	СКФО	38	5,3	27,7	1,2
61	Республика Чувашия	ПВФО	47	44,7	7,1	1,5
62	Ростовская область	ЮФО	88	9,1	30,2	2,8
63	Рязанская область	ЦФО	12	41,7	1,2	0,4
64	Самарская область	ПВФО	98	26,5	14,8	3,1

Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год

№	Субъект РФ	Федеральный округ	Абсолютное число пациентов, п	Доля взрослых, %	Доля в федеральном округе, %	Доля в общем регистре, %
65	Саратовская область	ПВФО	16	62,5	2,4	0,5
66	Сахалинская область	ДВФО	5	20,0	4,4	0,2
67	Свердловская область	УФО	93	19,4	40,6	2,9
68	Севастополь	ЮФО	12	41,7	4,1	0,4
69	Смоленская область	ЦФО	22	18,2	2,2	0,7
70	Ставропольский край	СКФО	62	25,8	45,3	2,0
71	Тамбовская область	ЦФО	20	20,0	2,0	0,6
72	Тверская область	ЦФО	17	17,6	1,7	0,5
73	Томская область	СФО	13	15,4	2,9	0,4
74	Тульская область	ЦФО	29	31,0	2,9	0,9
75	Тюменская область	УФО	39	12,8	17,0	1,2
76	Ульяновская область	ПВФО	25	24,0	3,8	0,8
77	Хабаровский край	ДВФО	38	18,4	33,6	1,2
78	Ханты-Мансийский АО – Югра	УФО	4	100,0	1,7	0,1
79	Челябинская область	УФО	68	26,5	29,7	2,1
80	ЯНАО	УФО	11	54,5	4,8	0,3
81	Ярославская область	ЦФО	50	38,0	5,0	1,6
ИТОГО:			3169	25,5		100,0

Динамика численности пациентов в регистре с 2011 по 2019 годы представлена на рис. 2.



Рис. 2. Динамика численности пациентов в регистре с 2011 по 2019 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

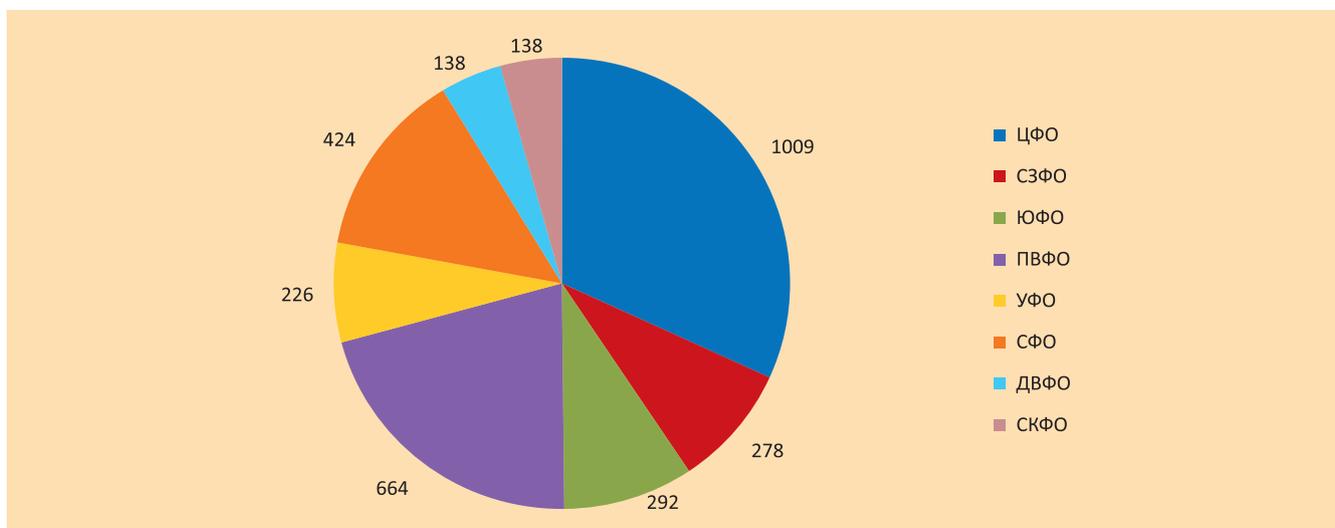


Рис. 3. Доля пациентов каждого федерального округа в общей численности пациентов РФ

Общая информация

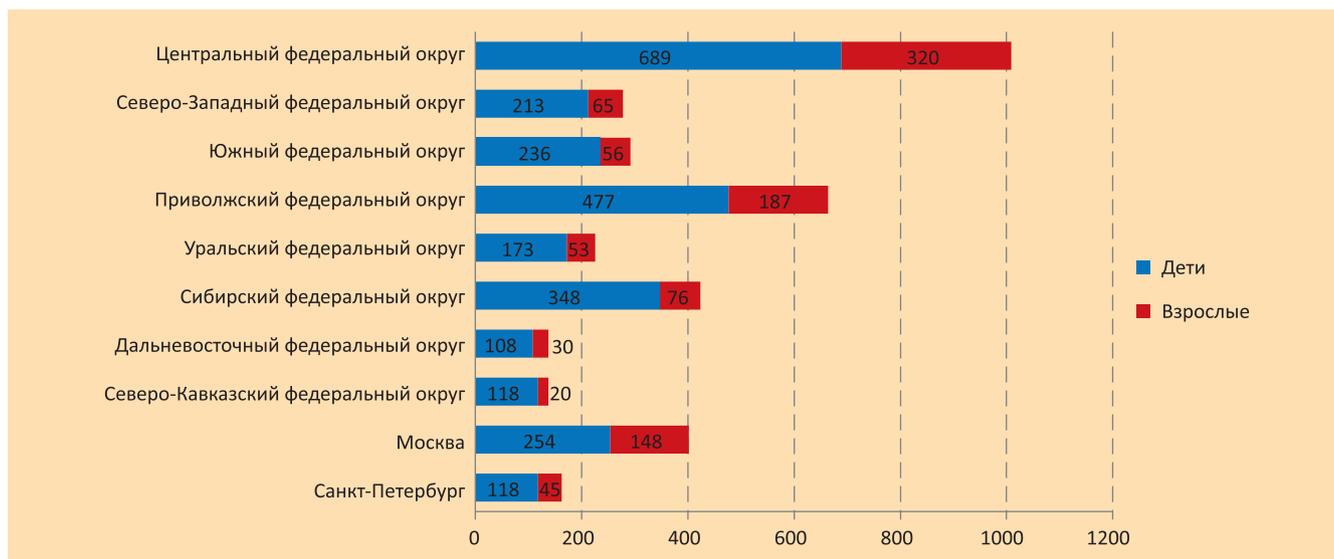


Рис. 4. Абсолютное число детей и взрослых в каждом округе

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

Таблица 2
Основные показатели, отражающие организацию помощи больным муковисцидозом и их состояние здоровья за 2011–2019 гг.

Показатель	2011г.	2017г	2018г	2019г
Общее число	1026	3096	3142	3169
Статус больных				
живы, п	1 011	3047	3091	3117
умерли, п	15	49	51	52
Исключены из регистра, п	–	13	18	22
Возраст, годы				
M ± SD	11,5 ± 8,9	12,1 ± 9,4	12,8 ± 9,6	13,2 ± 9,8
Me (25th – 75th pctl)				10,8 (5,7–18,3)
Me (IQR)	9,5(14,0)	9,7 (11,9)	10,4 (12,4)	10,8 (12,5)
Доля пациентов в возрасте ≥ 18 лет, %	25,0	22,3	24,7	25,5
Возраст установления диагноза, годы				
M ± SD	3,3 ± 5,5	3,1 ± 6,1	3,1 ± 6,1	3,2 ± 6,4
Me (25th – 75th pctl)				0,4 (0,1–3,0)
Me (IQR)	1,0 (4,0)	0,5 (2,9)	0,5 (2,9)	0,4 (2,9)
Мекониевый илеус				
всего, %	5,4	8,1	8,5	8,7
хирургическое пособие, %	4,8	7,0	7,4	7,6
консервативная терапия, %	0,6	1,1	1,1	1,1
в отчетном году, %	8,7	9,2	11,9	15,2
хирургическое пособие,%	8,7	7,2	10,7	13,7
консервативная терапия, %	0	2,0	1,2	1,5
Диагноз по неонатальному скринингу				
всего, %	28,8	47,8	48,2	49,7
в отчетном году, %	78,3	66,0	72,9	64,9
Генетическое исследование				
охват, %	91,8	92,4	94,3	95,0
доля выявленных генетических вариантов, %*	80,0	88,3	89,3	90,2
– два выявленных генетических вариантов, %*	69,1	80,2	82,4	83,5
– один выявленный генетический вариант, %*	21,4	16,1	14,0	13,3
– оба генетических вариантов не выявлены, %*	9,5	3,7	3,7	3,2
F508del / F508del, %*	32,1	29,6	29,7	30,0
F508del / неF508del, %*	41,2	46,4	46,7	46,2
неF508del / неF508del, %*	26,7	24,0	23,6	23,7
F508del, аллельная частота, %*	52,79	52,81	53,05	53,14
CFTRdele2,3, аллельная частота, %*	6,32	6,21	6,09	6,18
E92K, аллельная частота, %*	2,65	3,00	3,04	3,11
Микробиологическое исследование				
Staphylococcus aureus, %	58,4	57,1	58,4	61,5
MRSA, %	–	4,0	4,1	4,1
Pseudomonas aeruginosa				

Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год

Показатель	2011г.	2017г	2018г	2019г
– хроническое инфицирование, %	32,3	32,4	33,0	34,3
– интермиттирующий высев, %	15,1	14,9	15,0	15,8
<i>Burkholderia cepacia complex</i> , %	7,0	6,2	5,8	5,5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , %	3,4	3,5	4,3	5,9
<i>Achromobacter spp.</i> , %	–	4,6	5,8	6,6
НПГОФ, %	13,4	14,1	8,9	11,0
Нетуберкулезный микобактериоз, %	1,6	0,7	0,9	1,0
<i>Haemophilus influenzae</i>	–	–	4,7	5,8
Респираторная функция				
ФЖЕЛ, %долж.	84,6 ± 30,1	84,5±23,1	84,6 ± 21,8	84,6 ± 21,6
ОФВ ₁ , %долж.	74,6 ± 29,4	75,4±25,3	77,6 ± 26,1	77,6 ± 26,2
Нутритивный статус				
медиана перцентиля ИМТ среди детей	29,0 (55,6)	29,5 (50,1)	29,1 (48,9)	30,5 (49,5)
Me (25th – 75th pctI)				30,5 (10,6–59,9)
медиана ИМТ среди взрослых	18,8 (3,9)	19,0 (4,2)	19,1 (3,8)	19,1 (3,8)
Me (25th – 75th pctI)				19,1 (17,4–21,2)
Осложнения заболевания в отчетном году				
Аллергический бронхолегочный аспергиллез, %	1,3	1,5	2,0	2,3
Сахарный диабет с применением инсулина, %	3,2	3,2	2,7	3,3
Пневмоторакс, потребовавший дренирования, %	1,5	0,6	0,5	0,7
Цирроз печени				
– с портальной гипертензией / гиперспленизмом, %	4,2	4,5	3,9	4,9
– без портальной гипертензии / гиперспленизма, %	4,3	2,3	2,2	2,3
– о наличии гипертензии неизвестно, %	0,3	0,7	0,4	0,3
Поражение печени без цирроза, %	23,2	15,9	11,9	13,0
Легочное кровотечение, %	2,6	1,5	0,9	1,0
Остеопороз (низкая костная масса), %	14,5	6,3	6,9	6,4
Полипоз верхних дыхательных путей, %	15,0	23,6	28,3	33,4
Электролитные расстройства, %	4,0	2,9	2,9	3,2
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	1,7
Терапия в отчетном году				
Гипертонический раствор натрия хлорида, %	8,7	63,0	67,6	71,5
Антибиотики ингаляционные, %	41,3	48,5	45,9	46,7
Антибиотики внутривенные, %	70,9	56,4	38,0	33,2
Антибиотики пероральные, %	69,1	70,8	59,4	55,0
Бронходилататоры, %	63,0	53,4	49,9	50,5
Стероиды ингаляционные, %	26,8	17,2	14,9	14,6
Стероиды системные, %	8,3	4,7	3,7	3,4
Дорназа альфа, %	93,4	94,9	95,7	95,8
Азитромицин в субингибирующей дозе, %	34,7	30,1	31,9	30,6
Урсодезоксихолевая кислота, %	93,2	89,6	88,6	87,9
Панкреатические ферменты, %	94,2	93,5	92,2	90,8
Жирорастворимые витамины, %	88,1	89,6	88,9	88,3
Кинезитерапия, %	79,9	82,8	80,0	79,4
Кислородотерапия, %	6,2	4,1	4,5	4,5
Ингибиторы протонной помпы, %	–	–	18,8	20,3
Ингаляции маннитола, %	–	–	–	3,2
Трансплантация за отчетный год				
– легких, п	1	8	9	7
– печени, п	0	0	4	2
– почек, п	0	0	1	0
Смерть				
Число умерших	15	49	51	52
M ± SD, годы	15,9 ± 12,7	22,0 ± 9,9	22,6 ± 9,9	22,5 ± 12,2
Me (25th – 75th pctI)				22,4 (14,9–28,5)
Me (IQR), годы	17,4 (25,0)	22,5 (13,0)	23,0 (14,4)	22,4 (13,8)
Причины смерти				
– бронхолегочная, п	13	41	44	39
– водно-электролитные расстройства, п	1	–	–	–
– поражение печени, п	–	2	2	3
– несчастный случай, п	–	–	–	–
– связанная с трансплантацией	–	4	2	3
– острая почечная недостаточность, п	–	–	–	–
– онкология, п	–	–	–	–
– не связана с муковисцидозом	–	–	–	2
– другая, п	–	2	–	2
– причина смерти неизвестна, п	1	–	3	3

Возрастная и половая структура больных муковисцидозом

Распределение больных муковисцидозом в зависимости от возраста представлено на рис. 5. Средний возраст больных в 2019 году составил $13,2 \pm 9,8$ лет, медиана возраста – 10,8 (5,7–18,3) лет. Самый старший пациент в отчетном 2019 году наблюдался в г. Москве. Его возраст – 69,9 лет, возраст самого младшего – 0,04 года. Доля взрослых пациентов (≥ 18 лет) – 25,5%. Среди пациентов с МВ незначительно преобладали мужчины и составили – 51,0%, женщины – 49,0%.

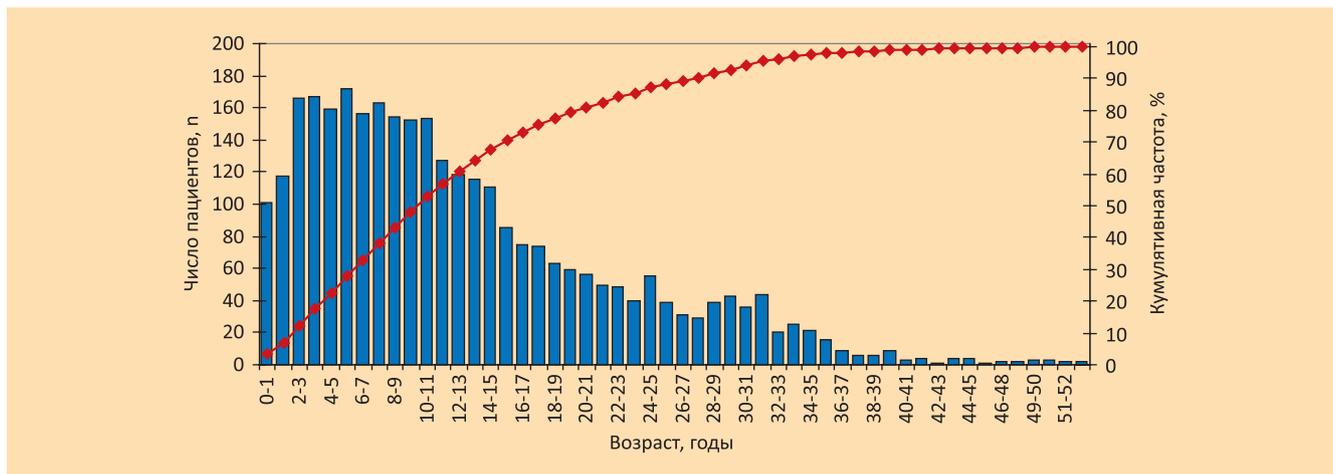


Рис. 5. Гистограмма возраста больных. Ось абсцисс – возраст, годы, ординат – число, N

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

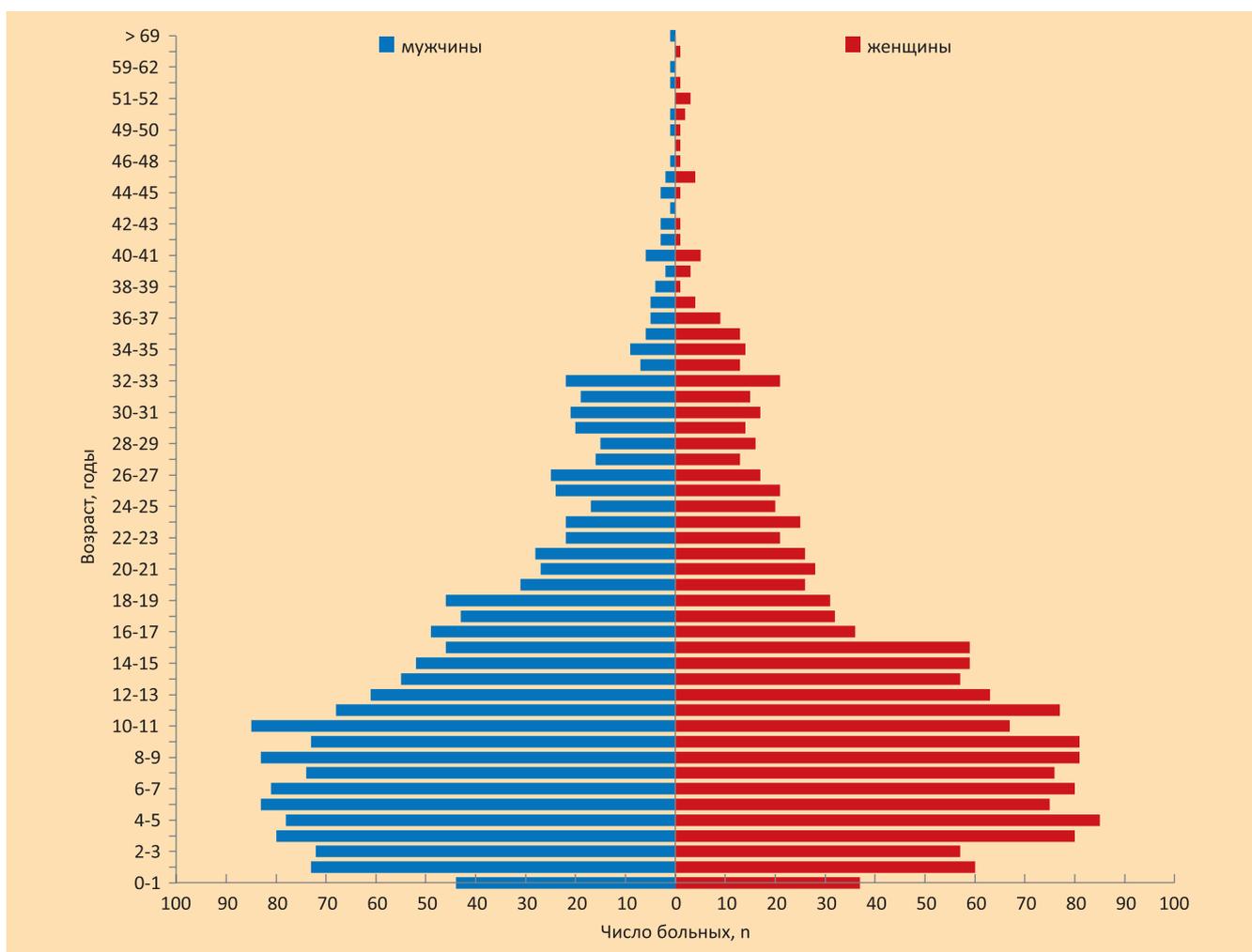


Рис. 6. Половой состав пациентов в зависимости от возраста

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

Таблица 3

Средний возраст и медиана возраста пациентов в регионах

Округ	M ± SD, годы	Me, годы	IQR	25th percentile	75th percentile
Центральный ФО	14,4 ± 10,8	11,7	14,5	6,2	20,6
Северо-Западный ФО	12,6 ± 11,8	10,2	13,4	4,3	17,7
Южный ФО	12,5 ± 8,6	10,7	9,5	6,2	15,7
Приволжский ФО	13,7 ± 9,4	11,5	12,4	6,5	18,9
Уральский ФО	12,8 ± 9,0	10,8	11,5	5,7	17,0
Сибирский ФО	11,6 ± 8,7	9,3	9,9	5,5	15,4
Дальневосточный ФО	12,4 ± 9,6	10,7	12,1	4,8	16,9
Северо-Кавказский ФО	10,4 ± 8,8	8,1	10,0	4,3	14,1
г. Москва	16,2 ± 12,1	12,7	18,0	6,8	24,7
г. Санкт-Петербург	13,0 ± 11,7	9,4	15,7	3,6	19,1

Диагностика муковисцидоза

Гистограмма возраста установления диагноза в общем по группе отражена на рис. 7. Средний возраст постановки диагноза составил $3,2 \pm 6,4$ лет, медиана возраста установления диагноза – 0,4 (0,1–3,0) лет. В возрасте после 18 лет заболевание диагностировалось у 3,6% от общего числа больных и у 14,1% от числа взрослых. Минимальный возраст установления диагноза – при рождении, максимальный – в 59,0 лет.

По неонатальному скринингу диагноз был установлен 49,7% пациентам.

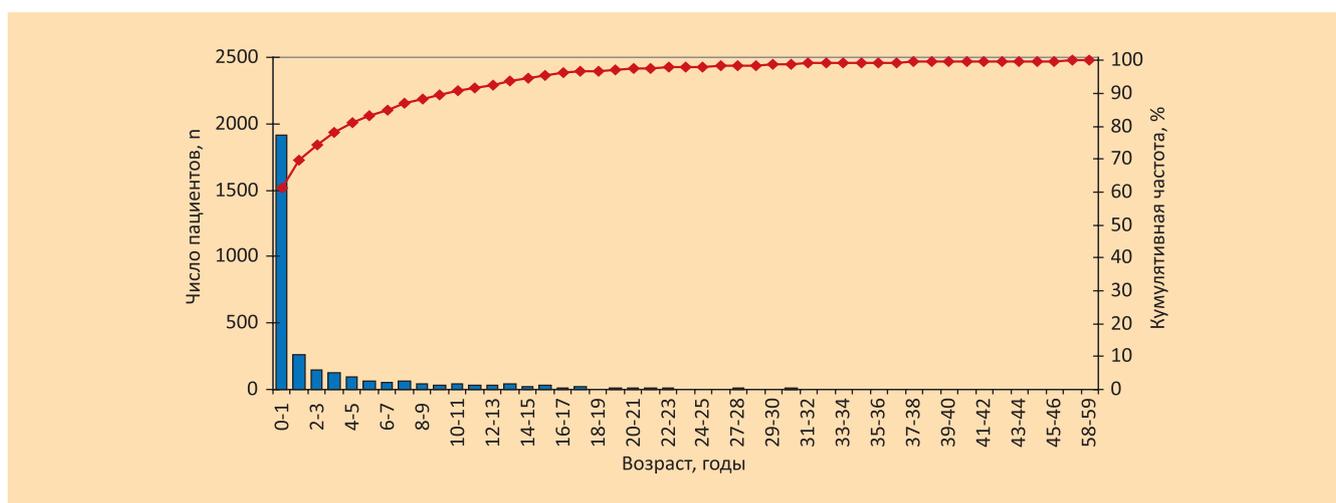


Рис. 7. Гистограмма возраста установления диагноза в различных возрастных группах

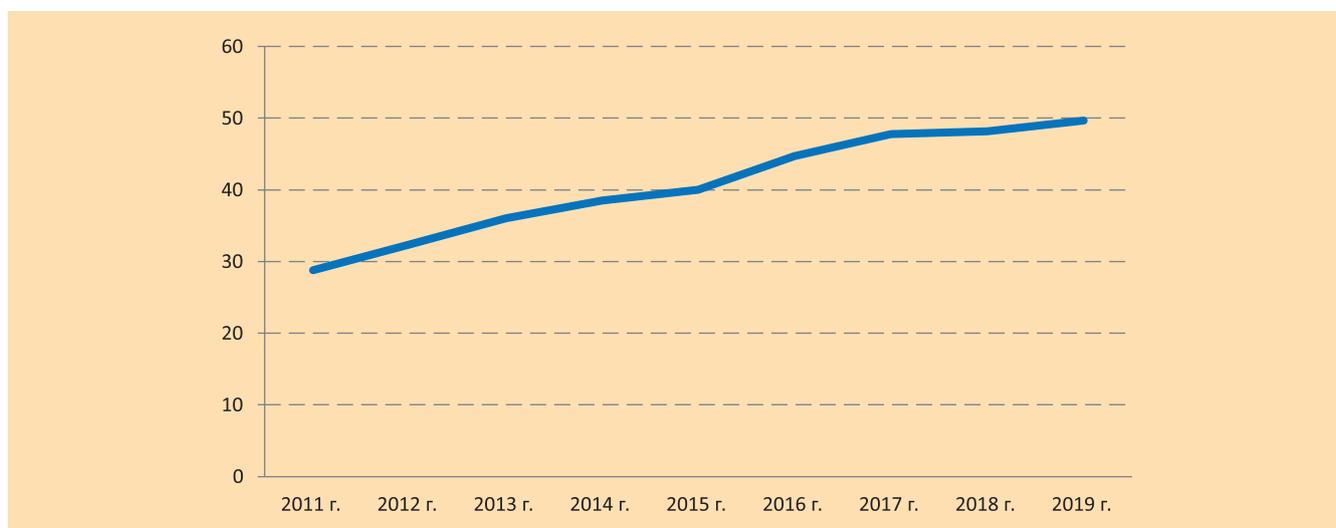


Рис. 8. Доля пациентов с установленным диагнозом по неонатальному скринингу в общей популяции больных муковисцидозом за 2011–2019 гг.

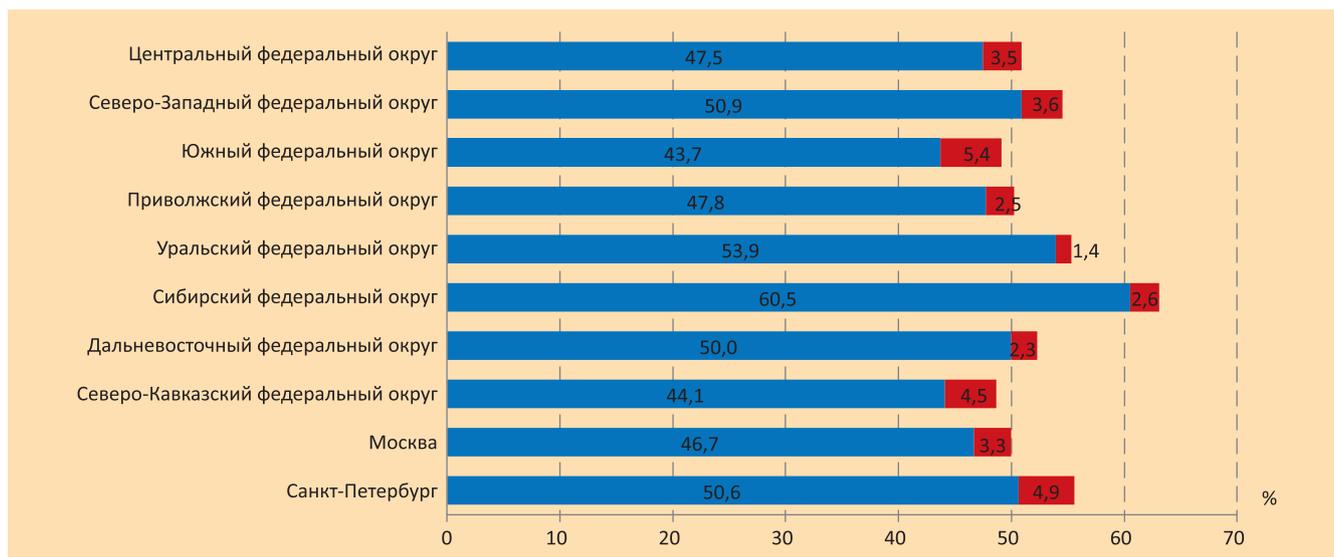


Рис. 9. Доля пациентов, диагноз которым устанавливался по неонатальному скринингу (синий цвет – диагноз установлен по неонатальному скринингу, красный цвет – диагноз установлен по клиническим симптомам)

На рис. 8 представлена динамика доли пациентов, диагноз которым был уставлен по неонатальному скринингу в 2011–2019 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, годы	IQR	25th percentile	75th percentile
Центральный ФО	3,8 ± 7,4	0,4	3,9	0,1	4,0
Северо-Западный ФО	3,4 ± 7,4	0,3	2,1	0,1	2,2
Южный ФО	2,9 ± 5,1	0,6	2,8	0,2	3,0
Приволжский ФО	3,2 ± 6,1	0,5	2,8	0,2	3,0
Уральский ФО	2,6 ± 4,6	0,4	2,2	0,2	2,3
Сибирский ФО	2,5 ± 5,4	0,3	1,7	0,1	1,8
Дальневосточный ФО	2,9 ± 5,7	0,4	2,8	0,1	2,8
Северо-Кавказский ФО	2,8 ± 6,4	0,3	0,8	0,2	1,0
г. Москва	4,8 ± 9,3	0,4	4,9	0,1	5,0
г. Санкт-Петербург	4,3 ± 9,1	0,2	3,0	0,1	3,1

Мекониевый илеус был диагностирован при рождении у 275 наблюдаемых больных, 239 из них потребовалось хирургическое пособие. Доля больных с мекониевым илеусом в регионах отражена на рис. 10.

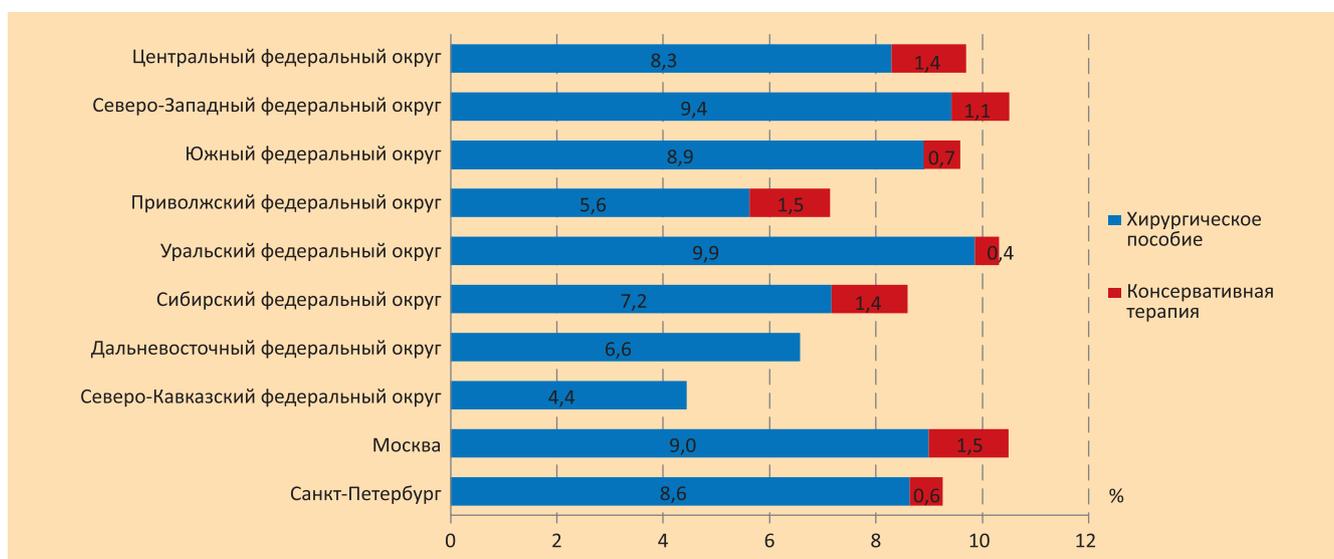


Рис. 10. Доля больных с мекониевым илеусом

Диагностика в 2019 году

За отчетный год диагноз муковисцидоза впервые установлен 131 пациенту (средний возраст составил $4,4 \pm 9,7$ лет, медиана возраста – 0,8 (0,9) лет): 121 пациенту до 18 лет и 11 пациенту старше 18 лет. По неонатальному скринингу диагноз был установлен 85 пациентам, что составило 64,9% от всех выявленных случаев муковисцидоза за отчетный год. Мекониевый илеус был диагностирован у 20 пациентов (15,2% от числа установленных диагнозов), 18 больным потребовалось хирургическое пособие. Минимальный возраст установления диагноза в отчетном году – при рождении, максимальный – в 59,5 лет. Гистограмма возраста установления диагноза в отчетном году отражена на рис. 11.

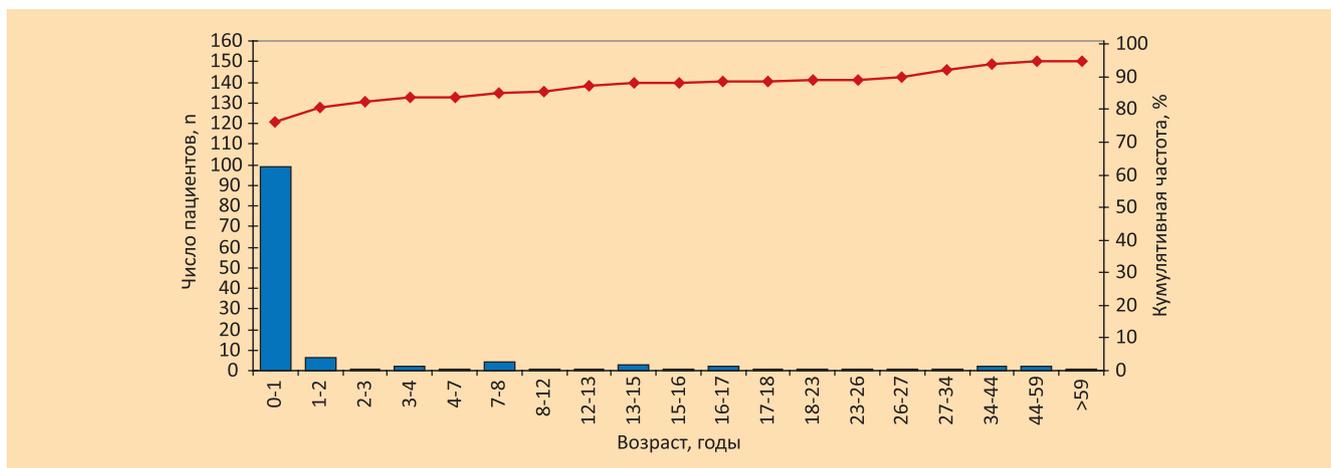


Рис. 11. Гистограмма возраста установления диагноза в 2019 году

Потовый тест

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

Таблица 5

Характеристика по проведению потового теста 1 у детей и взрослых

Группа	Нет информации/Не делали, n (%)	Титрование, n (%)	Проводимость, n (%)
Дети	178 (7,5)	553 (23,4)	1631 (69,1)
Взрослые	105 (13,0)	497 (61,6)	175 (25,4)

Таблица 6

Характеристика по проведению потового теста 2 у детей и взрослых

Группа	Нет информации/Не делали, n (%)	Титрование, n (%)	Проводимость, n (%)
Дети	940 (39,8)	338 (14,3)	1084 (45,9)
Взрослые	452 (56,0)	182 (22,6)	173 (21,4)

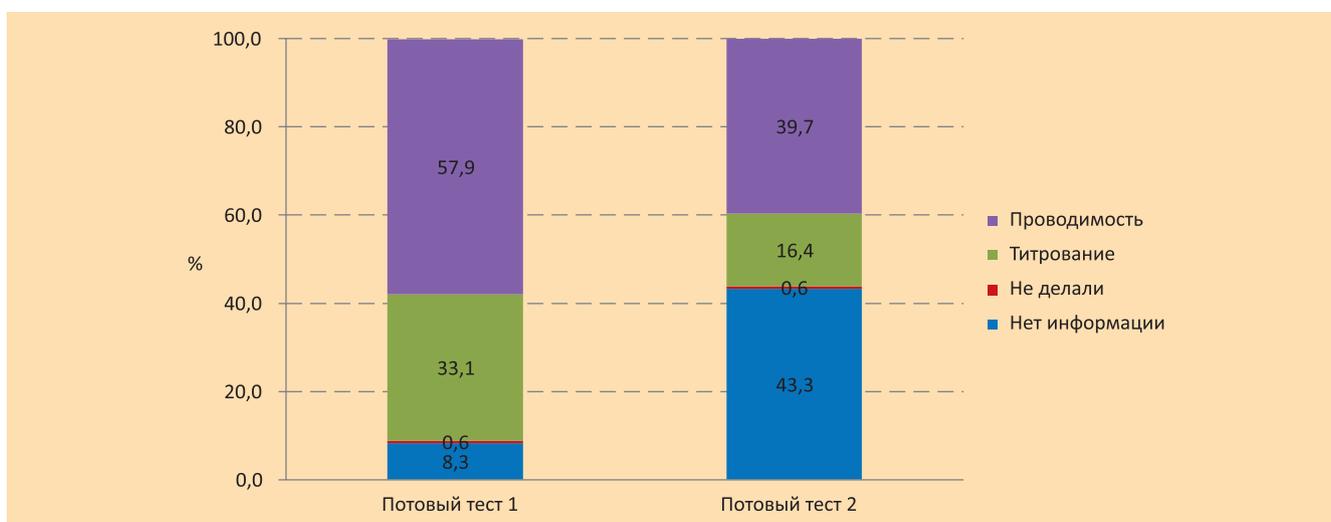


Рис. 12. Характеристика потового теста 1 и 2

Среди заполненных данных у 5,3% больных в регистре не зафиксировано ни одного положительного потового теста, у 41,1% больных отмечен хотя бы один положительный потовый тест, у 53,6% – два потовых теста положительные. Положительным потовым тестом считались показатели: для метода титрования 60 и более ммоль/л, для проводимости – 80 и более ммоль/л, пограничные значения: 30–59 ммоль/л и 50–79 ммоль/л для титрования и проводимости, соответственно.

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

Таблица 7

Соотношение информативности потового теста у детей и взрослых

Группа	Ни одного положительного теста, n (%)	Один потовый тест положительный, n (%)	Два потовых теста положительны, n (%)
Дети	98 (4,5)	837 (38,3)	1249 (57,2)
Взрослые	55 (7,8)	348 (49,6)	299 (42,6)

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

Средние показатели потового теста 1 методом титрования составили $98,3 \pm 25,9$ ммоль/л, медиана 100,0 (36,0) ммоль/л, у детей – $99,8 \pm 24,6$ ммоль/л, медиана 102,0 (31,5) ммоль/л, у взрослых – $96,6 \pm 27,1$ ммоль/л, медиана 95,0 (37,2) 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	1	0,06
20–30	5	0,32
30–40	10	0,64
40–50	12	0,76
50–60	55	3,50
60–70	117	7,45
70–80	164	10,45
80–90	164	10,45
90–100	210	13,38
100–110	259	16,50
110–120	251	15,99
120–130	152	9,68
130–140	61	3,89
140–150	39	2,48
150–160	50	3,18
160–170	20	1,27

Примечание: * – в 20 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	3	0,10
30–40	21	0,68
40–50	19	0,61
50–60	41	1,33
60–70	93	3,01
70–80	121	3,91
80–90	255	8,24
90–100	345	11,15
100–110	583	18,85
110–120	763	24,67
120–130	515	16,65
130–140	215	6,95
140–150	71	2,30
150–160	29	0,94
160–170	18	0,58
170–180	1	0,03

Примечание: * – в 1 тесте 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).

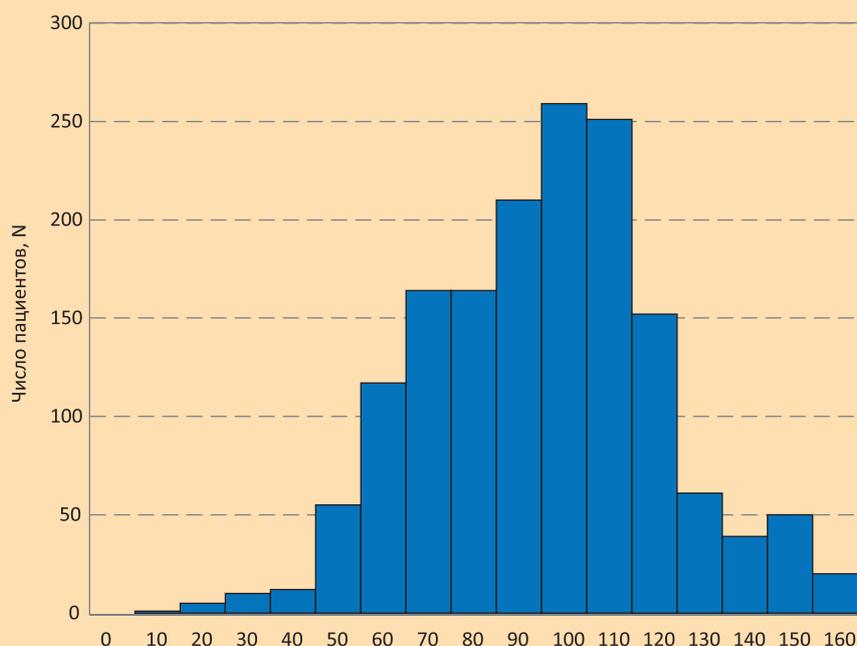


Рис. 13. Показатели потового теста, проведенного титрованием

Средние показатели потового теста 2 методом титрования составили $102,8 \pm 25,2$ ммоль/л, медиана 104,0 (34,0) ммоль/л, у детей – $103,6 \pm 24,7$ ммоль/л, медиана 106,0 (32,0) ммоль/л, у взрослых – $101,2 \pm 26,0$ ммоль/л, медиана 100,0 (34,0) ммоль.

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

Средние показатели потового теста 1 методом проводимости составили $106,8 \pm 20,9$ ммоль/л, медиана 110,0 (24,0) ммоль/л, у детей – $107,6 \pm 20,4$ ммоль/л, медиана 111,0 (23,0) ммоль/л, у взрослых $100,2 \pm 23,9$ ммоль/л, медиана 101,0 (34,8) ммоль/л.

Средние показатели потового теста 2 методом проводимости составили $107,8 \pm 21,2$ ммоль/л, медиана 110,0 (24,0) ммоль/л, у детей – $108,7 \pm 20,8$ ммоль/л, медиана 110,0 (23,0) ммоль/л, у взрослых – $102,2 \pm 23,0$ ммоль/л, медиана 102,0 (33,0) ммоль/л.

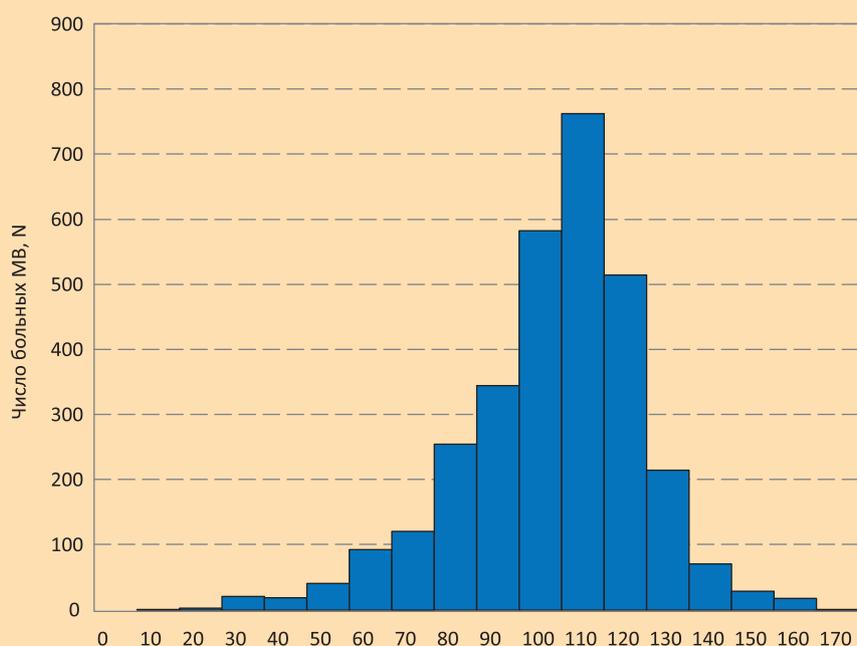


Рис. 14. Показатели потового теста, проведенного методом проводимости

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 04 февраля 2021 года на веб-сайте международного проекта CFTR2 (<https://cftr2.org>) представлено 360 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».

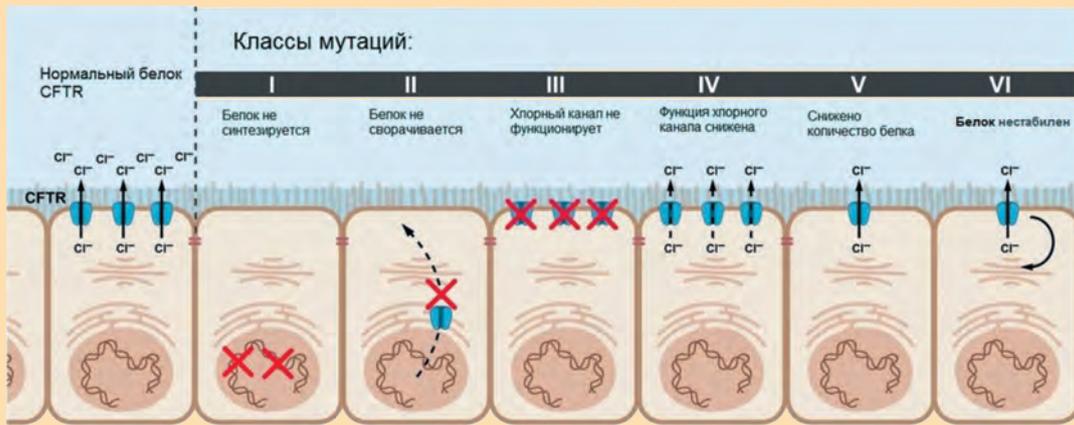


Рис. 15. Распределение патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* (мутаций) по классам (рисунок заимствован Amaral M.D. Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients Journal of Internal Medicine 2015; 277: 155–166 doi: 10.1111/joim.12314, 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–VI классов сохраняется остаточная функция хлорного канала, что позволяет их объединить в группу «мягких» вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR*. «Тяжесть» варианта определяет степень нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы. «Мягкие» варианты гена *CFTR* доминируют над «тяжелыми» в отношении панкреатического фенотипа.

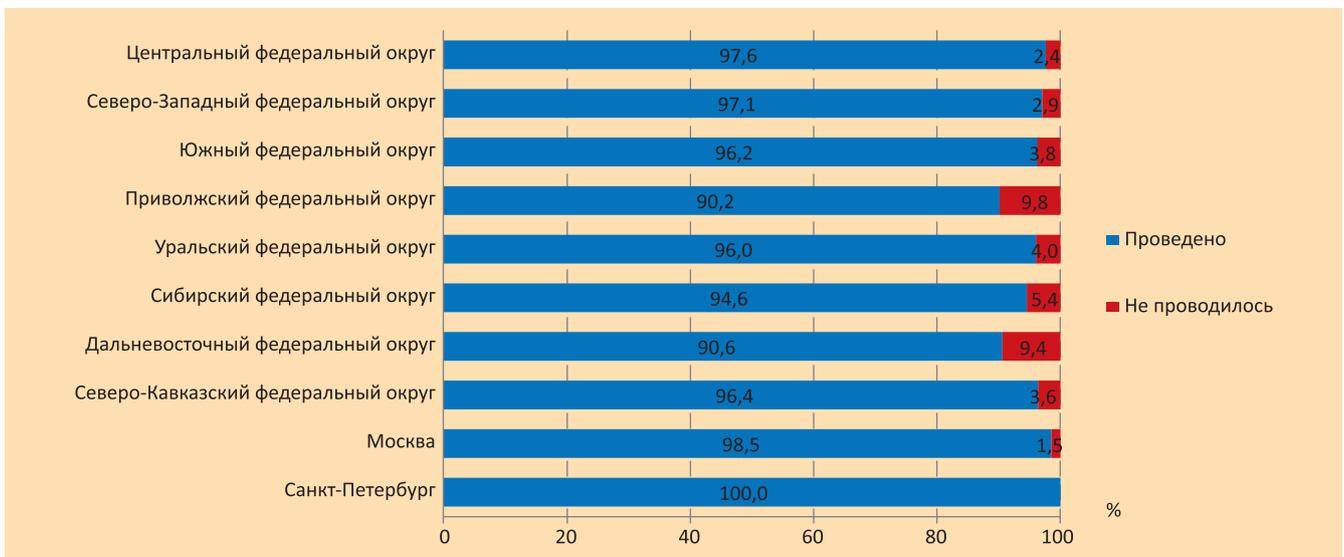


Рис. 16. Охват генетическим исследованием больных муковисцидозом

Генетическое исследование было проведено 95,6% больным. Детям данное исследование было проведено в 94,8%, взрослым – в 95,7% случаев.

Охват генетическим исследованием в регионах представлен на рис. 16.

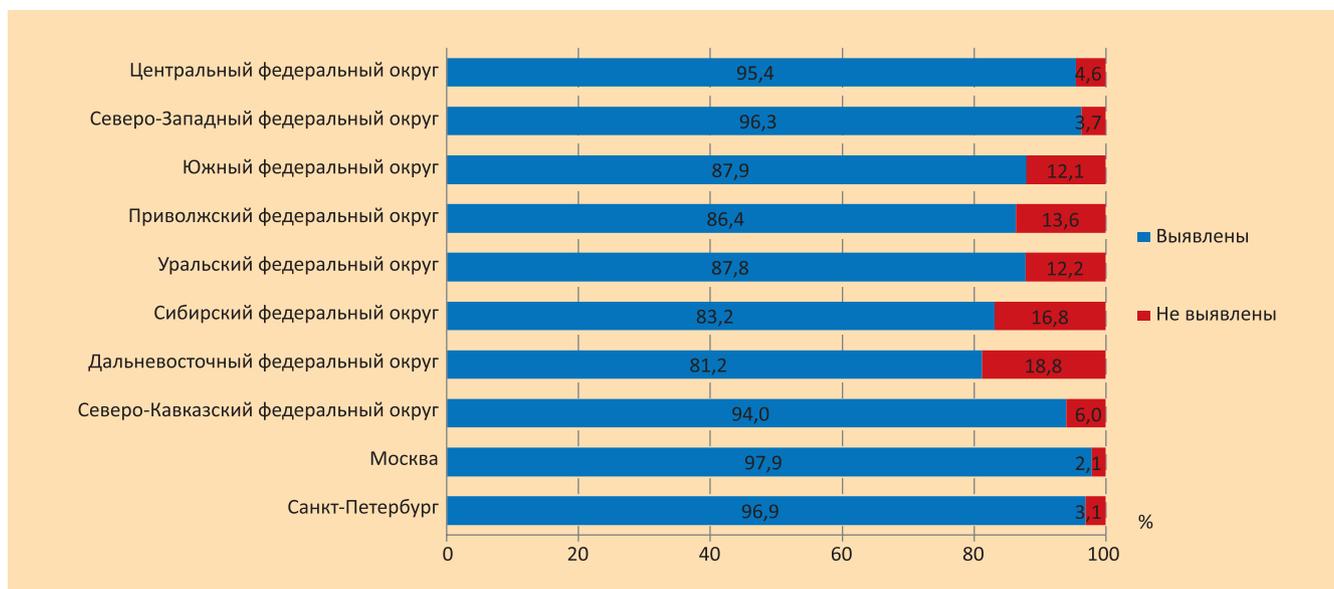


Рис. 17. Доля выявленных генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR*

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

Общая суммарная частота идентифицированных аллелей составила 90,0%. У детей идентифицировано 88,7% аллелей, у взрослых – 93,9%.

Динамика охвата генетическим исследованием и доли не выявленных генетических вариантов гена *CFTR* в 2011–2019 гг. представлена на рис. 18.

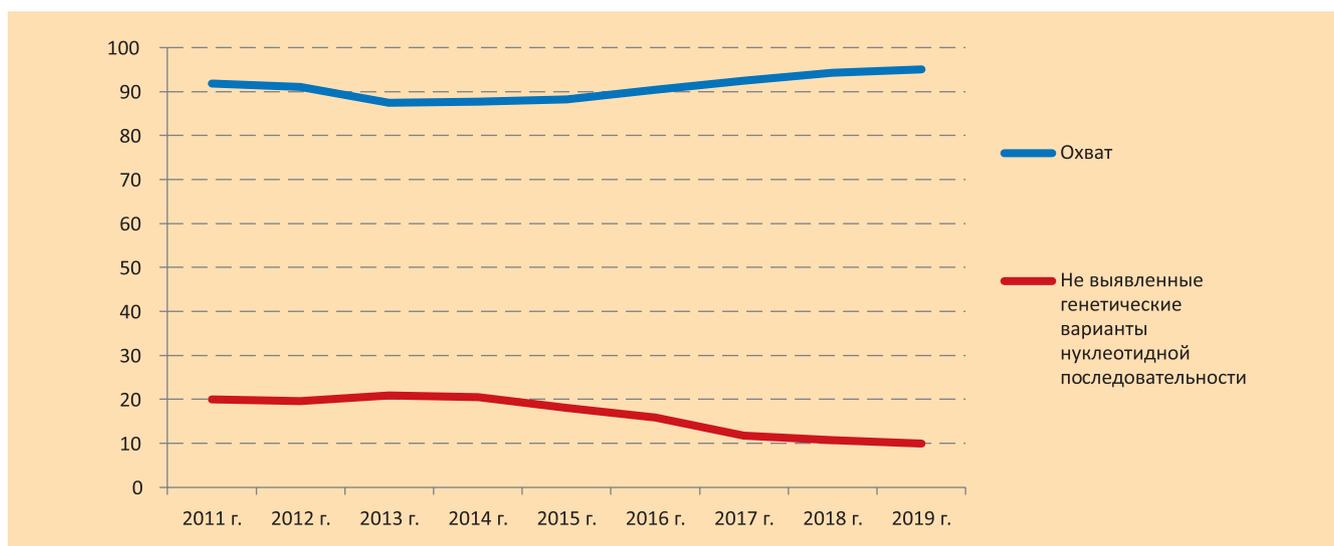


Рис. 18. Динамика охвата генетическим исследованием и доли не выявленных генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в 2011–2018 гг.

Частота патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в стране в порядке убывания представлена в табл. 10. Всего выявлено 212 патогенных вариантов и 108 из них неоднократно. 24 генетических варианта отсутствуют в международных базах *CFTR* – p.Leu518X, *CFTR*dele2-8, G1047S, p.Asp993Ala, p.Gly509Val, c.3815_3816insTTG, c.605G>T, c.1017del, c.1262delC, c.1608delA, c.1708_1712delTTATT, c.353delC, c.3873+4485A>T, c.3893delG, c.3927_3938delGTGGAGTGATCA, c.71_72delTGinsA, c.743+2T>A, *CFTR*dele12,13, *CFTR*dele1-22, *CFTR*dele8, p.Asn505His, p.Glu1433Gly, p.Leu812X, c.4094delA. Все варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR* представлены в Приложении 2.

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

N п/п	Название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	rsID	Частота, %
2	F508del	c.1521_1523delCTT	p.(Phe508del)	rs113993960	53,14
3	CFTRdele2,3	c.54-5940_273+10250del21kb	p.(Ser18Argfs*16)	not found	6,18
4	E92K	c.274G>A	p.(Glu92Lys)	rs121908751	3,11
5	3849+10kbC->T	c.3718-2477C>T	No protein name	rs75039782	2,29
6	2143delT	c.2012delT	p.(Leu671*)	rs121908812	2,06
7	2184insA	c.2052_2053insA * (c.2052dupA)	p.(Gln685Thrfs*4)	rs121908786	1,88
8	1677delTA	c.1545_1546delTA	p.(Tyr515*)	rs121908776	1,76
9	N1303K	c.3909C>G	p.(Asn1303Lys)	rs80034486	1,69
10	W1282X	c.3846G>A	p.(Trp1282*)	rs77010898	1,63
11	L138ins	c.413_415dupTAC	p.(Leu138dup)	rs397508679	1,46
12	G542X	c.1624G>T	p.(Gly542*)	rs113993959	1,43
13	394delTT	c.262_263delTT	p.(Leu88Ilefs*22)	rs121908769	0,85
14	R334W	c.1000C>T	p.(Arg334Trp)	rs121909011	0,76
15	W1282R	c.3844T>C	p.(Trp1282Arg)	rs397508616	0,56
16	*S466X	c.1397C>G	p.(Ser466*)	rs121908805	0,60
17	3821delT	c.3691delT	p.(Ser1231Profs*4)	rs121908783	0,48
18	1367del5	c.1240_1244delCAAAA (c.1243_1247delAACAA)	p.(Asn415*)	rs397508184	0,46
19	S1196X	c.3587C>G	p.(Ser1196*)	rs121908763	0,45
20	2789+5G>A	c.2657+5G>A	No protein name	rs80224560	0,43
21	3272-16T>A	c.3140-16T>A	No protein name	rs767232138	0,33
22	3944delGT	c.3816_3817delGT	p.(Ser1273Leufs*28)	rs397508612	0,30
23	R1066C	c.3196C>T	p.(Arg1066Cys)	rs78194216	0,30
24	W1310X	c.3929G>A	p.(Trp1310*)	not found	0,30
25	712-1G->T	c.580-1G>T	No protein name	rs121908793	0,23
26	621+1G->T	c.489+1G>T	No protein name	rs78756941	0,20
27	R553X	c.1657C>T	p.(Arg553*)	rs74597325	0,20
28	L1335P	c.4004T>C	p.(Leu1335Pro)	rs397508658	0,18
29	4015delA	c.3883delA	p.(Ile1295Phefs*33)	rs397508630	0,17
30	R1162X	c.3484C>T	p.(Arg1162*)	rs74767530	0,17
31	1898+1G->C	c.1766+1G>A	No protein name	rs121908748	0,15
32	CFTRdup7-11(6b-10*)	c.(743+1_744-1)_(1584+1_1585-1)dup	No protein name	not found	0,15
33	R785X	c.2353C>T	p.(Arg785*)	rs374946172	0,15
34	1898+1G->A	c.1766+1G>C	No protein name	rs121908748	0,13
35	R347P	c.1040G>C	p.Arg347Pro	rs77932196	0,13
36	S1159F	c.3476C>T	p.(Ser1159Phe)	rs397508573	0,13
37	3849G->A	c.3717G>A	No protein name	rs144781064	0,12
39	G85E	c.254G>A	p.Gly85Glu	rs75961395	0,12
40	S945L	c.2834C>T	p.(Ser945Leu)	rs397508442	0,12

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

Два варианта нуклеотидной последовательности гена (ГВНП) CFTR определены у 83,5% от числа больных, которым проводилось генетическое исследование, один – у 13,3%, ни одного генетического варианта не удалось выявить у 3,2% пациентов.

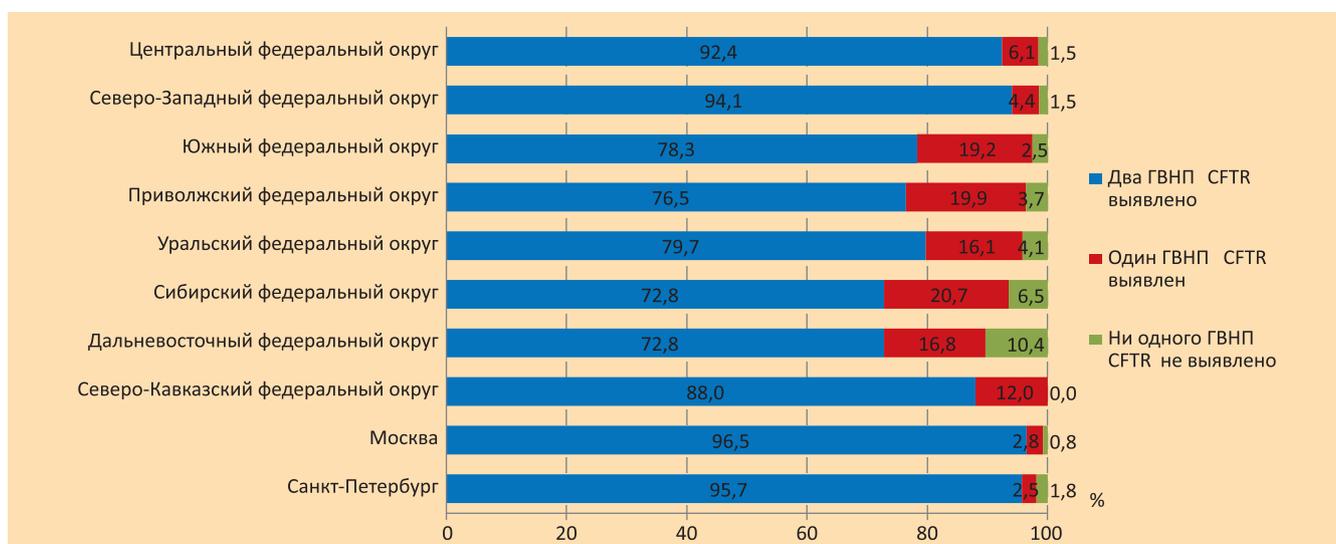


Рис. 19. Доля больных в зависимости от числа выявленных ГВНП CFTR в генотипе

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

Два генетических варианта нуклеотидной последовательности гена *CFTR* выявлены у 81,0% детей и 90,9% взрослых, один – у 15,7% и 6,2%, ни одного – у 3,3% и 2,8% детей и взрослых, соответственно.

В Центральном федеральном округе генетическое исследование проведено 97,6% больным (табл. 11). В 4,7% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 77,8% пациентов.

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

N	Генетический вариант гена <i>CFTR</i>	Частота, %
1	F508del	53,45
2	CFTRdele2,3	7,56
3	2143delT	2,64
4	3849+10kbC->T	2,64
5	2184insA	1,98
6	E92K	1,93
7	N1303K	1,93
8	L138ins	1,73
9	G542X	1,68
10	W1282X	1,27
11	1677delTA	1,22
12	S466X	1,02

В Северо-Западном федеральном округе генетическое исследование проведено 97,1% больным (табл. 12). В 4,3% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 84,4% пациентов.

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

N	Генетический вариант гена <i>CFTR</i>	Частота, %
1	F508del	58,70
2	CFTRdele2,3	5,00
3	2143delT	3,15
4	2184insA	2,59
5	3849+10kbC->T	2,04
6	N1303K	2,04
7	G542X	1,85
8	L138ins	1,30
9	E92K	1,11
10	W1282X	1,11
11	R334W	1,11

В Южном федеральном округе генетическое исследование проведено 96,2% больным (табл. 13). В 12,1% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Вариант F508del встречался у 80,1% 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 <i>CFTR</i>	Частота, %
1	F508del	58,19
2	CFTRdele2,3	6,23
3	3849+10kbC->T	3,74
4	2143delT	2,14
5	2184insA	2,14
6	W1282X	1,96
7	G542X	1,42
8	1677delTA	1,07

В Приволжском федеральном округе генотипирование проведено 90,2% больным (табл. 14). В 13,7% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Вариант F508del встречался у 75,1% 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	51,92
2	E92K	8,10
3	CFTRdele2,3	5,51
4	3849+10kbC->T	2,59
5	N1303K	2,00
6	2143delT	1,67
7	L138ins	1,67
8	394delTT	1,09

В Уральском федеральном округе генетическое обследование проведено 96,0% больным (табл. 15). В 12,4 % случаев мутантный аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 78,3% больных.

Таблица 15

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

N	Генетический вариант гена CFTR	Частота, %
1	F508del	55,99
2	CFTRdele2,3	4,61
3	L138ins	3,23
4	2184insA	3,00
5	E92K	2,30
6	3849+10kbC->T	1,84
7	2143delT	1,84
8	394delTT	1,15

В Сибирском федеральном округе генетическое исследование проведено 94,6% больным (табл. 16). В 17,1% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Вариант F508del встречался у 78,3% больных.

Таблица 16

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

N п/п	Генетический вариант гена CFTR	Частота, %
1	F508del	54,61
2	CFTRdele2,3	6,11
3	G542X	2,12
4	2184insA	2,00
5	N1303K	1,87
6	E92K	1,75
7	3849+10kbC->T	1,25
8	2143delT	1,12
9	394delTT	1,12
10	W1282X	1,12

В Дальневосточном федеральном округе генотипирование проведено 90,6% больным (табл. 17). В 18,8% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 73,6% 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	53,60
2	CFTRdele2,3	8,00
3	N1303K	1,60
4	2143delT	1,60
5	W1282X	1,60
6	2184insA	1,20
7	R334W	1,20
8	1898+1G->C	1,20

В Северо-Кавказском федеральном округе генотипирование проведено 96,4% больным (табл. 18). В 6,4% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 38,3% 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	F508del	24,81
2	1677delTA	24,44
3	W1282X	13,91
4	E92K	6,02
5	2184insA	3,38
6	CFTRdele2,3	2,26
7	S1159F	1,88
8	R1066C	1,50
9	S1196X	1,50
10	A96E	1,50
11	G542X	1,13
12	3849+10kbC->T	1,13
13	W1282R	1,13

В Москве ДНК диагностикой было охвачено 98,5% больных (табл. 19). В 2,3% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Генетический вариант F508del встречался у 74,5% пациентов.

Таблица 19

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

N	Генетический вариант гена CFTR	Частота, %
1	F508del	50,76
2	CFTRdele2,3	6,69
3	3849+10kbC->T	4,04
4	E92K	2,78
5	2143delT	2,78
6	1677delTA	2,65
7	W1282X	2,02
8	L138ins	2,02
9	2184insA	1,77
10	G542X	1,64
11	N1303K	1,52
12	S1196X	1,01
13	S466X	1,01

В Санкт-Петербурге генетическое исследование проведено 100% больным (табл. 20). В 3,7% случаев патологический аллель не был идентифицирован. Вариант F508del встречался у 82,8% 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	53,68
2	CFTRdele2,3	4,91
3	2143delT	3,99
4	2184insA	2,45
5	G542X	2,45
6	N1303K	2,15
7	3849+10kbC->T	1,53
8	S1196X	1,53
9	R334W	1,53
10	L138ins	1,23
11	3821delT	1,23

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	54,71	F508del	I-III	48,58
2	CFTRdele2,3	I-III	6,12	CFTRdele2,3	I-III	6,35
3	E92K	IV-V	2,43	3849+10kbC->T	IV-V	5,57
4	2143delT	I-III	2,12	E92K	IV-V	5,05
5	1677delTA	I-III	2,08	2184insA	I-III	2,20
6	W1282X	I-III	1,79	L138ins	IV-V	1,94
7	2184insA	I-III	1,76	2143delT	I-III	1,88
8	N1303K	I-III	1,67	N1303K	I-III	1,75
9	G542X	I-III	1,36	G542X	I-III	1,62
10	L138ins	IV-V	1,30	W1282X	I-III	1,17
11	3849+10kbC->T	IV-V	1,16	2789+5G>A	IV-V	1,10

Частота патогенного варианта нуклеотидной последовательности F508del гена *CFTR* в округах представлена на рис. 20. По стране частота составила 53,14%.

Частота патогенного варианта нуклеотидной последовательности CFTRdele2,3 гена *CFTR* в округах представлена на рис. 21. По стране частота составила 6,18%.

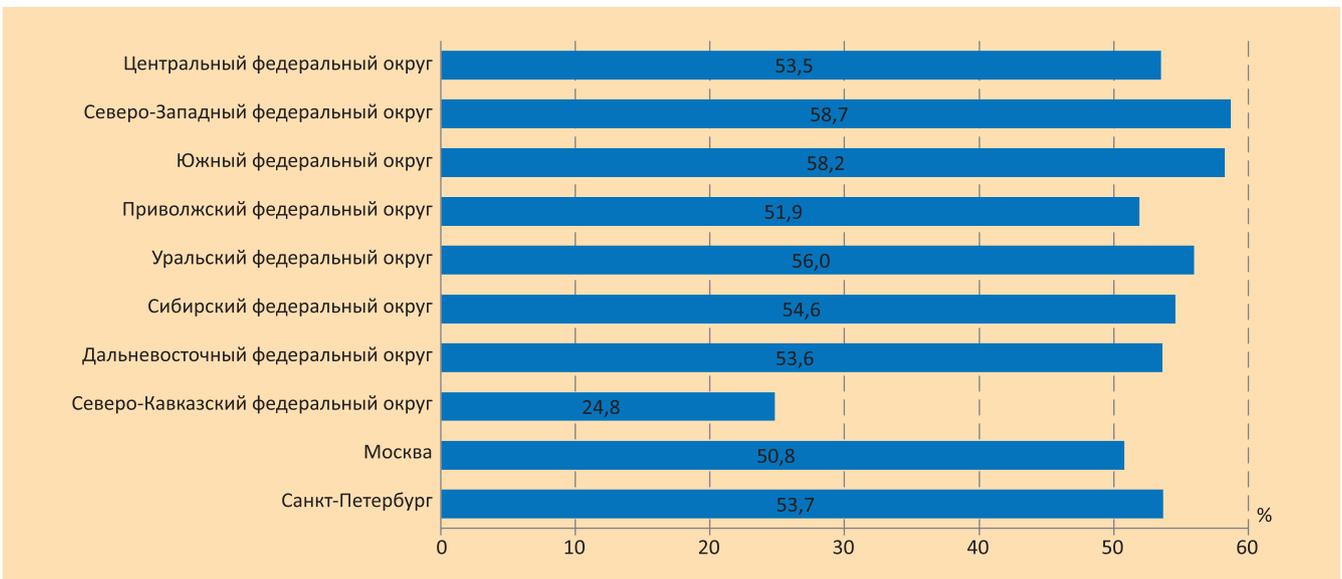


Рис. 20. Аллельная частота генетического варианта F508del гена *CFTR*

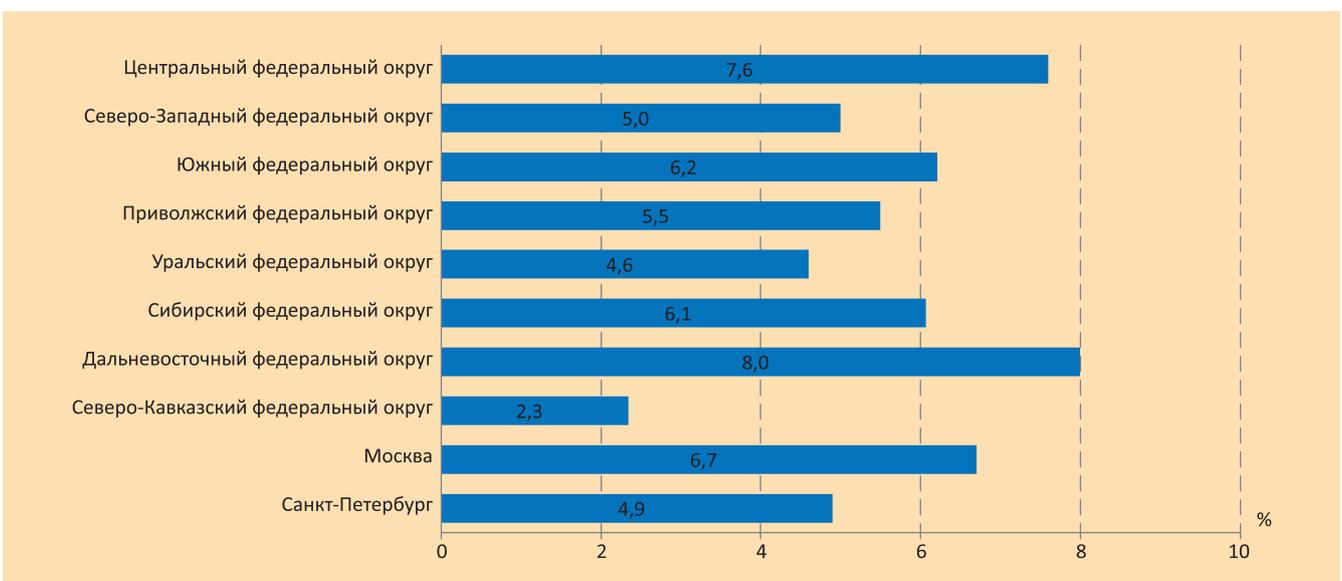


Рис. 21. Частота генетического варианта CFTRdele2,3 гена *CFTR*

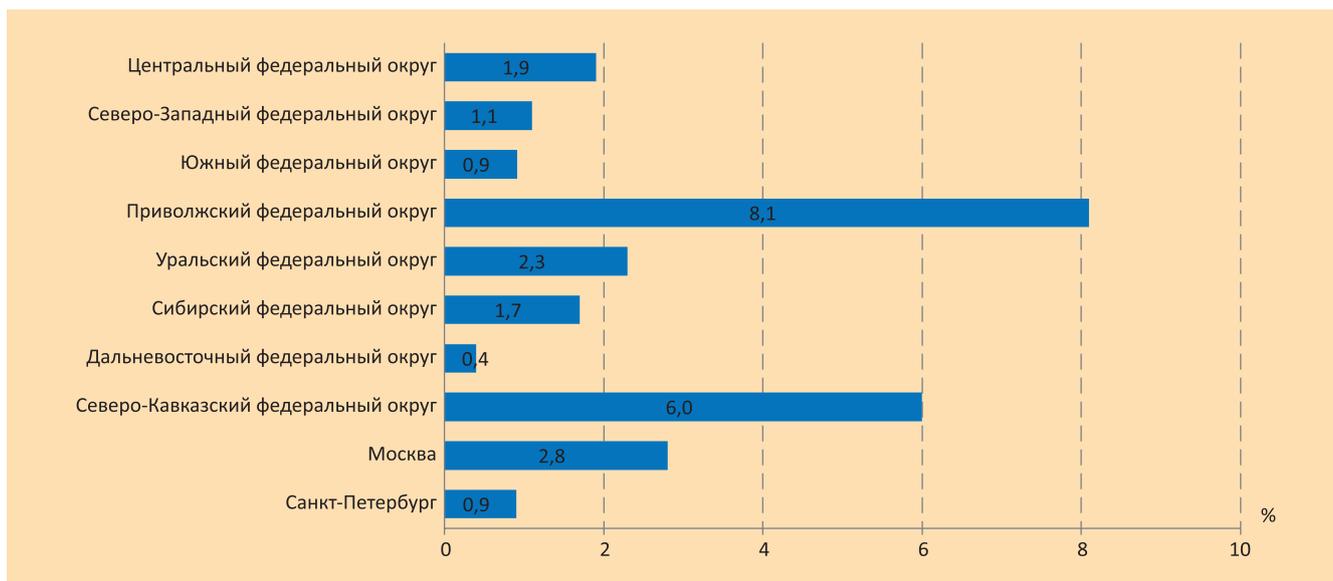


Рис. 22. Частота генетического варианта E92K гена CFTR

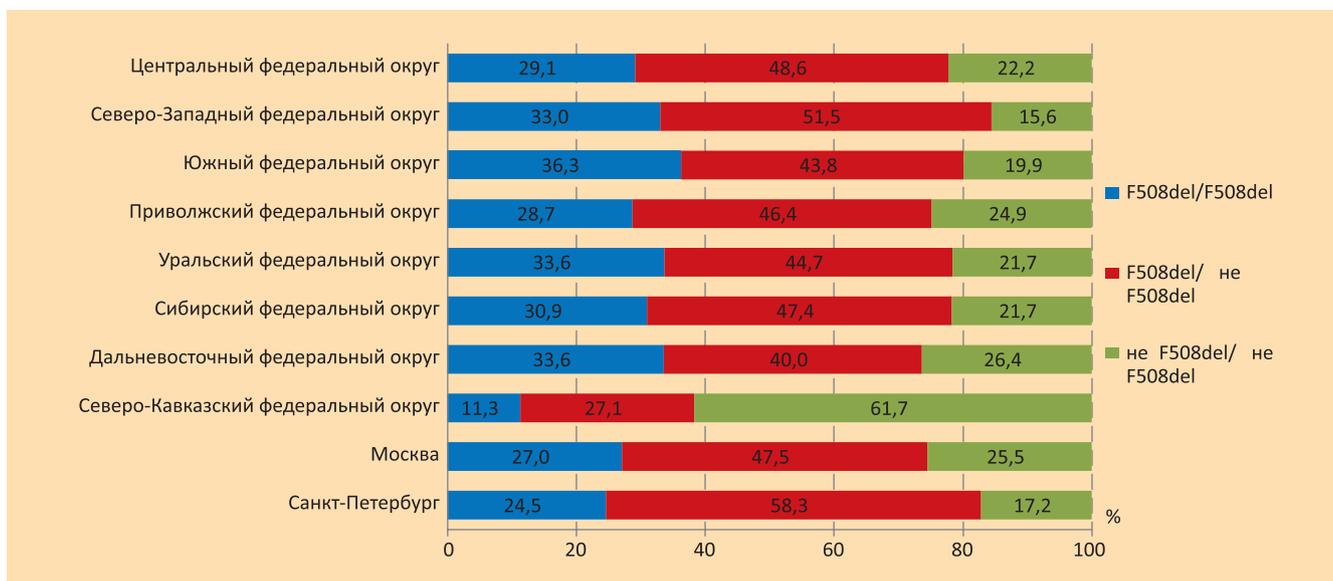


Рис. 23. Соотношение гомозигот и гетерозигот по F508del, а также генотипов, не включающих в состав F508del

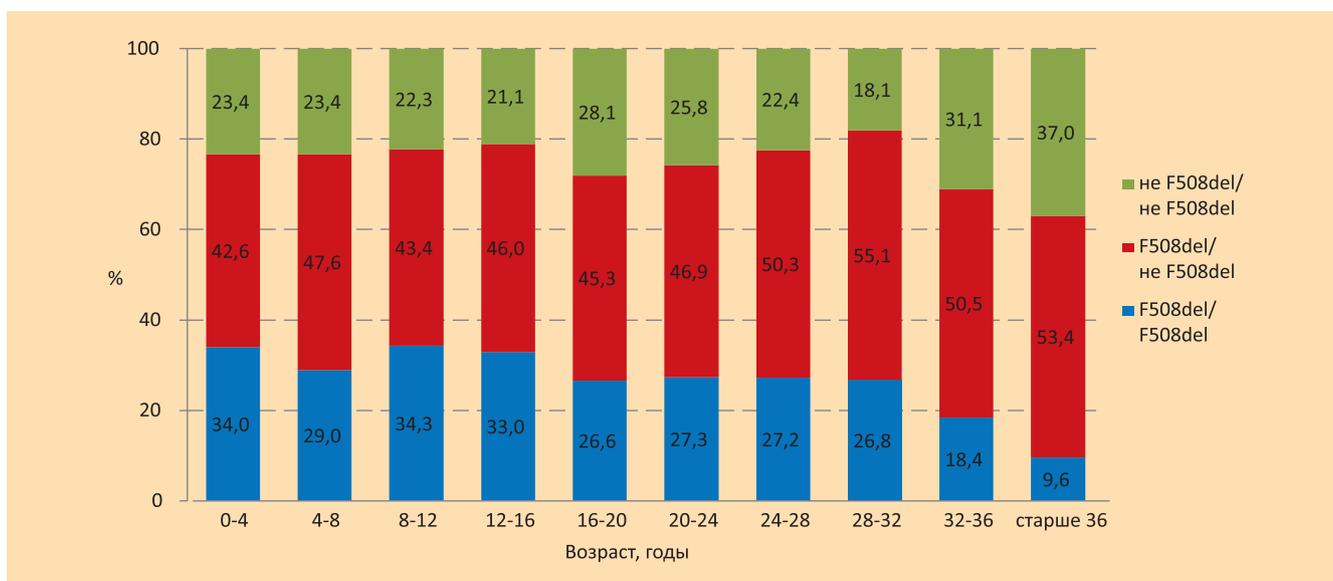


Рис. 24. Распределение гомозигот, гетерозигот по F508del и генотипов без F508del в зависимости от возраста больных

Частота варианта нуклеотидной последовательности E92K гена *CFTR* в округах представлена на рис. 22. По стране аллельная частота составила 3,11%.

Соотношение гомозигот, гетерозигот по генетическому варианту F508del гена *CFTR*, а также генотипов, не включающих F508del, представлено на рис. 23. По стране доля гомозигот по F508del составила 30,0%, гетерозигот – 46,2%, генотипов без F508del – 23,7%.

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, %	32,25	44,93	22,82
Взрослые, %	23,58	50,00	26,42

«Мягкий» генотип выявлен у 22,1% больных. Распределение «мягких» генотипов в зависимости от возраста представлено на рис. 25 и рис. 26.

«Тяжелые» генотипы доминируют как среди детей, так и взрослых, но до 18 лет их частота составляет 83,3%, а после 18 лет – 64,0%.

«Мягкий» генотип выявлен у 17,1% больных до 12-летнего возраста и у 68,6% пациентов старше 36 лет.

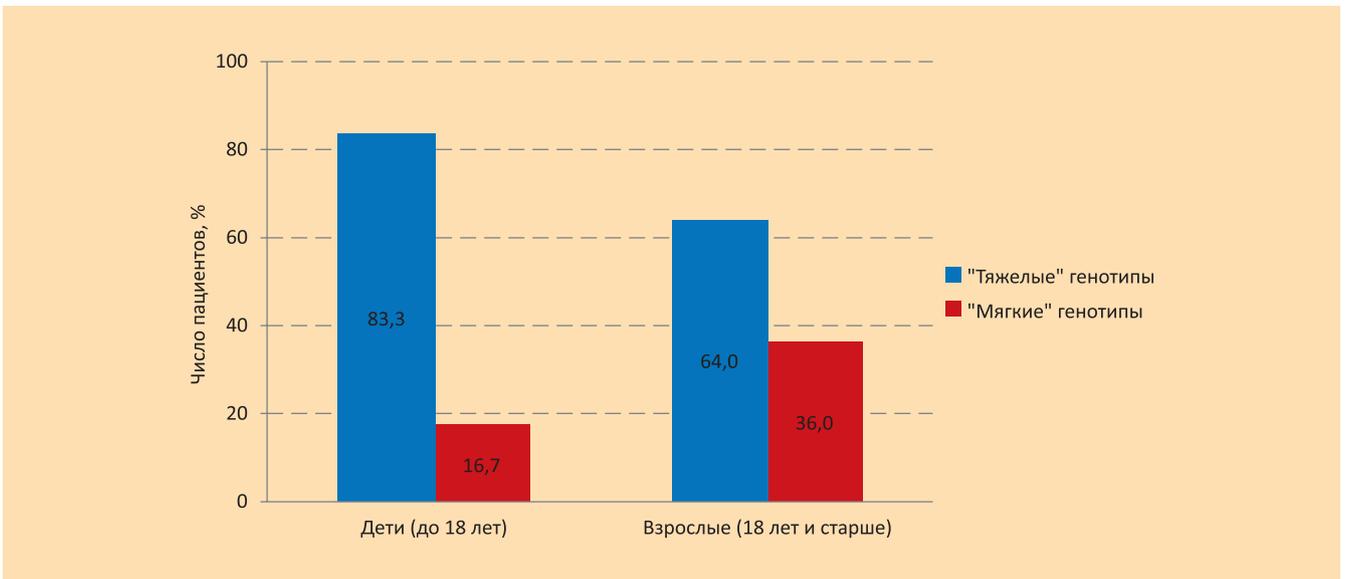


Рис. 25. Соотношение «тяжести» генотипов в зависимости от возраста

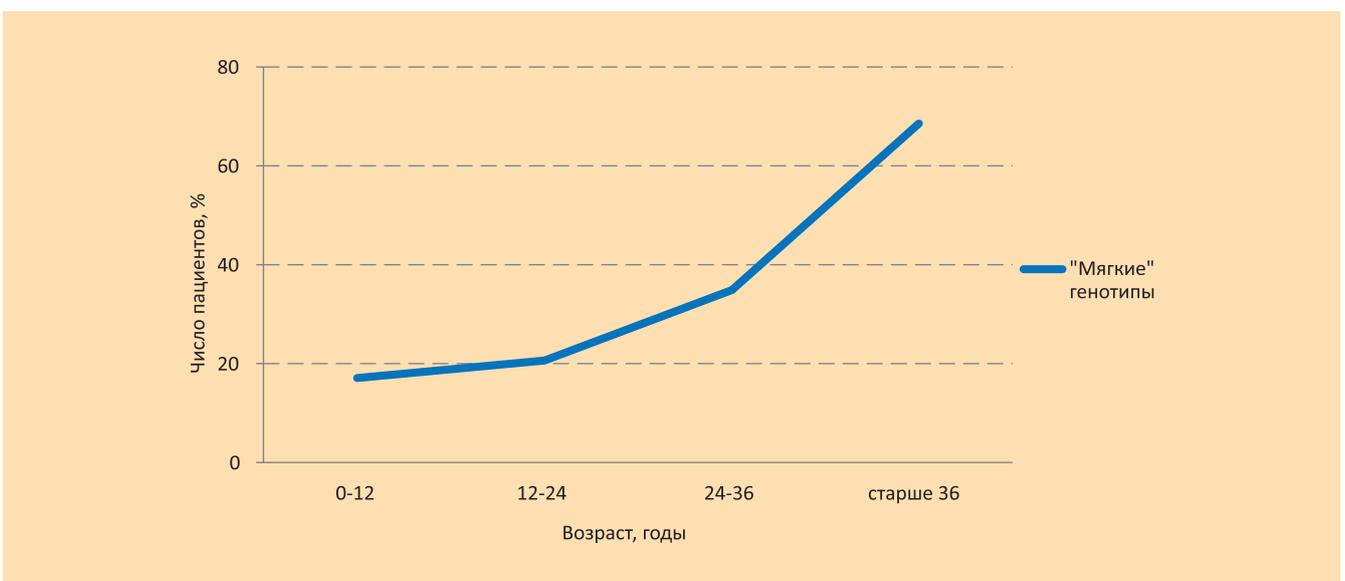


Рис. 26. Распределение «мягких» генотипов в различных возрастных группах

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.

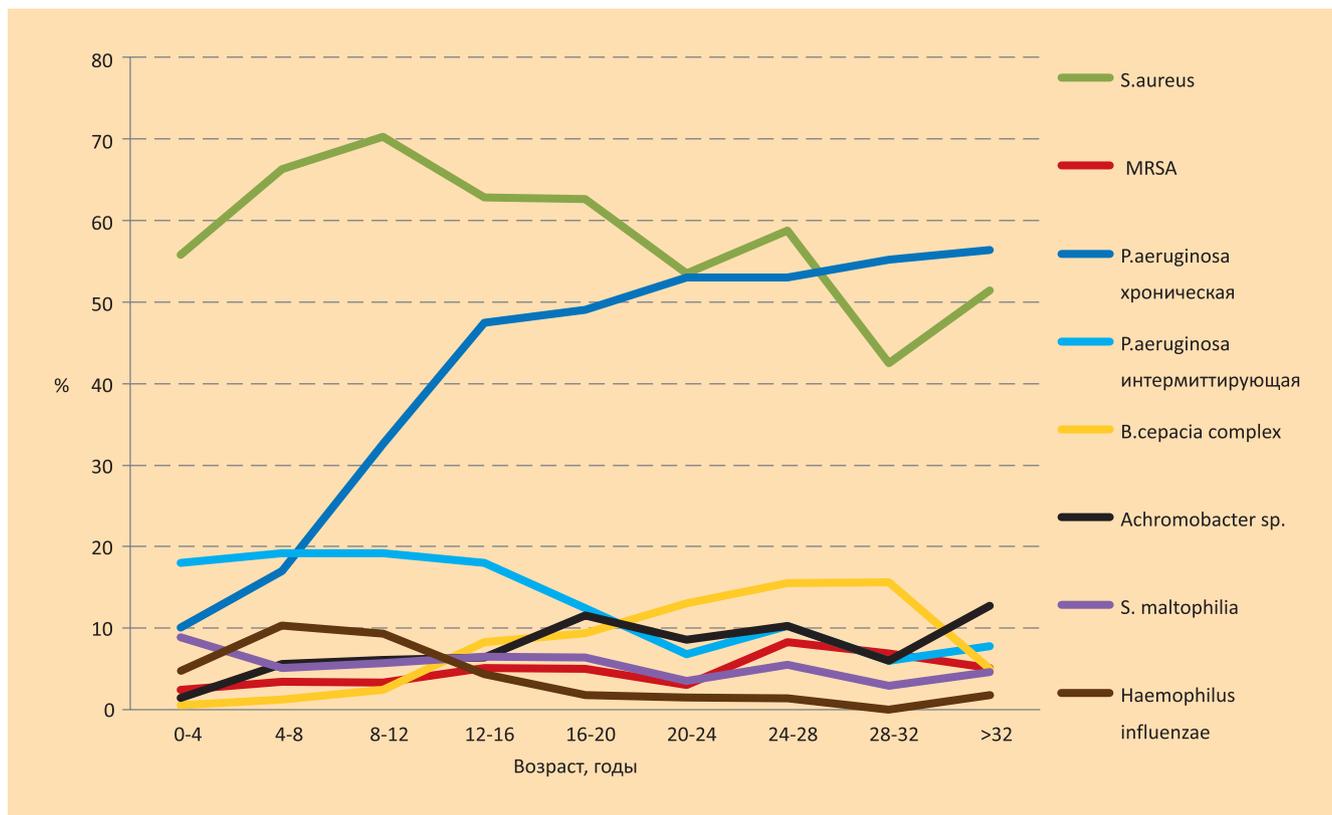


Рис. 27. Изменение характера микрофлоры респираторного тракта больных муковисцидозом в зависимости от возраста

Таблица 23

Изменение характера микрофлоры респираторного тракта больных муковисцидозом в зависимости от возраста

	S.aureus	MRSA	P.aeruginosa хрон.	P.aeruginosa интерм.	B.cerecia complex	Achromobacter sp.	S. maltophilia	Haemophilus influenzae
0-4	55,8	2,5	10,1	18,0	0,6	1,5	8,9	4,8
4-8	66,3	3,4	17,0	19,2	1,3	5,6	5,1	10,3
8-12	70,2	3,3	32,6	19,2	2,5	6,1	5,7	9,3
12-16	62,8	5,1	47,5	18,0	8,3	6,4	6,5	4,4
16-20	62,6	5	49,0	12,5	9,4	11,6	6,4	1,8
20-24	53,5	3,1	53,0	6,8	13,1	8,6	3,5	1,5
24-28	58,8	8,3	53,0	10,3	15,5	10,3	5,5	1,4
28-32	42,5	6,9	55,2	6,0	15,6	6,0	3,0	0
>32	51,4	5,1	56,4	7,8	5,0	12,8	4,6	1,8

При оценке микробиологического профиля респираторного тракта выявлено возрастное изменение 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 66,3% и 70,2% соответственно, *P.aeruginosa* — в возрастных группах 28–32 и старше 32 лет с частотой 55,2% и 56,4% соответственно, *B.cerecia complex* в группах — 24–28 и 28–32 лет с частотой 15,5% и 15,6% соответственно, *S.maltophilia* в груп-

пе 0–4 года – 8,9%. Частота *Achromobacter spp.* максимальная у пациентов в группе старше 32 лет – 12,8%. *MRSA* наиболее распространен в группе 24–28 лет с частотой 8,3%.

Частота хронического инфицирования дыхательных путей различной флорой представлена в порядке убывания: *S. aureus* – 61,3%, *P.aeruginosa* (хроническое инфицирование) – 34,3%, *B.cerepacia complex* – 5,2%, *Achromobacter spp.* – 6,2%, *S. maltophilia* – 5,8%, *MRSA* – 4,1%. В 11,0% случаев дыхательные пути больных хронически инфицированы другой грамотрицательной флорой (без учета *Achromobacter spp.*). В табл. 24 отражена структура непсевдомонадной грамотрицательной флоры в порядке убывания. У ряда пациентов встречается микст-инфицирование респираторного тракта различной непсевдомонадной грамотрицательной флорой.

Доля интермиттирующего инфицирования дыхательных путей *P.aeruginosa* в общей группе больных составила 15,8%.

Доля пациентов, инфицированных нетуберкулезными микобактериями – 1,0%.

Таблица 24

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

№	Название микроорганизма	Число инфицированных больных,
1	<i>Acinetobacter spp</i>	108
2	<i>Klebsiella spp</i>	94
3	<i>Escherichia coli</i>	66
4	<i>Enterobacter spp</i>	53
5	<i>Serratia spp</i>	21
6	<i>Moraxella spp</i>	15

В табл. 25 отражена асимметрия распределения различной флоры между детьми и взрослыми.

Таблица 25

Сравнительная характеристика микрофлоры респираторного тракта детей и взрослых

Флора	Все	Дети	Взрослые
<i>S.aureus</i> , %	61,5	64,4	53,2
<i>MRSA</i> , %	4,1	3,5	5,7
<i>P.aeruginosa</i> (хроническое инфицирование), %	34,3	27,5	54,0
<i>P.aeruginosa</i> (интермиттирующий высев), %	15,8	18,5	8,0
<i>B.cerepacia complex</i> , %	5,5	3,2	11,9
<i>S.maltophilia</i> , %	5,9	6,5	4,4
НПГОФ (исключая <i>Achromobacter spp.</i>), %	11,0	13,7	3,1
<i>Achromobacter spp.</i> , %	6,6	5,6	9,3
Нетуберкулезные микобактерии, %	1,0	0,4	2,5
<i>Haemophilus influenzae</i> , %	5,8	7,2	1,6

Примечание: НПГОФ – непсевдомонадная грамотрицательная флора.

На рис. 28 представлена динамика структуры микрофлоры по данным регистров 2011–2019 гг.

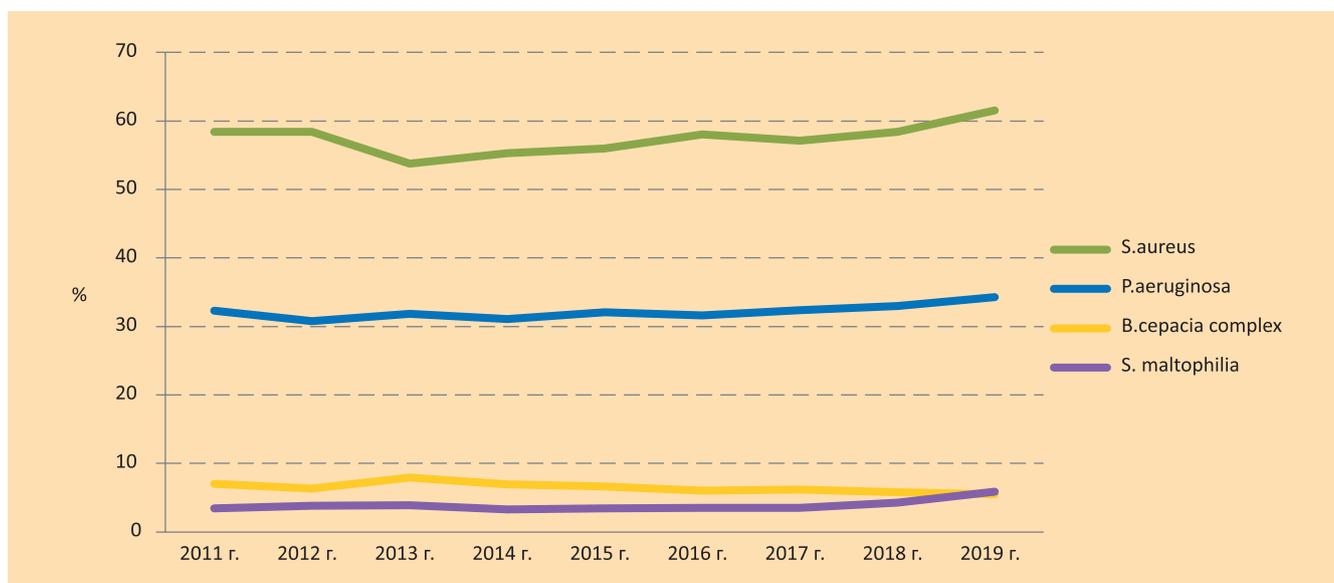


Рис. 28. Динамика структуры микрофлоры по сравнению с регистрами 2011–2019 гг.

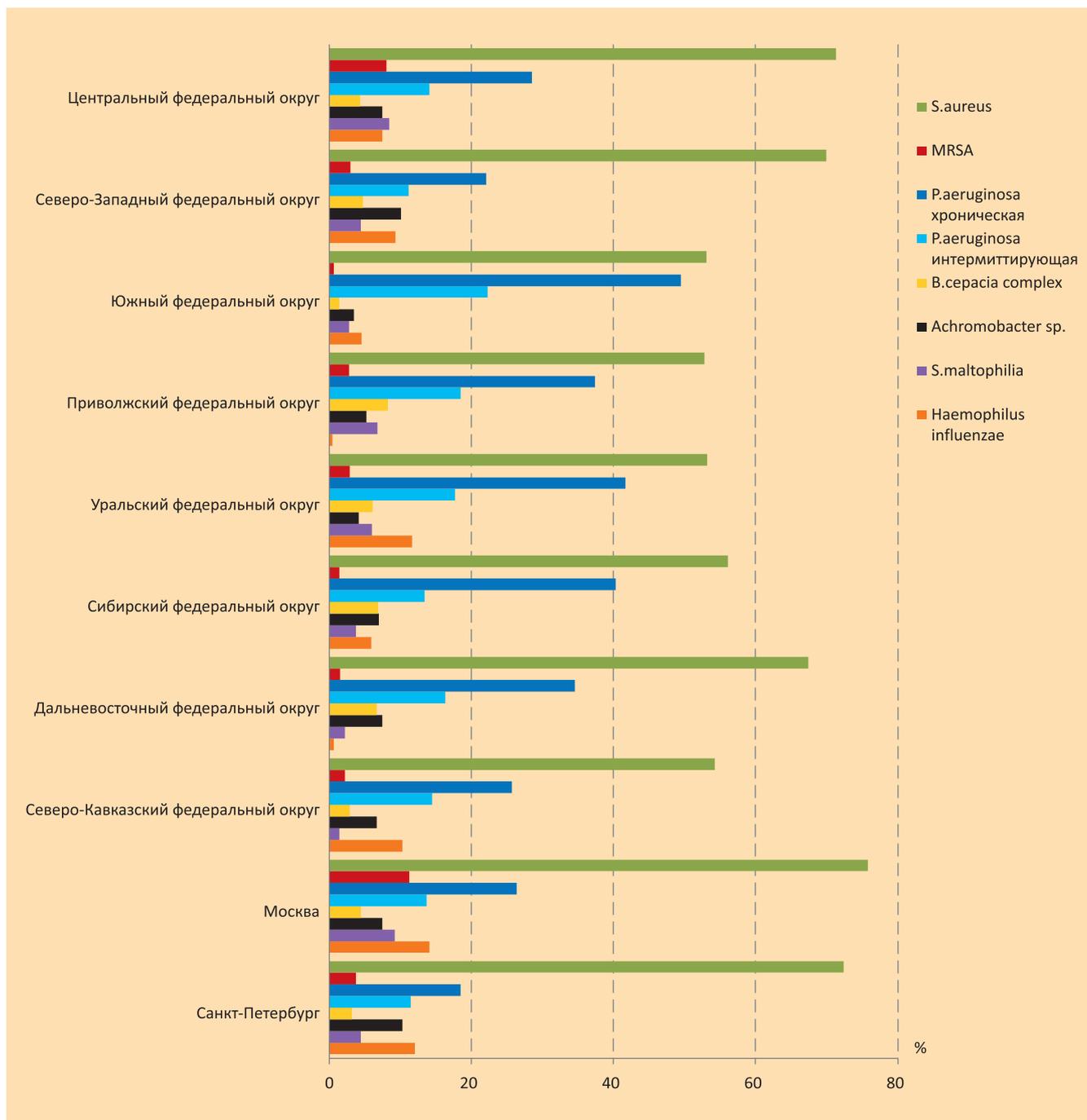


Рис. 29. Микробиологический профиль респираторного тракта больных муковисцидозом

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 61,5%.

На рис. 31 представлена доля больных инфицированных *P.aeruginosa*, которая по стране составила 34,3%. Доля пациентов с интермиттирующим высевом *P.aeruginosa* составила 15,8%.

На рис. 32 представлена доля больных, инфицированных *B.cepacia complex*, которая по стране составила 5,5%.

На рис. 33 представлена доля больных, инфицированных *Achromobacter spp.*, которая по стране составила 6,6%.

На рис. 34 представлена доля больных, инфицированных *S.maltophilia*, которая по стране составила 5,9%.

На рис. 35 представлена доля больных, инфицированных *Haemophilus influenzae*, которая по стране составила 5,8%.

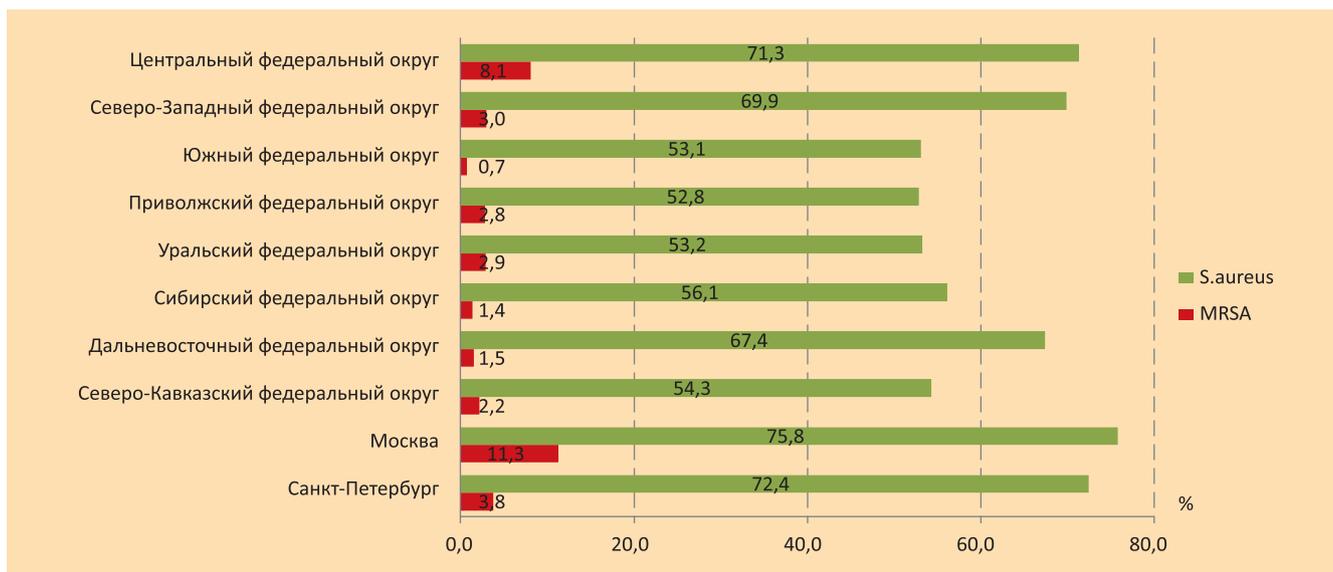


Рис. 30. Доля больных инфицированных *S.aureus*

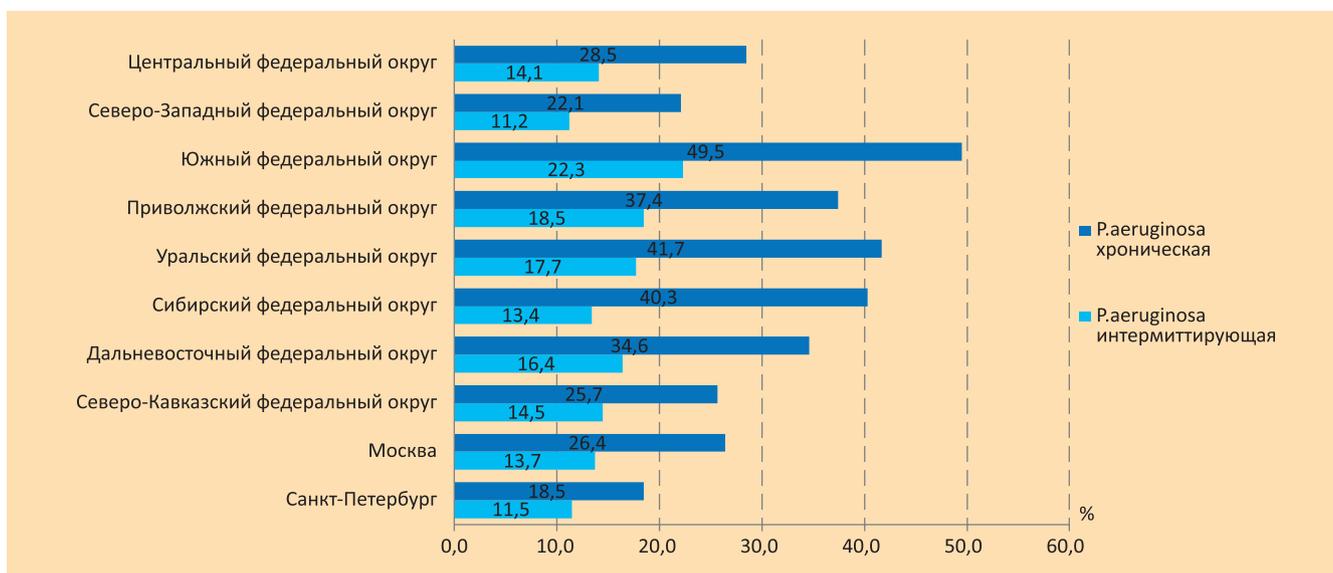


Рис. 31. Доля больных инфицированных *P.aeruginosa*

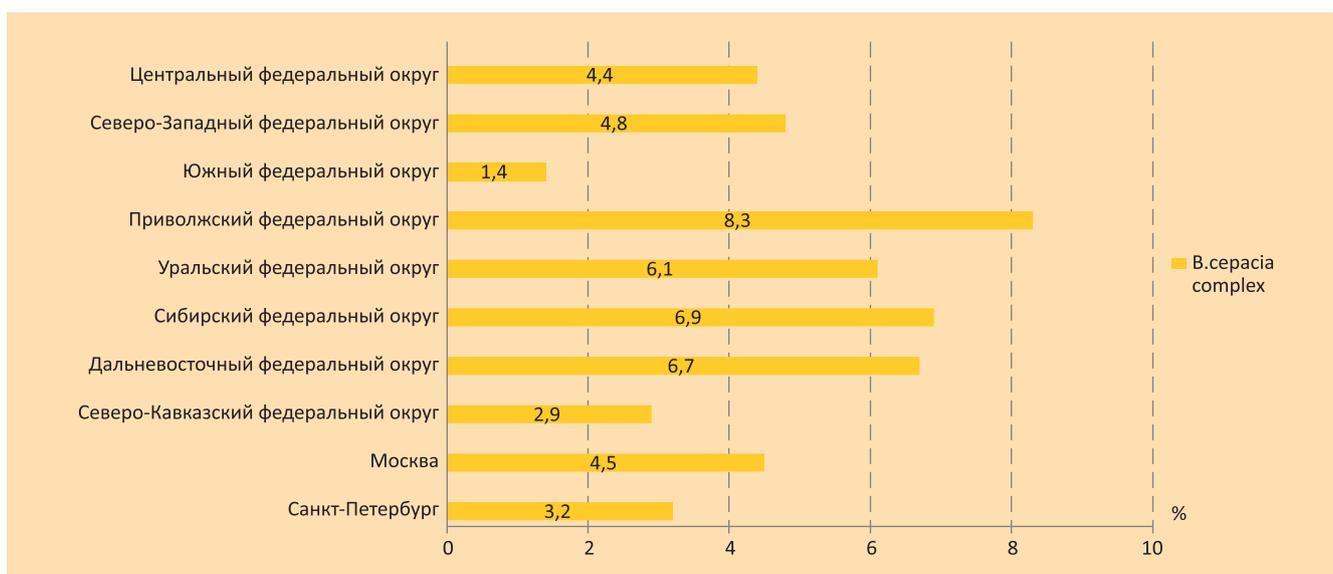


Рис. 32. Доля больных инфицированных *B.cerecia* complex

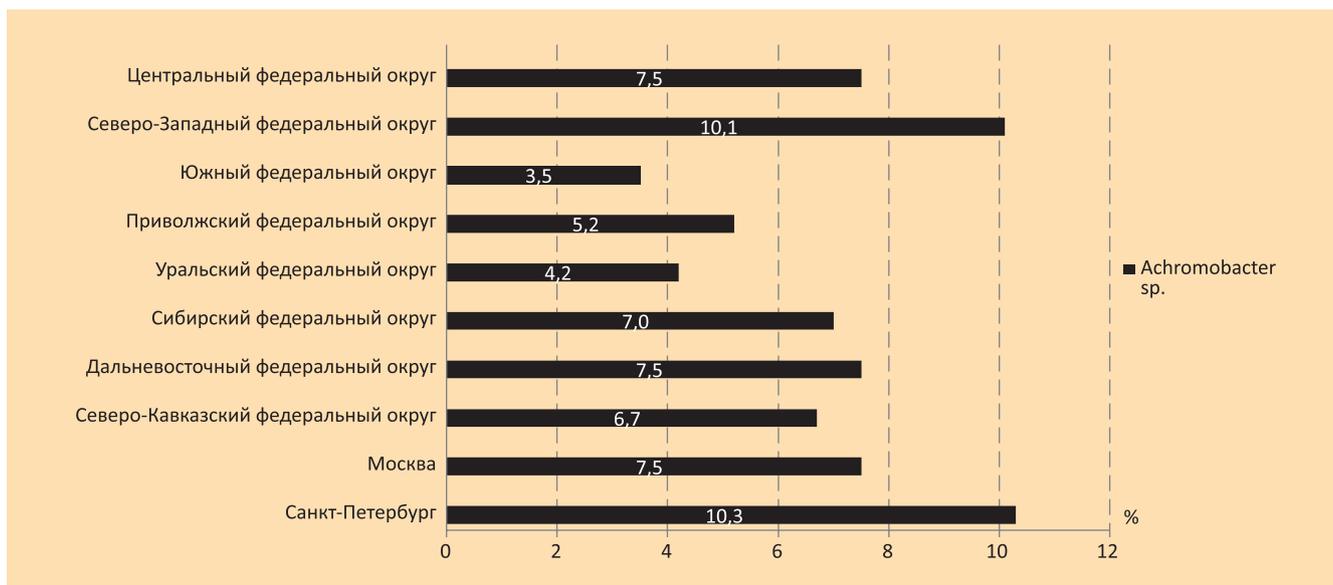


Рис. 33. Доля больных инфицированных *Achromobacter spp.*

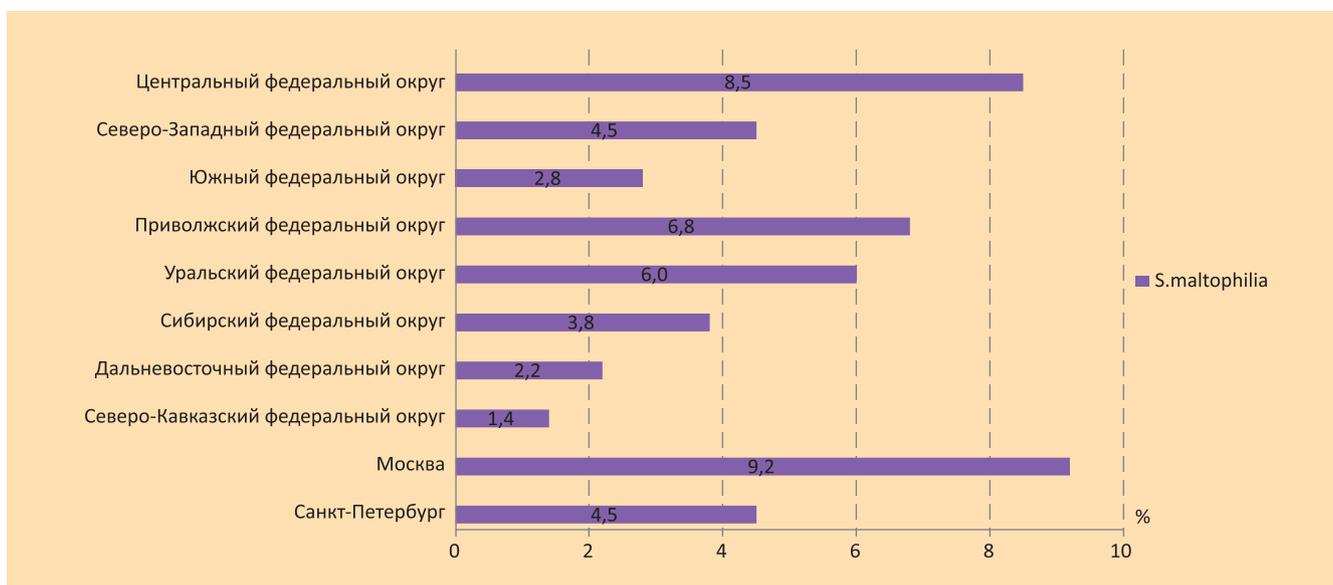


Рис. 34. Доля больных инфицированных *S.maltophilia*

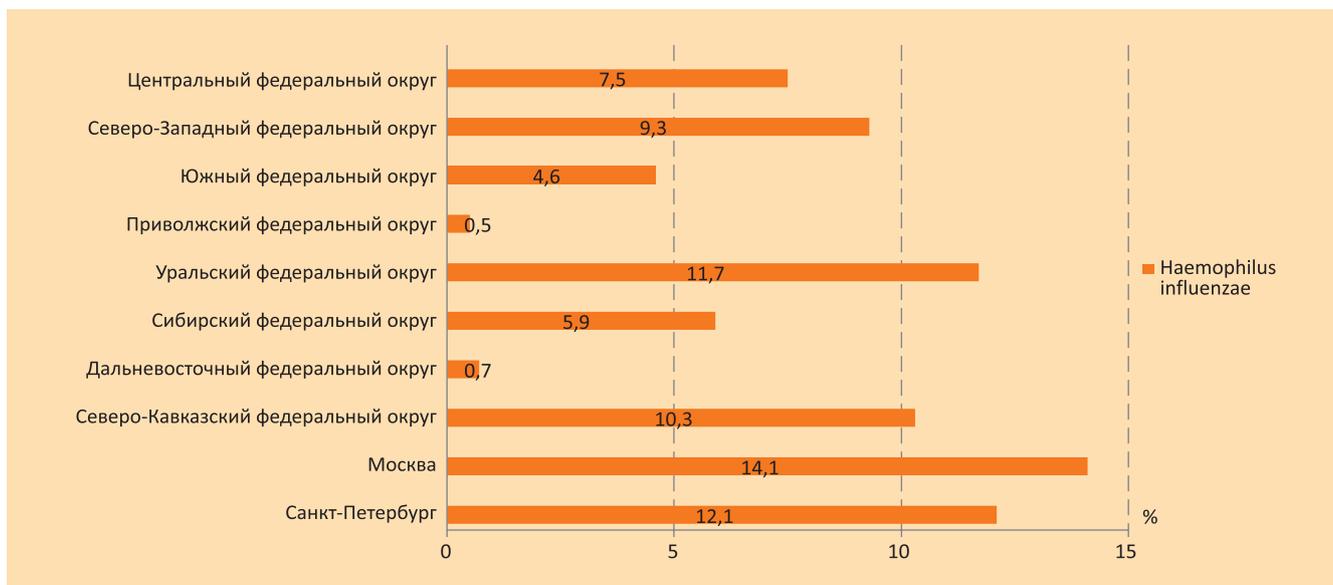


Рис. 35. Доля больных инфицированных *Haemophilus influenzae*

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

Спирометрия за отчетный год была проведена 72,8% больным муковисцидозом старше 5 лет (при этом детям в 72,0% случаев, взрослым – в 74,6%). Объем проведения спирометрии в федеральных округах представлен на рис. 36.

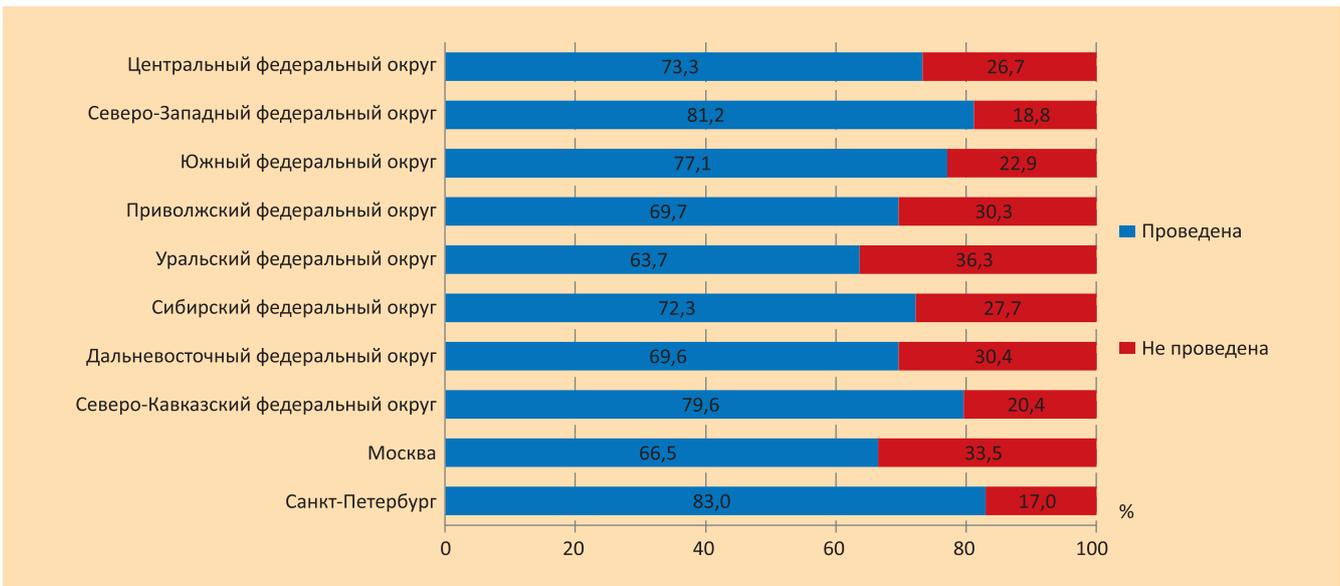


Рис. 36. Объем проведения спирометрии у больных муковисцидозом

Средние показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ составили $77,6 \pm 26,2\%$ долж. и $84,6 \pm 21,6\%$ долж., соответственно. Медианы: $80,0 (37,0)\%$ долж. и $87,0 (28,0)\%$ долж., соответственно.

На рис. 37 показано изменение ОФВ₁ и ФЖЕЛ в зависимости от возраста больных. Показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ у детей составили $85,2 \pm 22,0$ и $87,7 \pm 19,9\%$ долж. соответ-

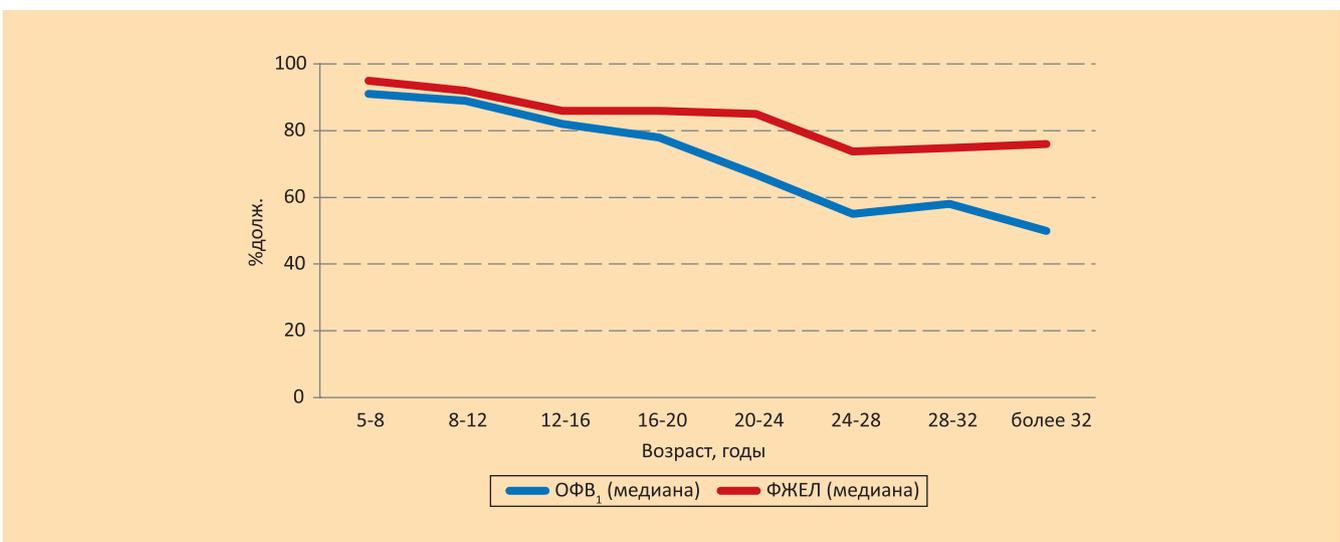


Рис. 37. Показатели спирометрии в зависимости от возраста больных

ственно (медианы: 87,0 (29,0) и 90,0 (26,0), соответственно). Аналогичные показатели у взрослых – $62,0 \pm 27,0$ и $78,3 \pm 23,6\%$ долж., соответственно (медианы: 62,0 (45,0) и 80,1 (36,0), соответственно).

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

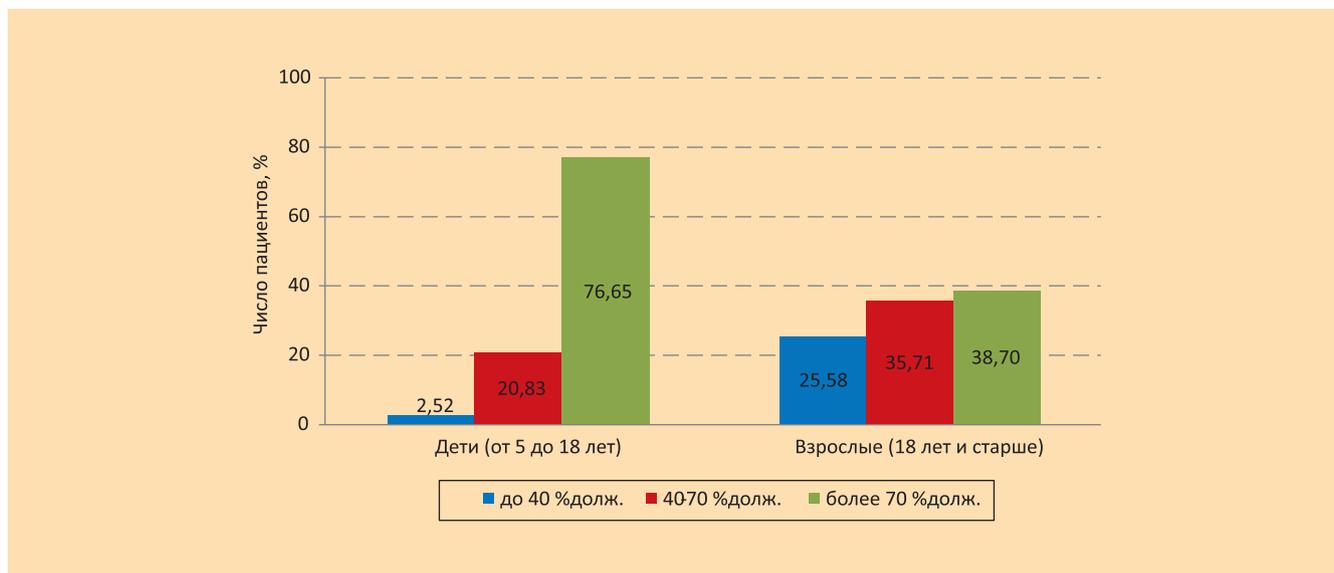


Рис. 38. Гистограмма распределения $ОФВ_1$ среди детей и взрослых

В табл. 26 представлены средние и медианы $ОФВ_1$ и $ФЖЕЛ$ больных муковисцидозом, проживающих в округах РФ.

Таблица 26
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 ФО, n = 600	77,5 \pm 25,3	88,1 \pm 20,0	82,0 (36,0)	91,0 (23,0)
Северо-Западный ФО, n = 164	80,6 \pm 30,0	87,2 \pm 22,9	87,5 (44,0)	92,0 (32,0)
Южный ФО, n = 182	71,4 \pm 25,0	77,7 \pm 21,0	72,5 (34,0)	77,0 (31,0)
Приволжский ФО, n = 384	78,8 \pm 28,5	82,5 \pm 23,1	82,0 (39,0)	84,5 (32,0)
Уральский ФО, n = 114	76,1 \pm 24,2	84,1 \pm 19,1	77,0 (40,0)	86,7 (26,0)
Сибирский ФО, n = 238	79,4 \pm 24,4	86,0 \pm 21,3	82,7 (32,0)	87,0 (30,0)
Дальневосточный ФО, n = 71	77,8 \pm 24,4	83,4 \pm 24,3	77,0 (36,0)	86,0 (37,0)
Северо-Кавказский ФО, n = 78	76,5 \pm 22,4	76,0 \pm 20,4	72,0 (29,0)	72,0 (37,0)
Москва, n = 222	74,3 \pm 26,1	86,5 \pm 20,5	78,0 (42,0)	90,0 (27,0)
Санкт-Петербург, n = 93	81,7 \pm 33,2	88,2 \pm 25,2	94,9 (58,0)	94,2 (38,0)

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 97,3% пациентов (детям в 97,2%, взрослым – в 97,4% 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) – 37,1 (55,0), медиана (IQR) перцентиля роста – 36,3 (55,0) (у детей от 0 до 18 лет), медиана перцентиля ИМТ (у детей от 2 до 18 лет) – 30,5 (49,5).

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

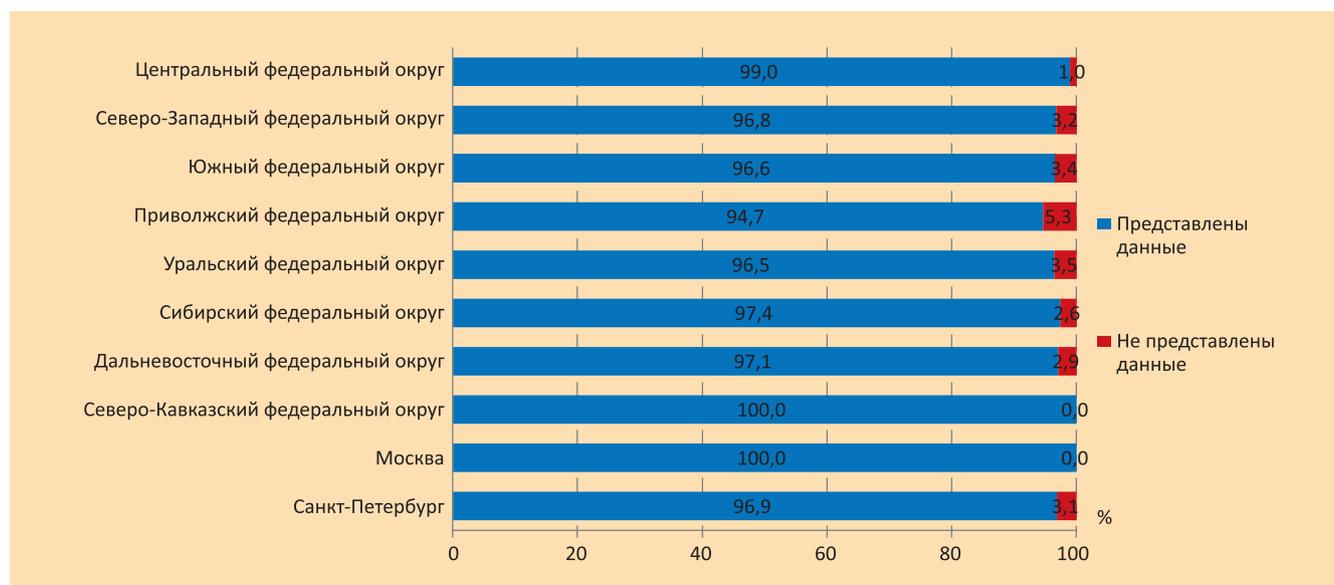


Рис. 39. Измерение нутритивного статуса у больных муковисцидозом

Таблица 27

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

Регион	Число пациентов		Среднее значение \pm SD	Нижний квартиль (значение, ниже которого находится четверть (25%) данных)	Медиана	Верхний квартиль (значение, выше которого находится четверть (25%) данных)
	n	не указано значение, n				
Центральный ФО	412	20	51,1 \pm 32,0	21,2	50,0	78,7
Северо-Западный ФО	130	6	43,5 \pm 30,0	16,1	42,5	72,2
Южный ФО	122	9	31,7 \pm 29,9	5,2	22,4	49,6
Приволжский ФО	266	10	39,8 \pm 29,3	13,6	36,5	61,4
Уральский ФО	102	3	36,9 \pm 29,1	9,0	32,3	59,1
Сибирский ФО	211	10	42,9 \pm 31,4	14,7	39,0	69,8
Дальневосточный ФО	66	3	33,7 \pm 29,0	8,5	23,4	59,1
Северо-Кавказский ФО	72	13	27,0 \pm 27,2	4,1	19,5	38,8
Москва	159	4	56,1 \pm 31,1	28,9	59,5	83,0
Санкт-Петербург	79	3	43,1 \pm 29,9	16,4	42,1	70,5

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. 28.

Таблица 28

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

Регион	Число пациентов		Среднее значение \pm SD	Нижний квартиль (значение, ниже которого находится четверть (25%) данных)	Медиана	Верхний квартиль (значение, выше которого находится четверть (25%) данных)
	N	N не указано значение				
Центральный ФО	639	49	49,5 \pm 31,7	20,9	48,4	78,8
Северо-Западный ФО	197	7	39,3 \pm 29,5	12,5	34,8	60,3
Южный ФО	213	17	35,8 \pm 32,8	5,1	22,4	61,0
Приволжский ФО	426	27	38,9 \pm 30,3	11,3	34,3	64,1
Уральский ФО	159	9	39,4 \pm 31,7	11,5	34,5	64,6
Сибирский ФО	318	23	39,6 \pm 30,9	10,9	34,5	63,3
Дальневосточный ФО	100	10	40,1 \pm 29,7	14,9	36,3	61,2
Северо-Кавказский ФО	83	33	26,2 \pm 25,6	6,0	18,7	34,6
Москва	238	15	54,6 \pm 31,6	27,4	56,4	83,6
Санкт-Петербург	109	3	39,1 \pm 27,9	13,3	37,4	57,9

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

Среди детей от 2 до 18 лет медиана перцентилей ИМТ (рис. 42) составила 30,5 (49,5): для мальчиков – 30,9 (49,7), для девочек – 30,2 (49,7). Перцентиль ИМТ<25 наблюдался в 42,1% случаев: у мальчиков – в 41,2%, у девочек – в 43,0%.

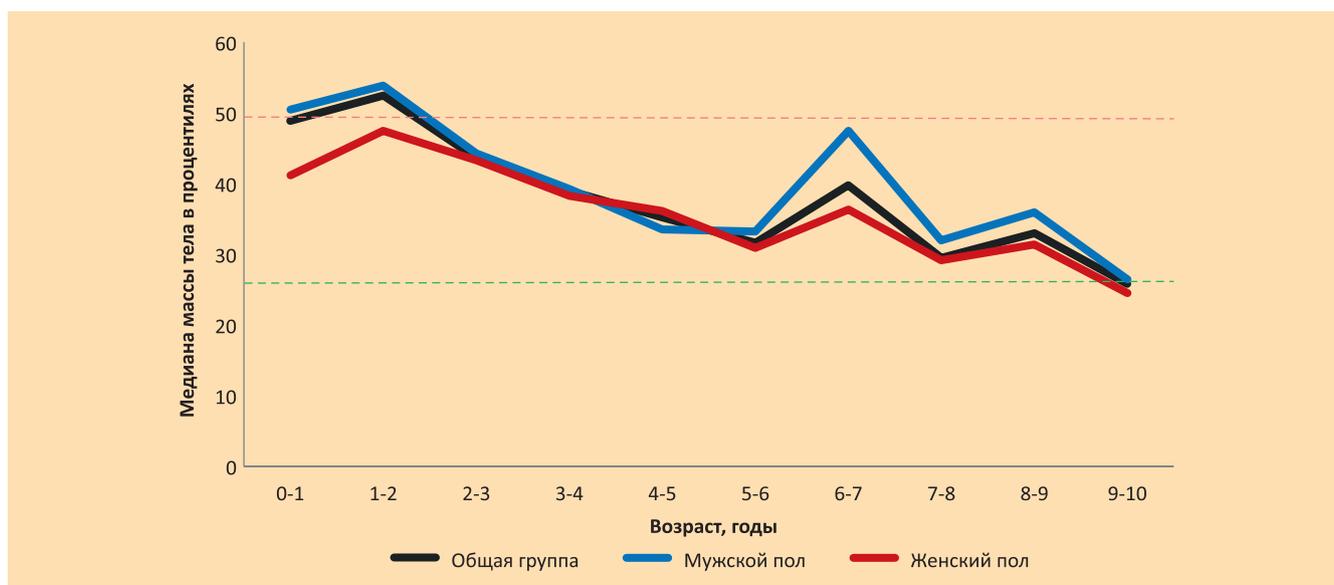


Рис. 40. Медиана массы тела в перцентиле в зависимости от возраста (до 10 лет): красная сплошная линия – женский пол; синяя – мужской; черная – общее значение по группе; красная прерывистая – целевое значение (50-й перцентиль); зеленая прерывистая – 25-й перцентиль



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. 29.

Таблица 29

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

Регион	Число пациентов		Среднее значение ± SD	Нижний квартиль (значение, ниже которого находится четверть (25%) данных)	Медиана	Верхний квартиль (значение, выше которого находится четверть (25%) данных)
	N	N не указано значение				
Центральный ФО	588	20	40,0±30,2	13,6	33,7	63,3
Северо-Западный ФО	168	3	36,4±28,1	11,6	28,8	55,4
Южный ФО	210	10	31,7±28,3	6,4	25,8	50,8
Приволжский ФО	394	18	36,5±28,7	10,2	32,1	58,3
Уральский ФО	151	4	33,5±29,5	8,1	25,1	56,0
Сибирский ФО	300	14	36,9±31,0	8,9	26,6	61,4
Дальневосточный ФО	89	5	39,2±31,4	11,7	30,2	61,8
Северо-Кавказский ФО	93	6	41,2±30,4	13,8	37,4	62,2
Москва	222	3	41,6±29,8	15,9	34,1	65,9
Санкт-Петербург	84	1	36,6±25,3	15,3	31,2	53,2

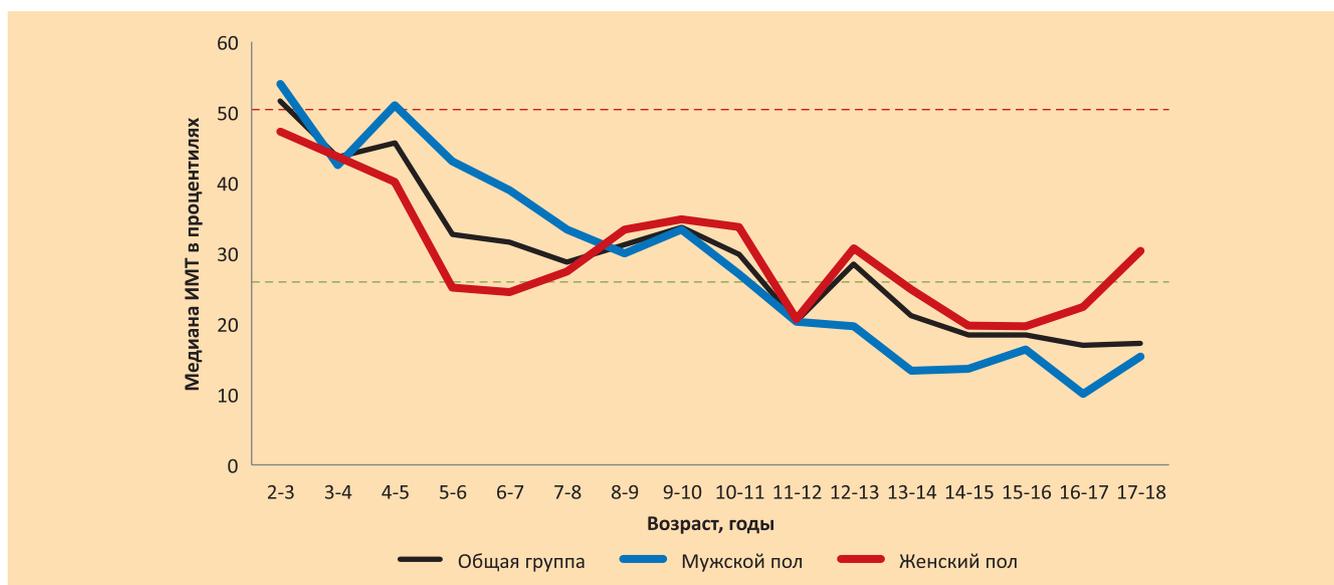


Рис. 42. Медиана ИМТ в перцентилях в зависимости от возраста (от 2 до 18 лет): красная сплошная линия – женский пол; синяя – мужской; черная – общее значение по группе; красная прерывистая – целевое значение (50-й перцентиль); зеленая прерывистая – 25-й перцентиль

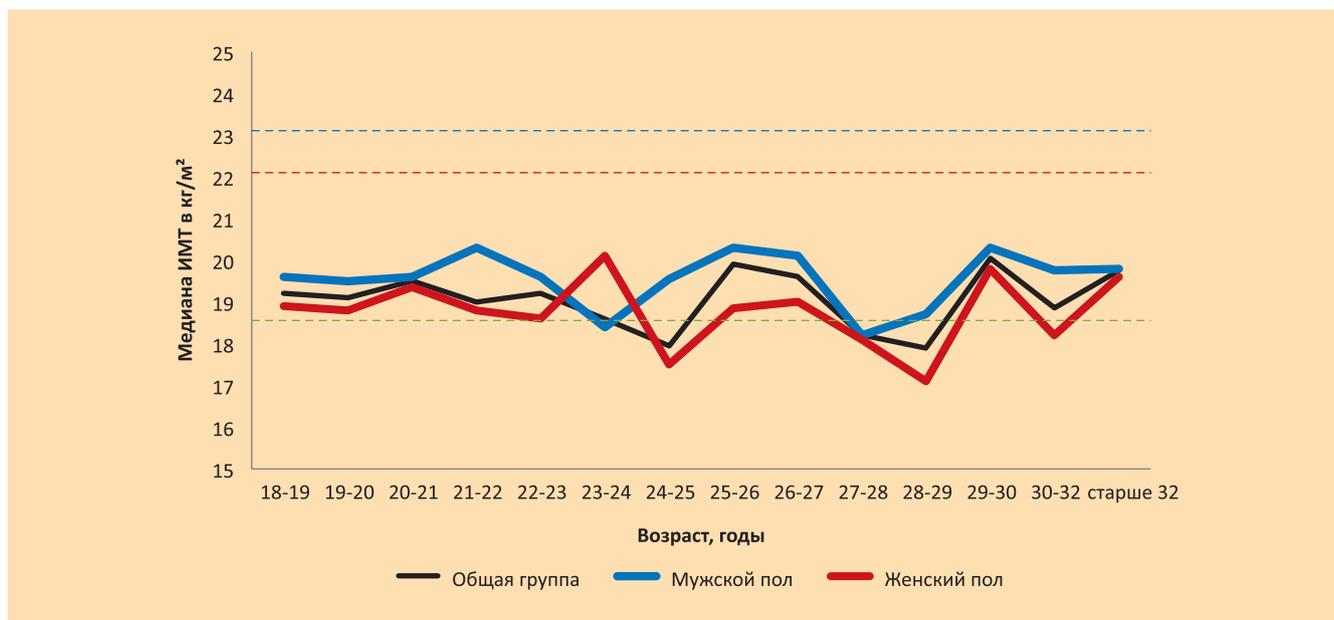


Рис. 43. Медиана ИМТ у взрослых больных муковисцидозом (старше 18 лет) в зависимости от возраста: красная сплошная линия – женский пол; синяя – мужской; черная – общее значение по группе; прерывистая красная линия – целевое значение для женщин (22 кг/м²); прерывистая синяя линия – целевое значение для 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 (14,0) кг, роста – 168,0 (13,0) см, ИМТ – 19,1 (3,8) кг/м². Показатели нутритивного статуса среди взрослых в федеральных округах представлены в табл. 30.

Таблица 30

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

Регион	Число пациентов N	Масса тела, кг (среднее значение ± SD)	Рост, см (среднее значение ± SD)	ИМТ, кг/м ²	
				Среднее значение ± SD	Медиана (IQR)
Центральный ФО	319	53,9±12,4	166,1±11,4	19,4±3,2	18,8 (3,7)
Северо-Западный ФО	65	56,8±13,1	169,1±10,2	19,7±3,4	19,4 (4,7)
Южный ФО	53	55,1±10,6	168,5±7,3	19,4±3,1	18,6 (3,0)
Приволжский ФО	171	55,6±11,8	168,4±9,6	19,5±3,2	19,2 (3,8)
Уральский ФО	51	56,9±12,7	166,7±9,8	20,3±3,2	20,0 (4,1)
Сибирский ФО	73	54,4±11,5	167,5±8,1	19,3±3,2	18,9 (3,3)
Дальневосточный ФО	28	54,2±12,2	167,5±9,4	19,2±3,2	18,9 (4,4)
Северо-Кавказский ФО	20	60,6±11,3	171,7±7,7	20,6±3,6	19,8 (5,6)
Москва	148	54,9±9,8	168,4±8,4	19,3±2,9	18,9 (3,5)
Санкт-Петербург	45	57,2±14,3	168,7±9,8	20,0±3,7	19,6 (5,1)

Среди взрослых медиана ИМТ (рис. 43) составила 19,1 (3,8) кг/м², для мужчин – 19,5 (4,2) кг/м², для женщин – 18,8 (3,7) кг/м². ИМТ < 18,5 кг/м² наблюдался в 40,0% случаев: у мужчин – в 36,2%, у женщин – в 44,1%.

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 (ОФВ₁ и ФЖЕЛ) пациентов возрастают при улучшении нутритивного статуса (увеличении ИМТ). Взаимосвязь между величиной ИМТ и ОФВ₁ более очевидна для больных муковисцидозом старше 18 лет.

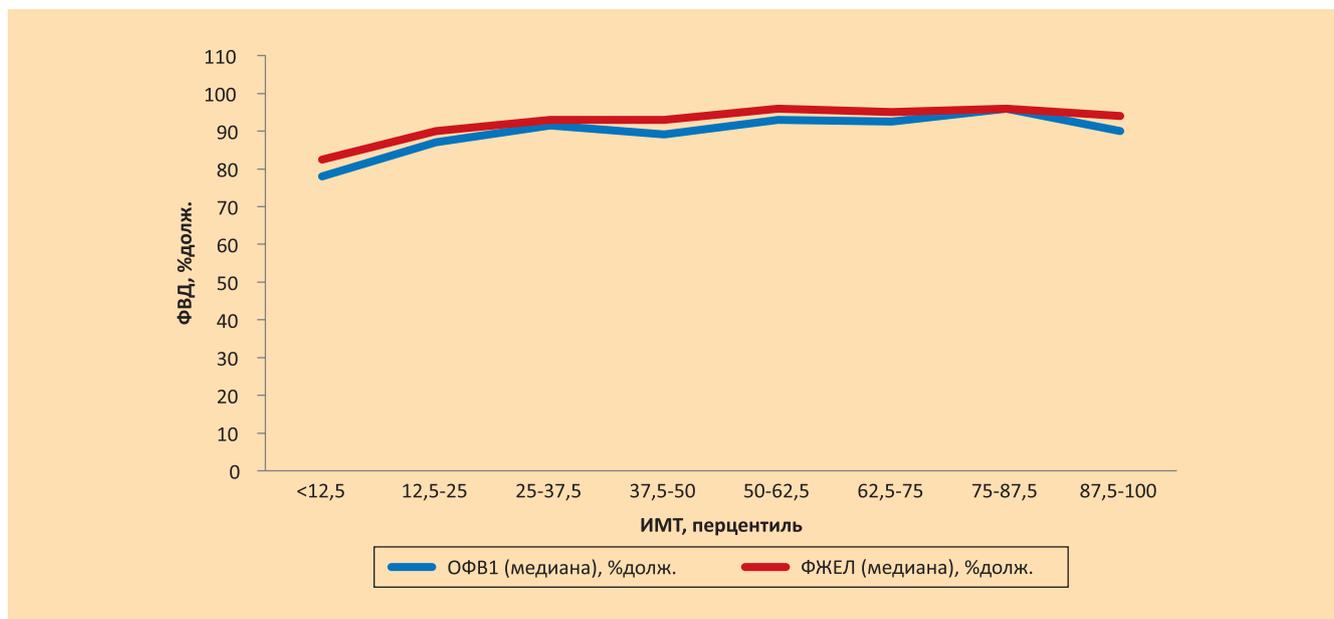


Рис. 44. Медианы спирометрических величин у детей и подростков с муковисцидозом (от 5 до 18 лет) в зависимости от нутритивного статуса

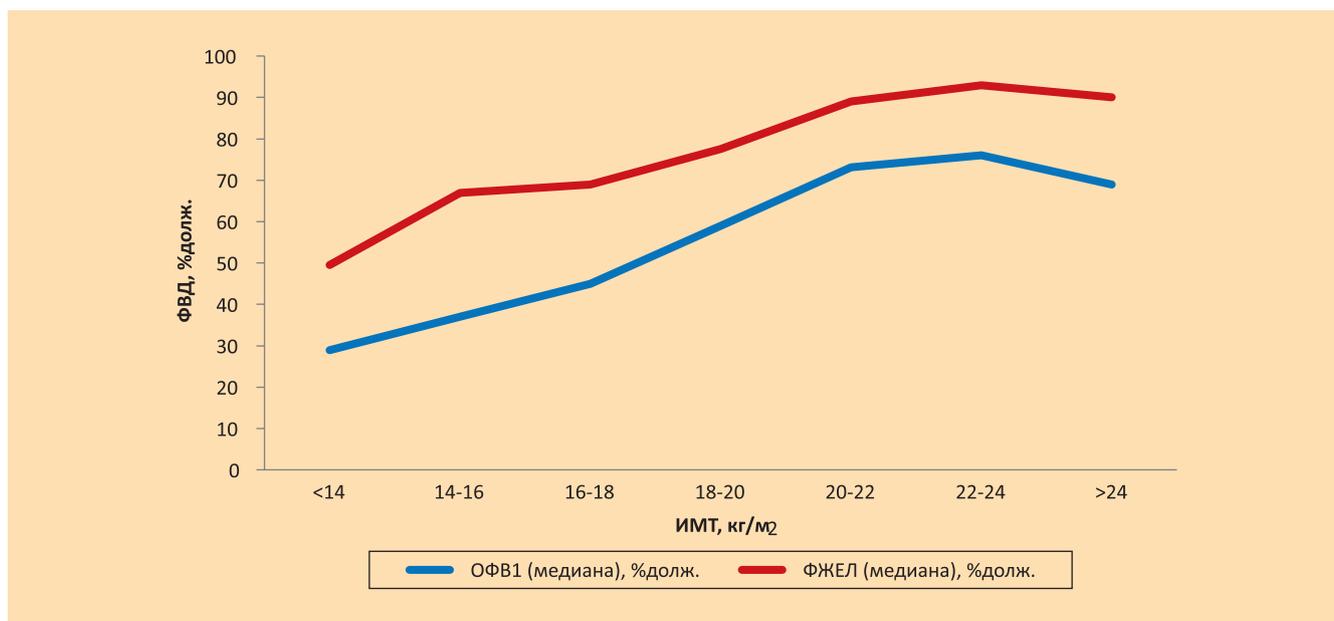


Рис. 45. Медианы спирометрических величин у взрослых больных муковисцидозом (старше 18 лет) в зависимости от нутритивного статуса

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.

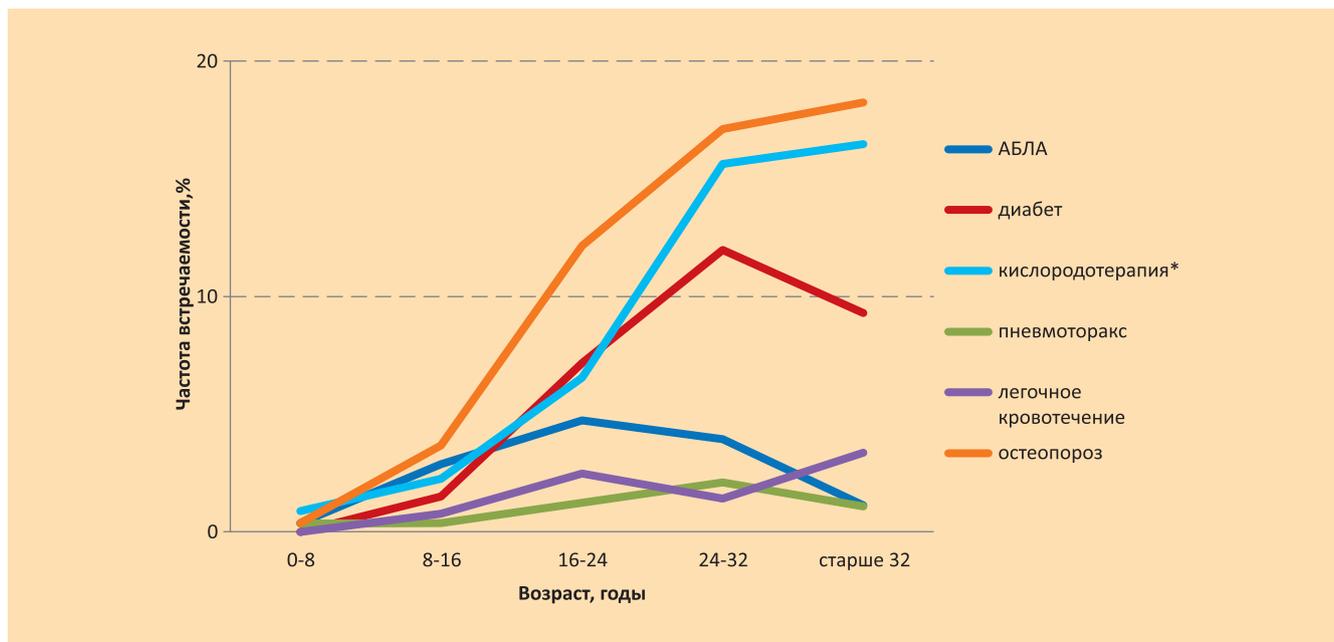


Рис. 46. Частота развития аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА), сахарного диабета с ежедневным применением инсулина, пневмоторакса (с дренированием грудной клетки), легочного кровоотечения, остеопороза (низкой костной массы) и применения кислородотерапии в зависимости от возраста больных

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.

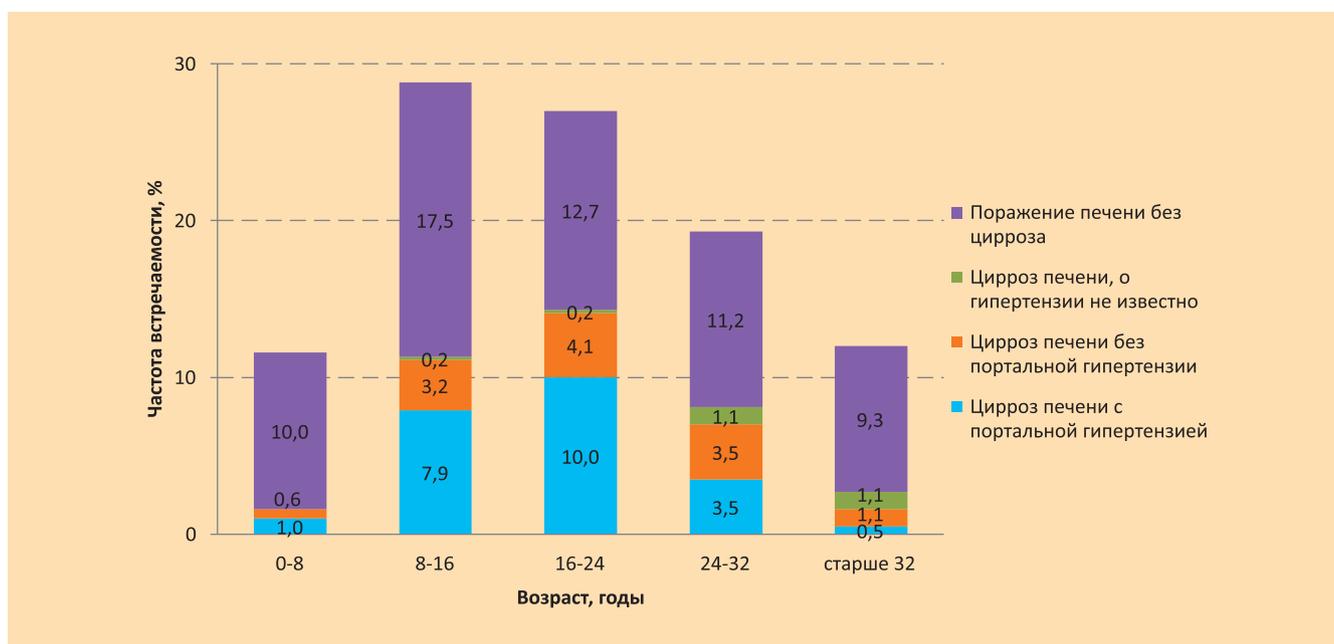


Рис. 47. Структура поражения печени в зависимости от возраста больных

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

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

Осложнение	Все	Дети	Взрослые
Аллергический бронхолегочный аспергиллез, %	2,30	1,82	3,55
Сахарный диабет с ежедневным приемом инсулина, %	3,30	1,11	9,52
Пневмоторакс, потребовавший дренирования грудной клетки, %	0,70	0,38	1,63
Цирроз печени с портальной гипертензией/гиперспленизмом, %	4,90	4,92	5,01
Цирроз печени без портальной гипертензии/гиперспленизма, %	2,30	2,05	3,13
Цирроз печени, данных о портальной гипертензии нет, %	0,30	0,09	0,75
Поражение печени без цирроза, %	13,00	13,86	10,64
Легочное кровотечение, %	1,00	0,47	2,40
Остеопороз (низкая костная масса), %	6,40	2,76	15,37
Хронический полипозный риносинусит, %	33,40	33,04	34,47
Электролитные расстройства, %	3,20	4,12	0,51
Синдром дистальной интестинальной обструкции, %	1,70	2,30	0,13
Наличие онкологического заболевания, %	0,20	0,00	0,63
Амиллоидоз, %	0,10	0,04	0,13

Аллергический бронхолегочный аспергиллез

Диагностические критерии:

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

На рис. 48 представлена частота аллергического бронхолегочного аспергиллеза, который зафиксирован у 2,3% пациентов.

Частота развития сахарного диабета с ежедневным приемом инсулина представлена на рис. 49, который зафиксирован у 3,3% больных.

Частота развития пневмоторакса с дренированием плевральной полости представлена на рис. 50. Данное осложнение зафиксировано у 0,7% больных.

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

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

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

Цирроз печени с портальной гипертензией зафиксирован у 4,9%, без портальной гипертензии – у 2,3%, цирроз печени (гипертензия не известна) у 0,3% больных и поражение печени без цирроза – у 13,0% пациентов.

Частота легочного кровотечения в отчетном году представлена на рис. 52, которое зафиксировано у 1,0 % больных.

Частота остеопороза (низкая костная масса) представлена на рис. 53, который зафиксирован у 6,4% больных.

Частота хронического полипозного риносинусита представлена на рис. 54, который зафиксирован у 33,4% больных.

Частота электролитных расстройств в отчетном году представлена на рис. 55, которые зафиксированы у 3,2% больных.

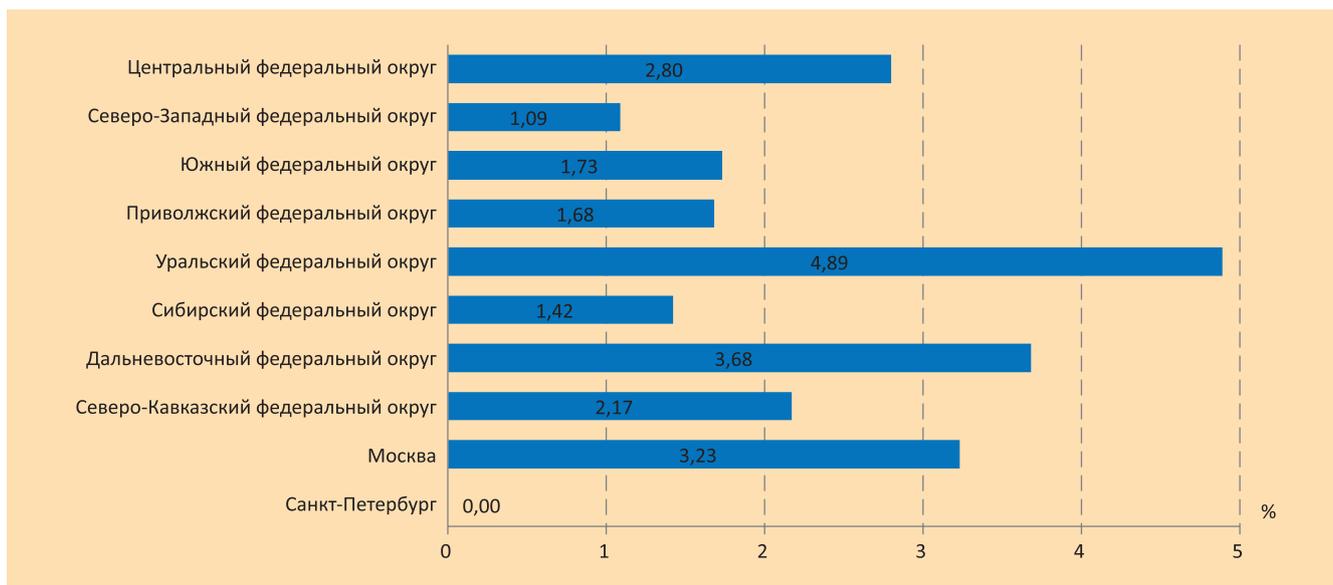


Рис. 48. Частота аллергического бронхолегочного аспергиллеза среди больных муковисцидозом

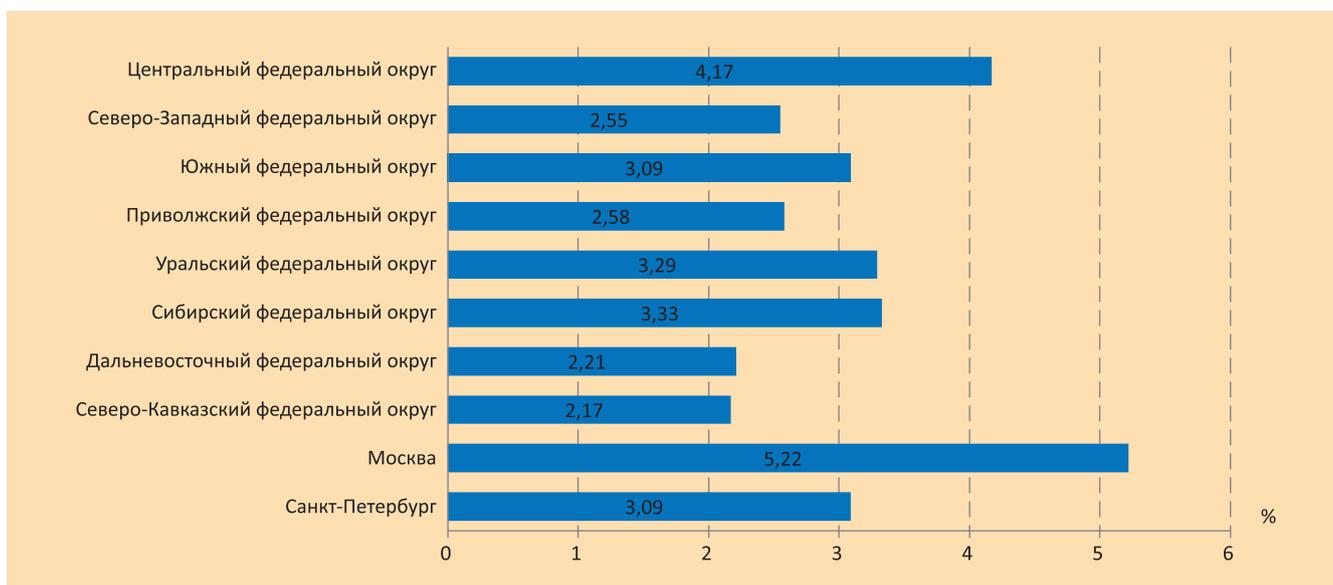


Рис. 49. Частота сахарного диабета с ежедневным приемом инсулина среди больных муковисцидозом

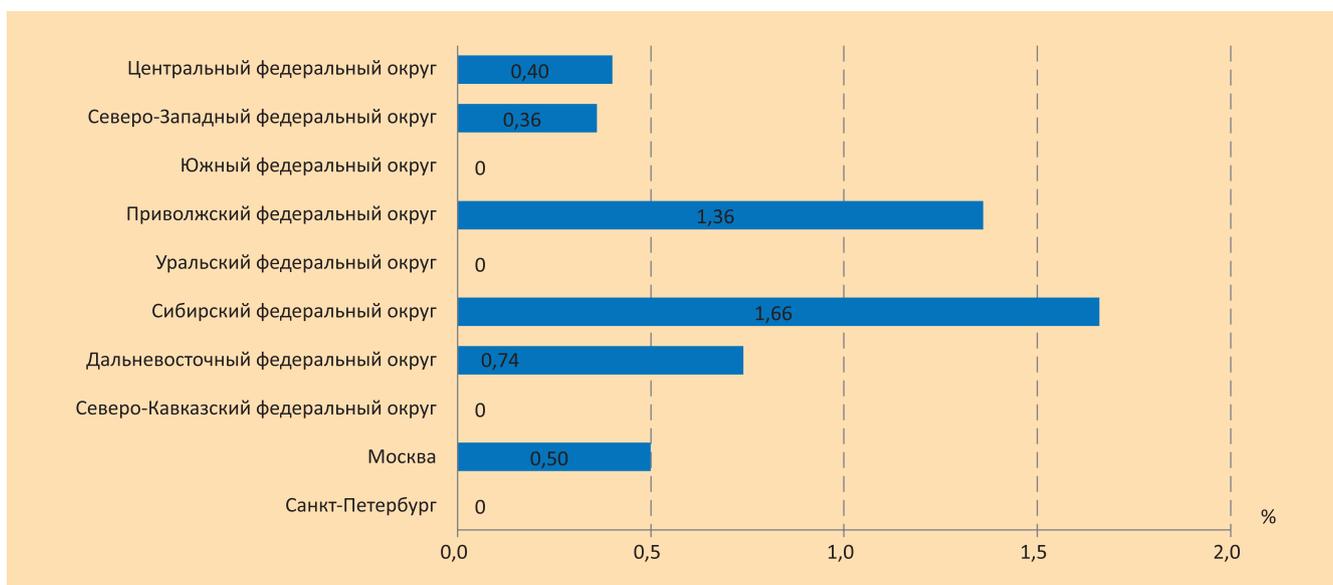


Рис. 50. Частота развития пневмоторакса с дренированием грудной клетки в отчетном году среди больных муковисцидозом

Осложнения заболевания в текущем году

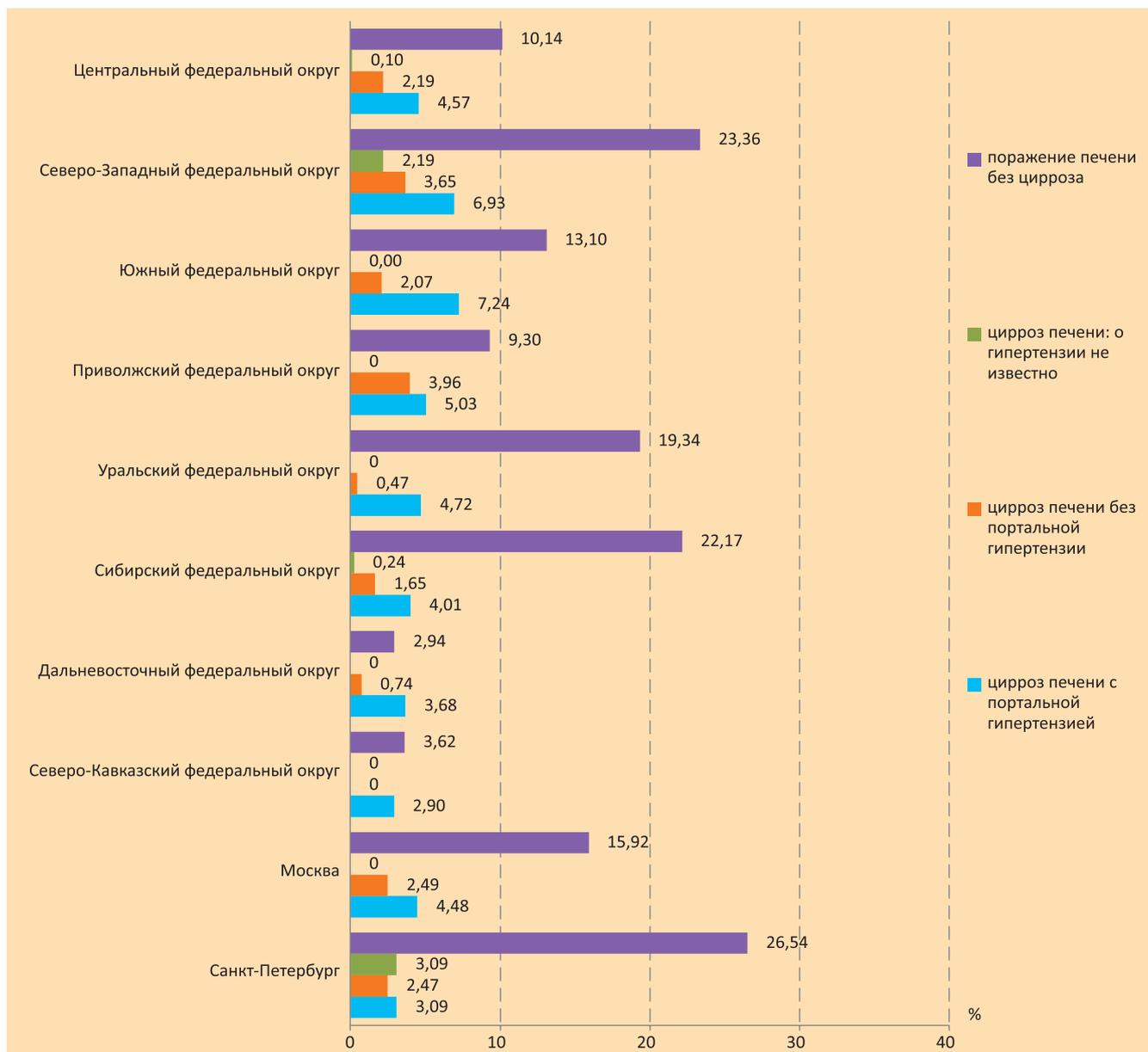


Рис. 51. Частота поражения печени среди больных муковисцидозом

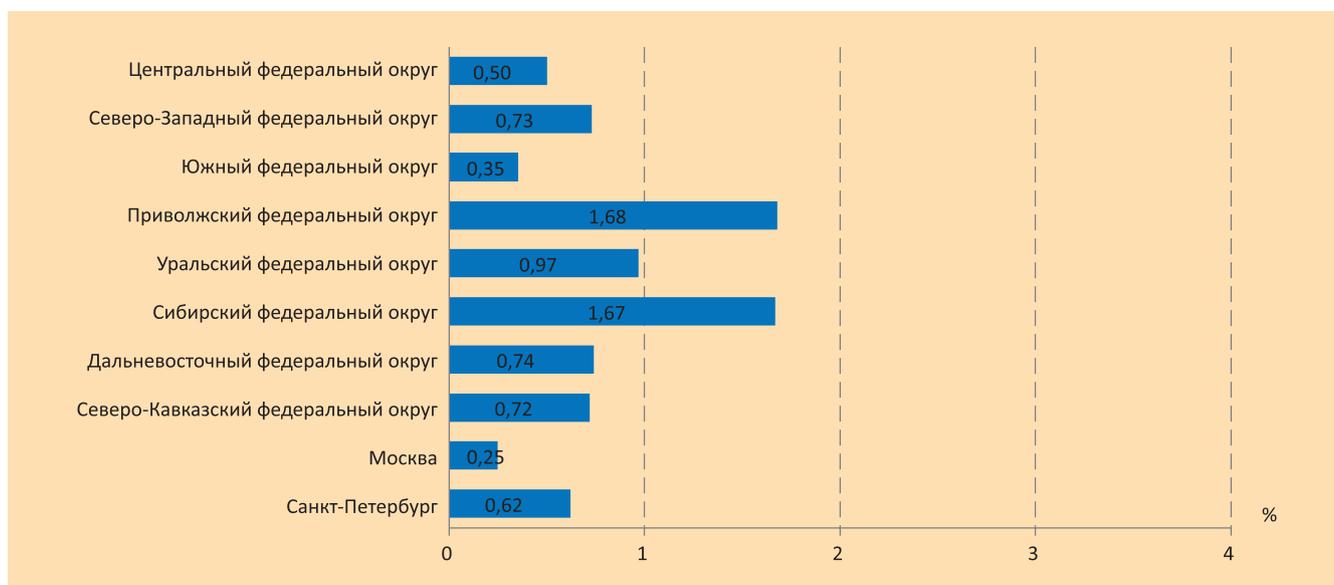


Рис. 52. Частота легочного кровотечения у больных муковисцидозом

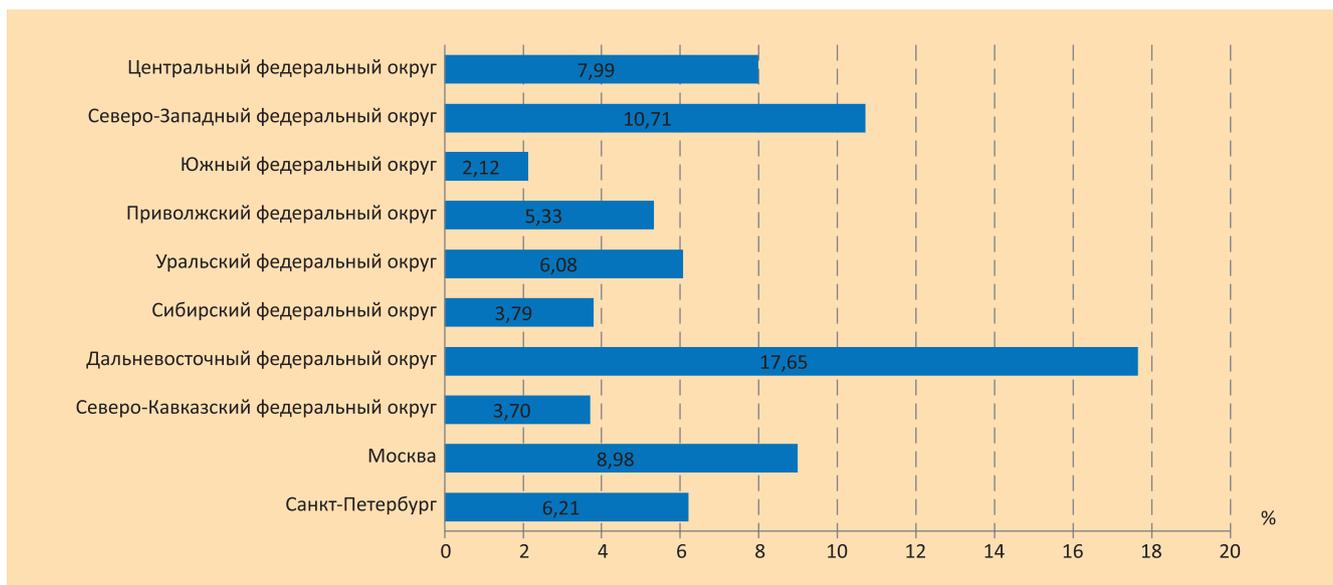


Рис. 53. Частота развития остеопороза (низкой костной массы) у больных муковисцидозом

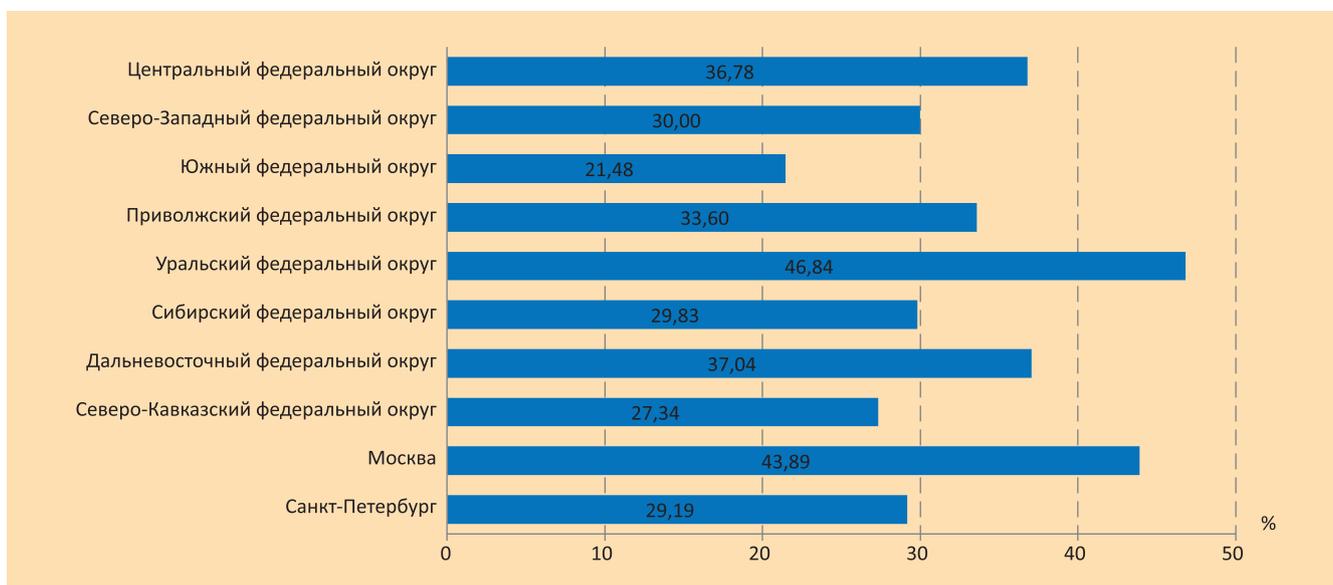


Рис. 54. Частота развития хронического полипозного риносинусита у больных муковисцидозом

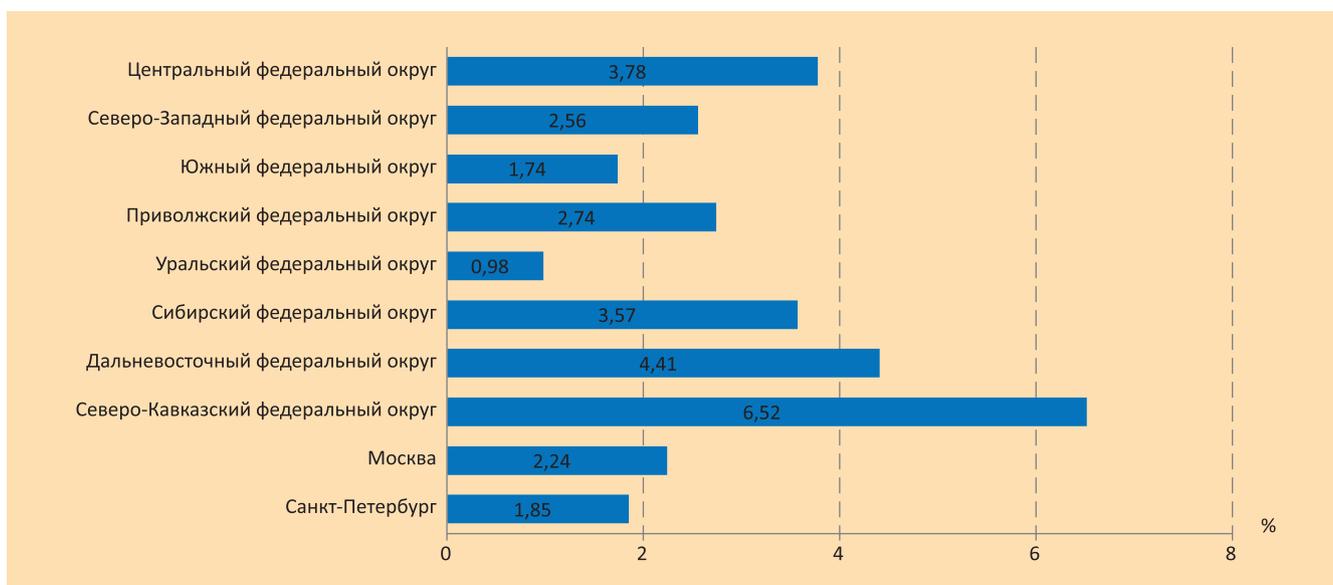


Рис. 55. Частота электролитных расстройств у больных муковисцидозом

Лечение

Объем терапии муковисцидоза в зависимости от возраста больных представлен на рис. 56 и в табл. 32.

Таблица 32

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

Терапия	Все	Дети	Взрослые
Гипертонический раствор натрия хлорида (>3мес), %	71,51	77,52	54,08
Ингаляции Маннитола (>3мес), %	3,19	3,59	2,01
Антибиотики			
ингаляционные, %	46,72	44,63	52,75
внутривенные, %	33,19	26,49	52,57
пероральные, %	55,00	47,07	77,85
Бронходилататоры, (>3мес), %	50,45	45,10	65,88
Глюкокортикостероиды(>3мес)			
ингаляционные, %	14,58	12,00	22,06
системные, %	3,44	2,56	6,01
Дорназа альфа (>3мес), %	95,83	97,82	90,02
Азитромицин (>3мес), %	30,55	28,56	36,32
Урсодезоксихолевая кислота, %	87,94	93,53	71,63
Панкреатические ферменты, %	90,82	93,62	82,67
Ингибиторы протонной помпы (>3мес), %	20,29	19,70	21,98
Жирорастворимые витамины, (>3мес) %	88,32	94,26	71,21
Кинезитерапия, %	79,4	86,87	57,86
Кислородотерапия, %	4,47	1,66	12,73
CFTR модуляторы, %			
Ивакафтор	0,25	0,04	0,88
Люмакафтор / Ивакафтор	0,13	0,00	0,50
Тезакафтор /Ивакафтор	0,1	0,00	0,38
Неинвазивная вентиляция легких, (>3мес), %			
CPAP (режим постоянного положительного давления в дыхательных путях)	0,57	0,55	0,63
BiPAP (режим двухуровневого положительного давления в дыхательных путях)	0,64	0,04	2,38

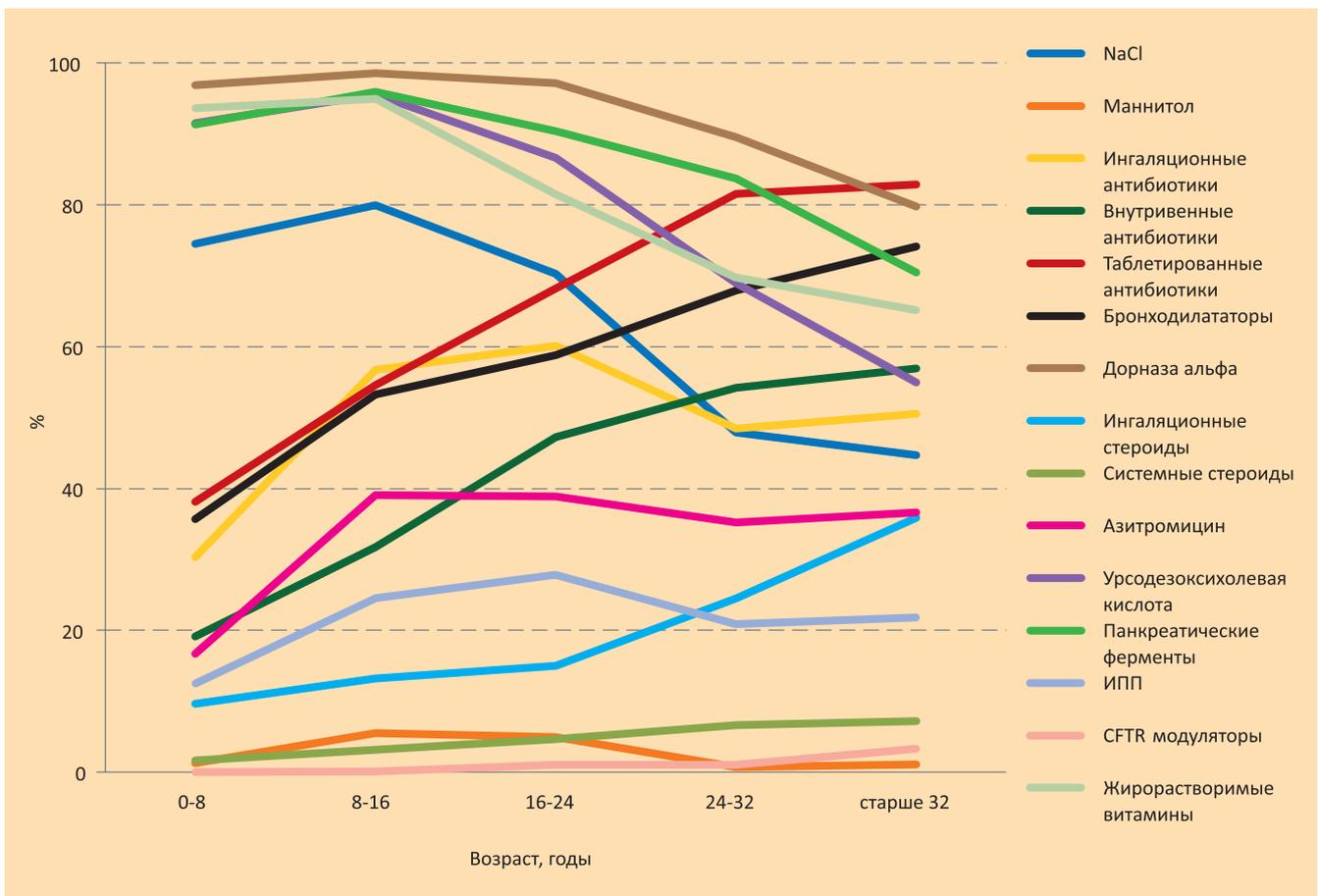


Рис. 56. Объем медикаментозной терапии в зависимости от возраста больных

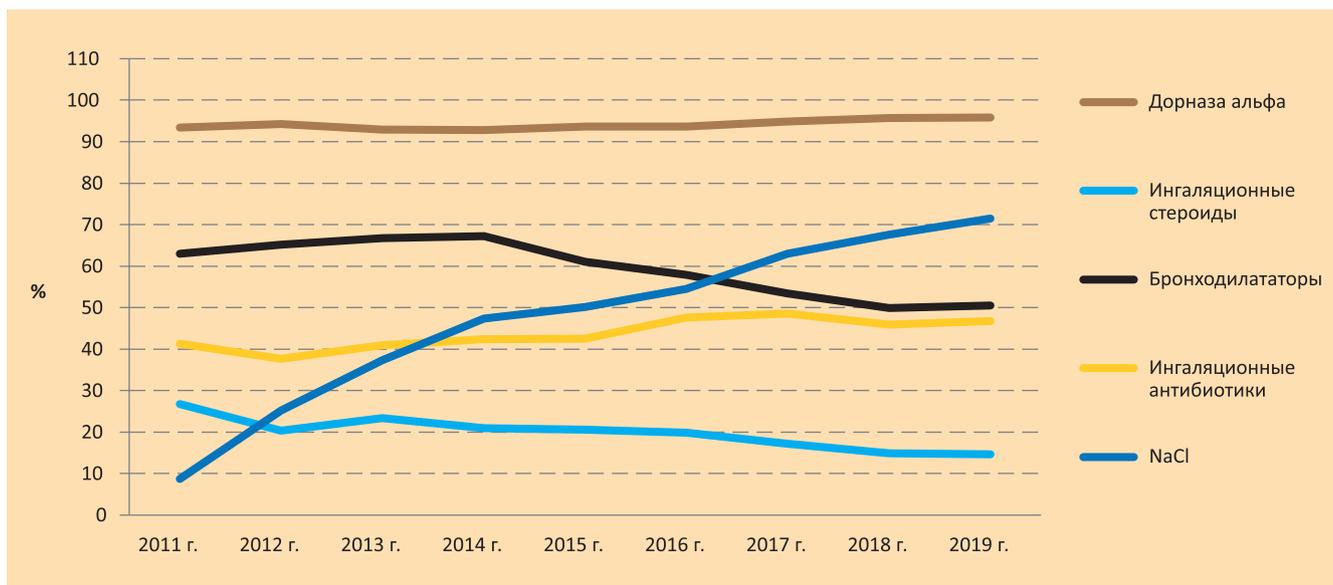


Рис. 57. Динамика назначения ингаляционной терапии в 2011–2019 гг.

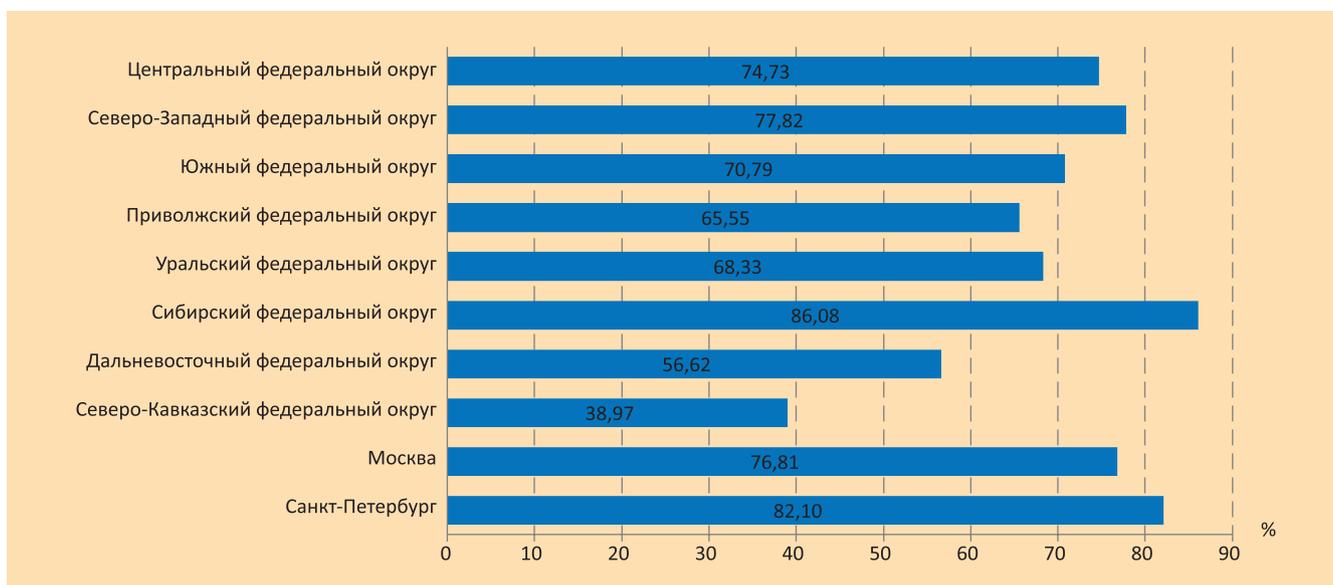


Рис. 58. Применение ингаляций гипертонического раствора натрия хлорида у больных муковисцидозом

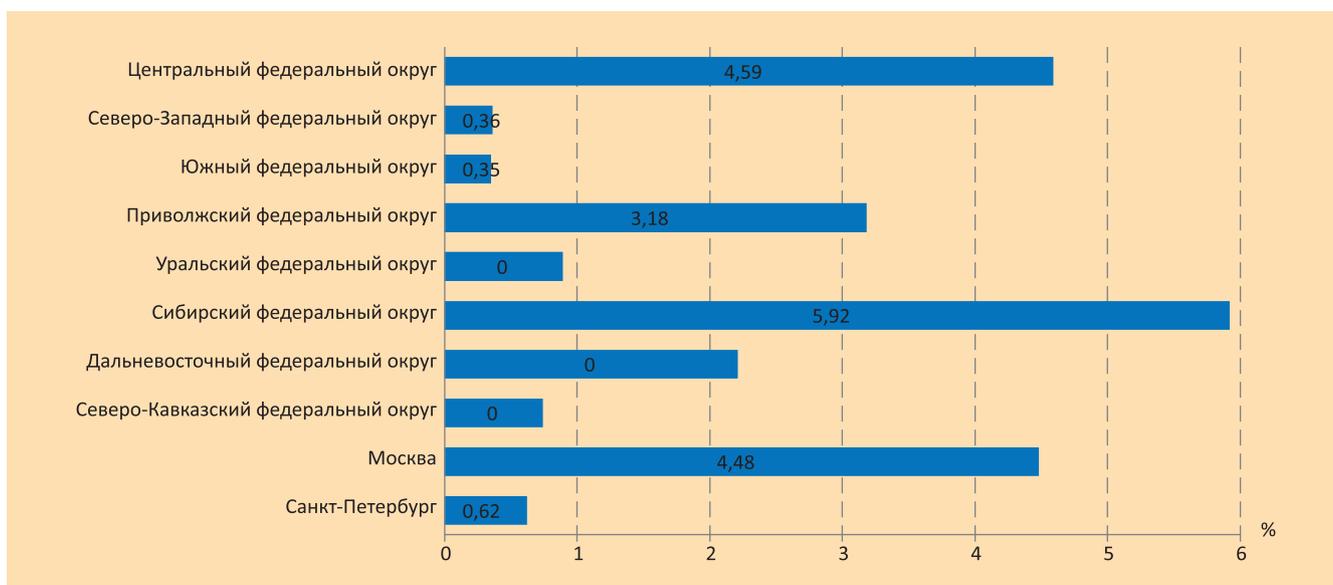


Рис. 59. Применение длительных ингаляций маннитолом у больных муковисцидозом

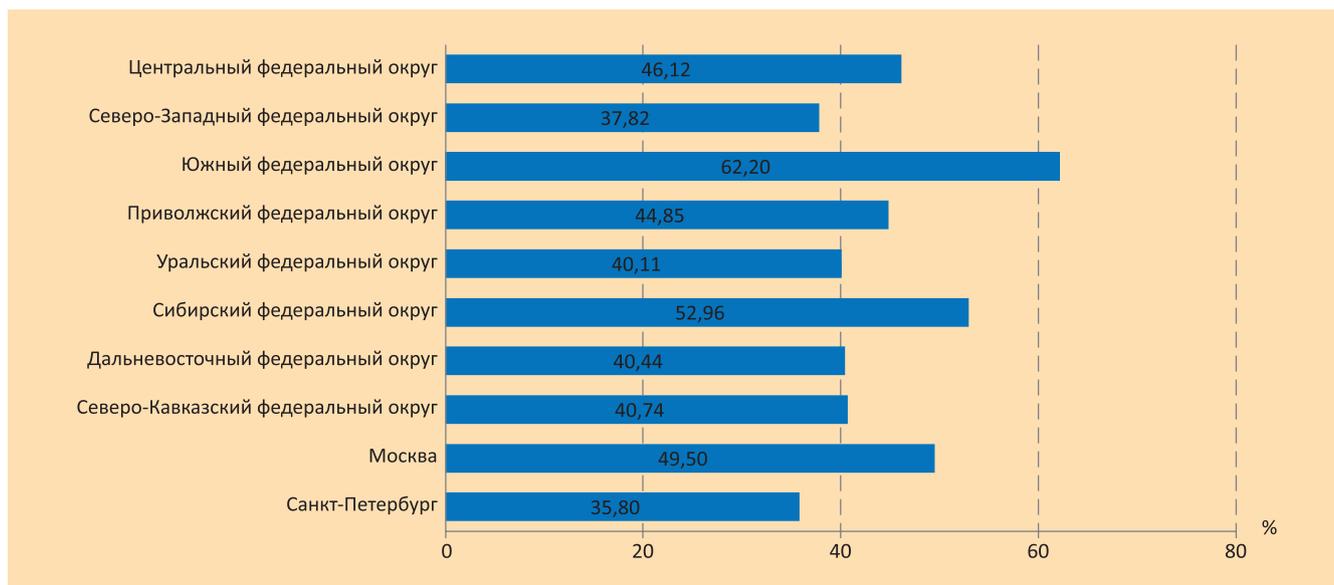


Рис. 60. Применение ингаляционных антибиотиков у больных муковисцидозом

На рис. 57 представлена динамика назначения ингаляционной терапии по сравнению с регистрами 2011–2019 гг.

Объем применения гипертонического раствора натрия хлорида представлен на рис. 58. Данный вид терапии применялся в отчетном году у 71,5% больных.

Объем применения длительных ингаляций маннитолом представлен на рис. 59. Данный вид терапии применялся в отчетном году у 3,2% больных.

Объем применения ингаляционных антибиотиков отражен на рис. 60. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 46,7% больных.

Объем применения внутривенных антибиотиков представлен на рис. 61. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 33,2% больных.

Объем применения пероральных антибиотиков в регионах представлен на рис. 62. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 55,0% больных.

Объем применения бронходилататоров отражен на рис. 63. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 50,5% больных.

Объем применения ингаляционных глюкокортикостероидов в регионах представлен на рис. 64. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 14,6% больных.

Объем применения системных глюкокортикостероидов представлен на рис. 65. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 3,4% больных.

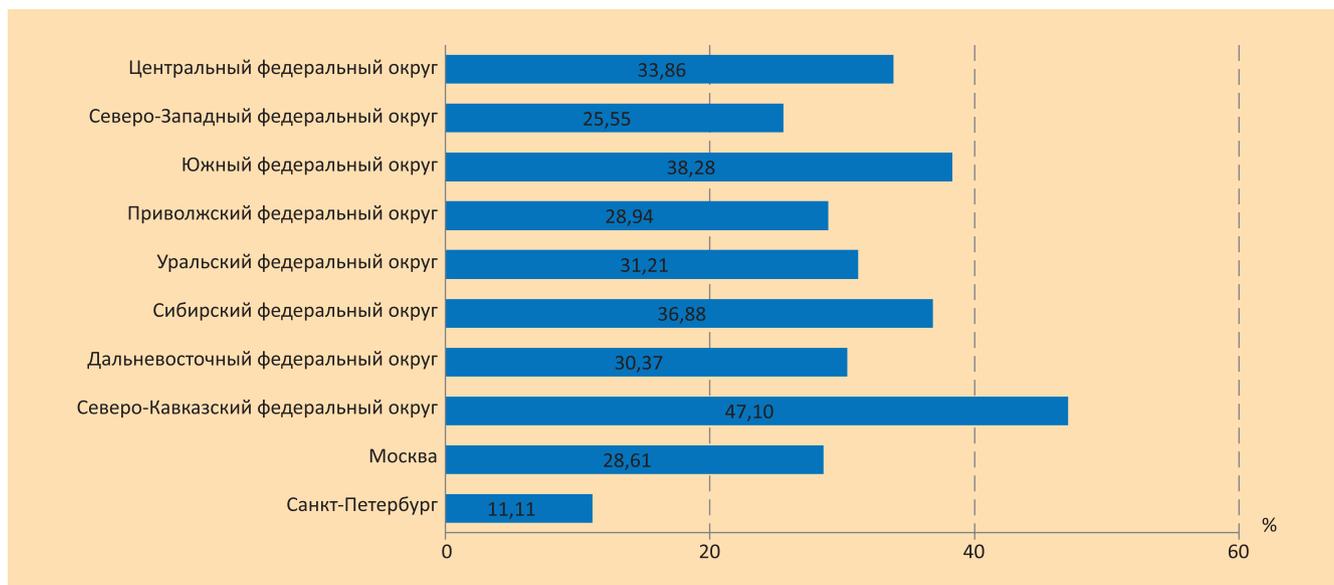


Рис. 61. Применение внутривенных антибиотиков у больных муковисцидозом

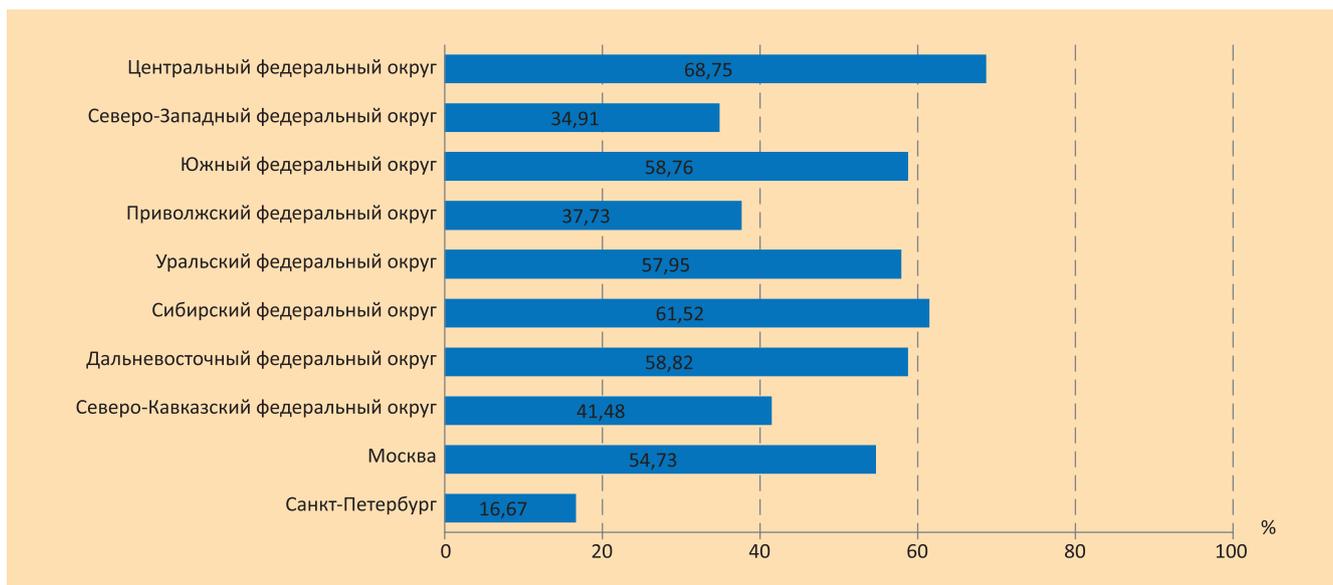


Рис. 62. Применение пероральных антибиотиков у больных муковисцидозом

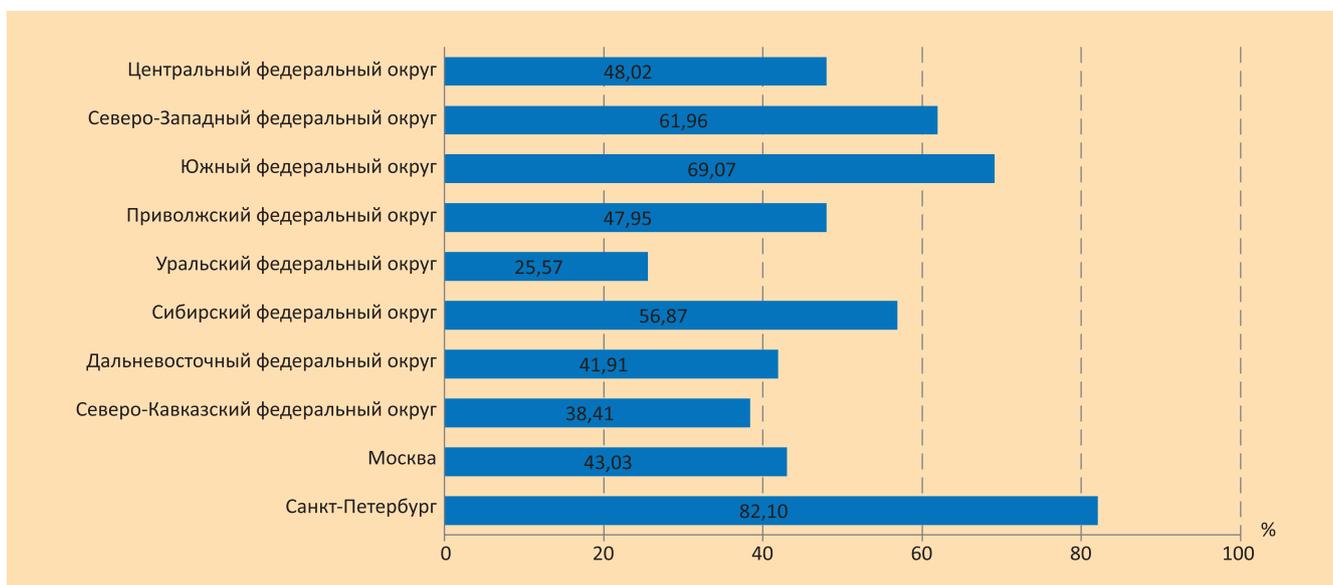


Рис. 63. Применение бронходилататоров у больных муковисцидозом

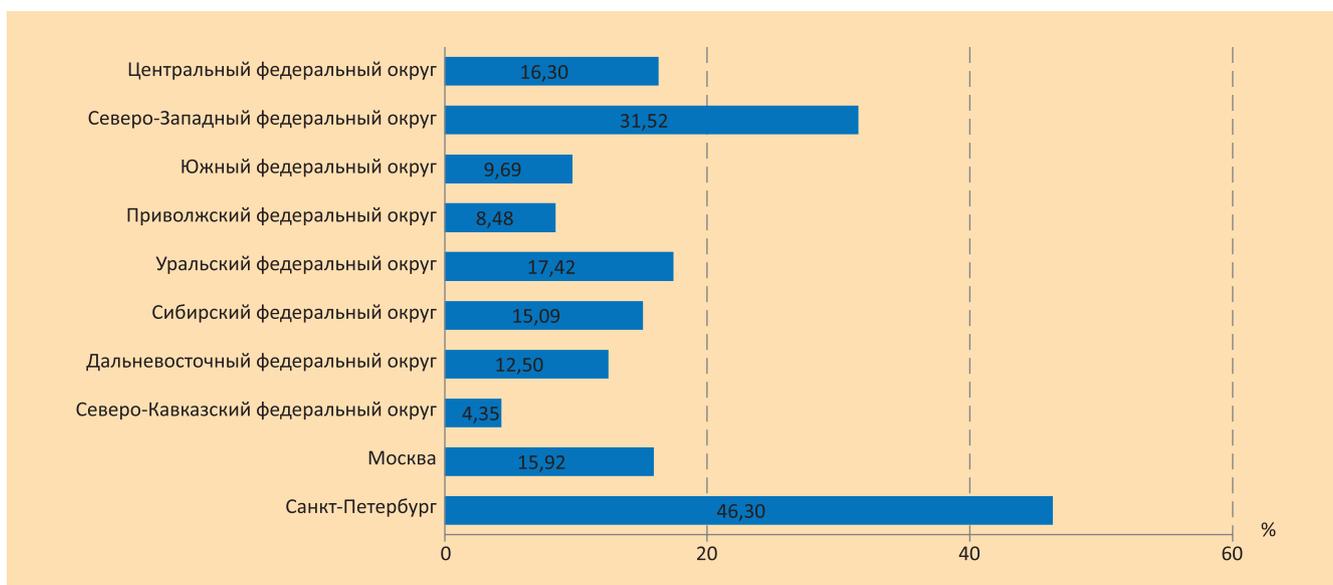


Рис. 64. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов у больных муковисцидозом

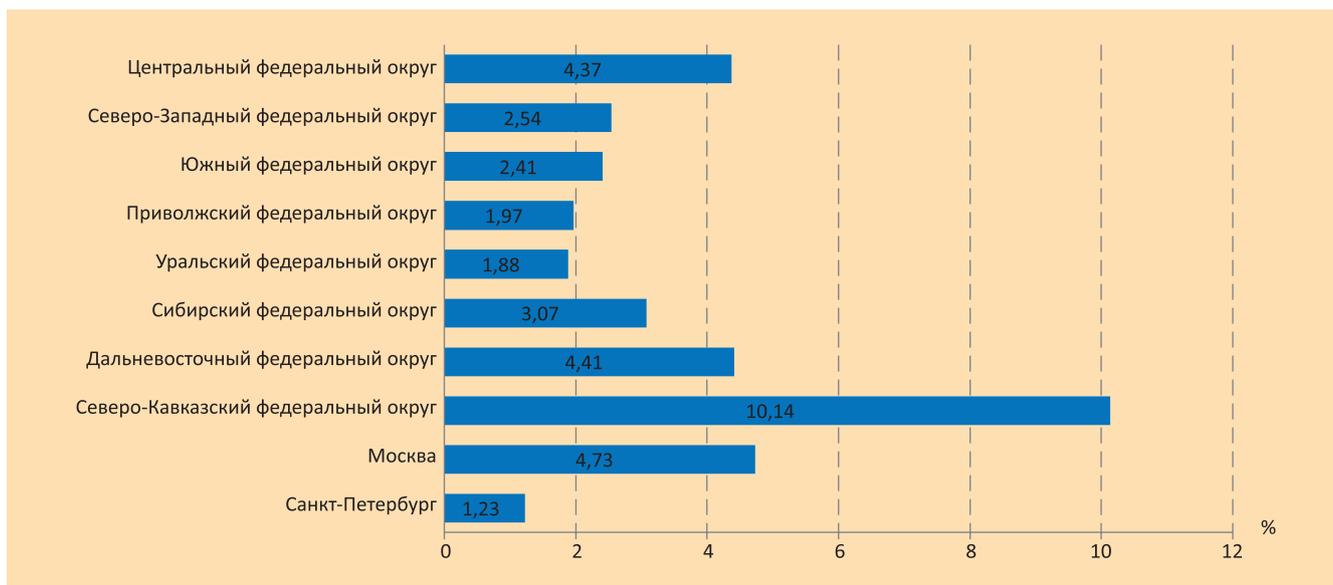


Рис. 65. Применение системных глюкокортикостероидов у больных муковисцидозом

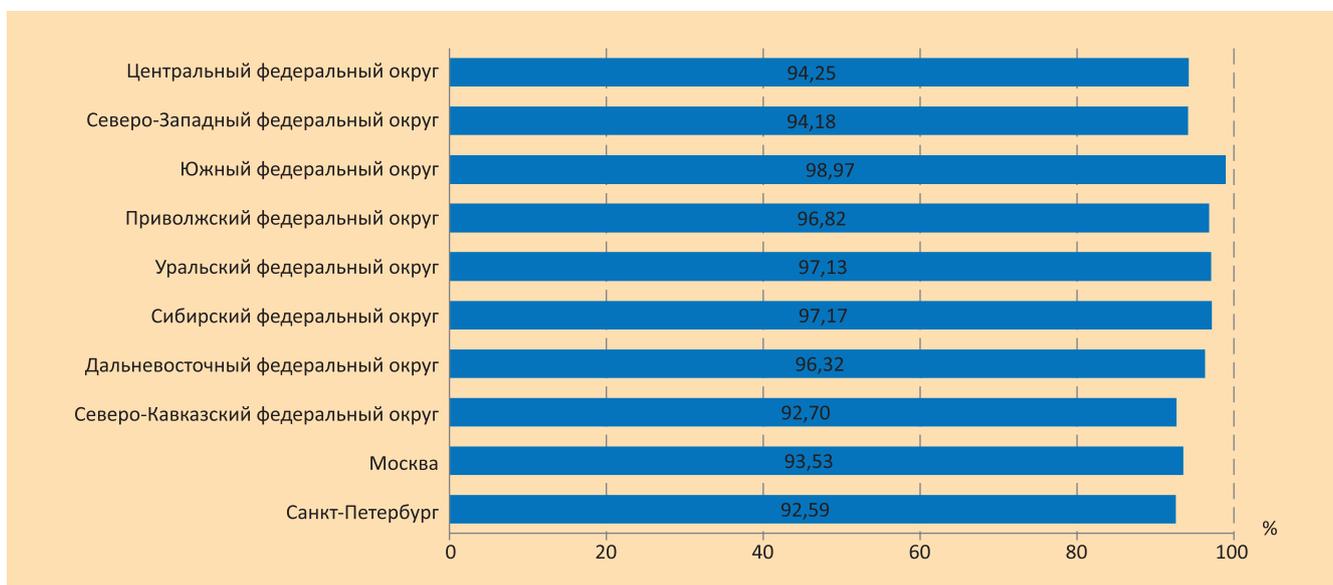


Рис. 66. Применение дорназы альфа у больных муковисцидозом

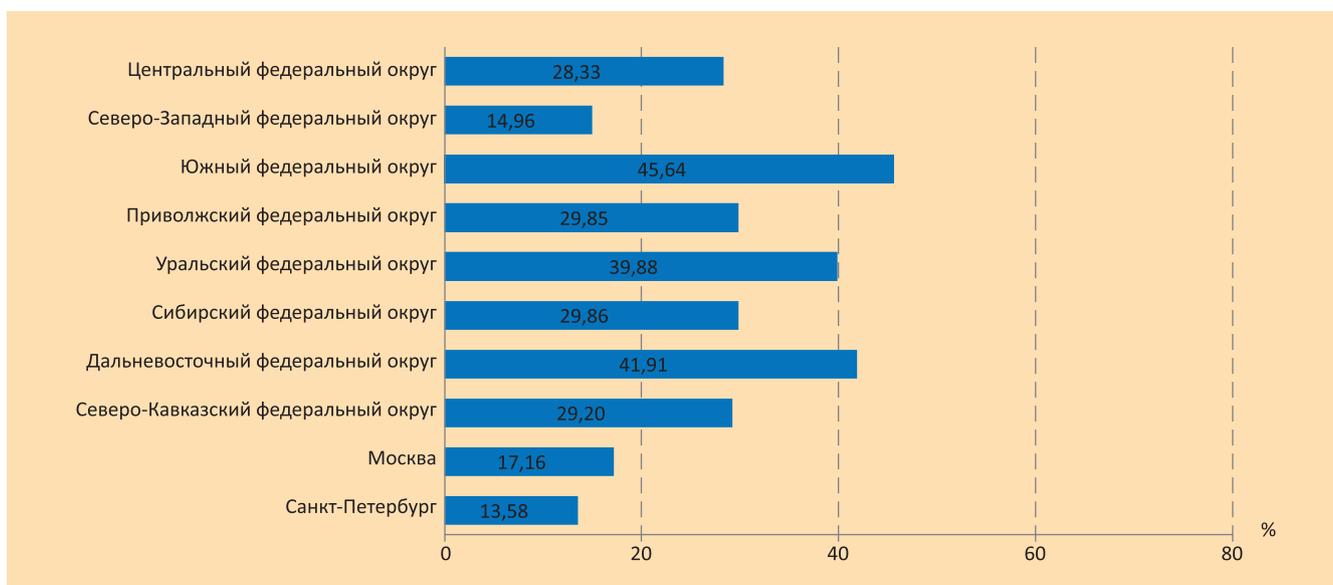


Рис. 67. Применение азитромицина в субингибирующих дозах у больных муковисцидозом

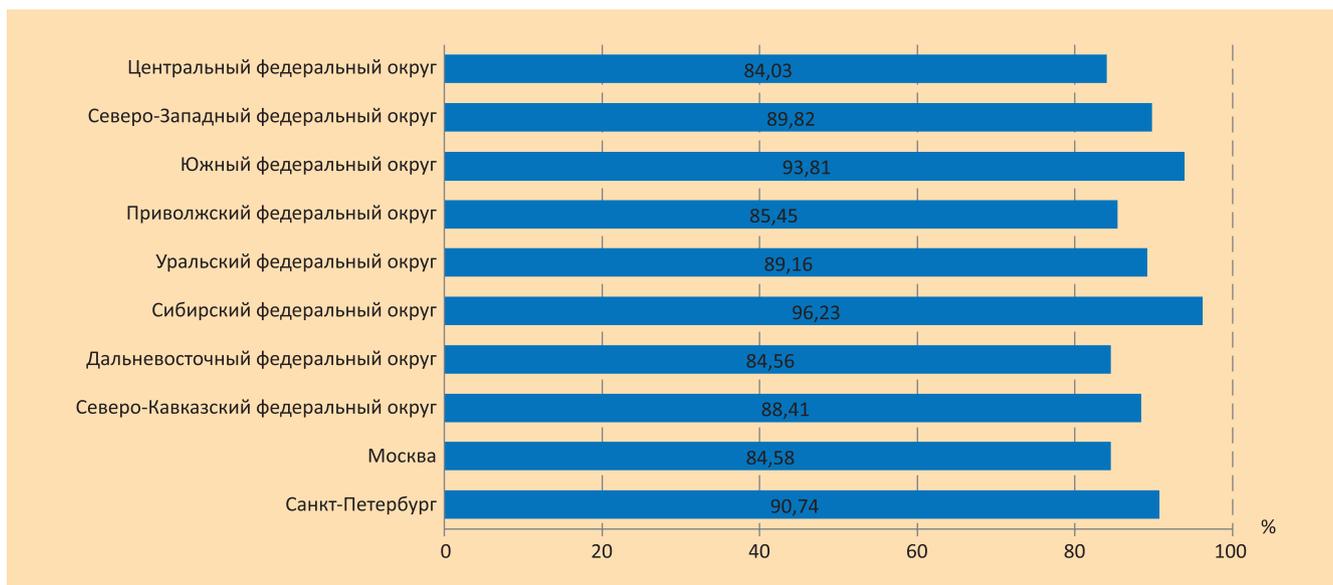


Рис. 68. Применение урсодезоксихолевой кислоты у больных муковисцидозом

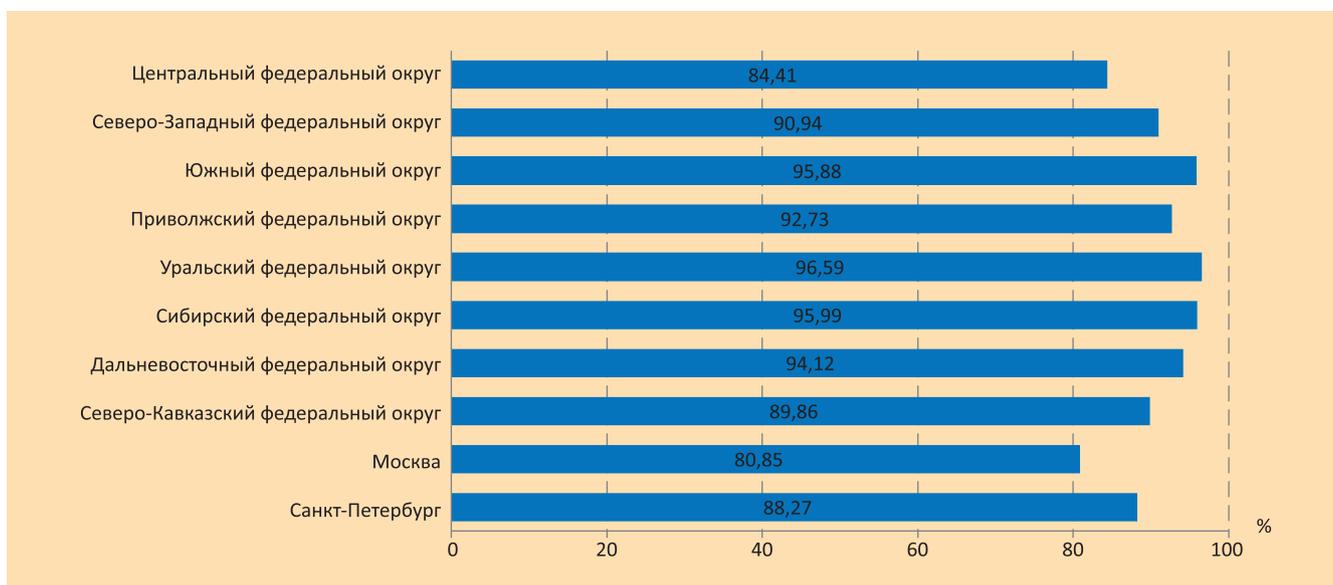


Рис. 69. Применение панкреатических ферментов у больных муковисцидозом

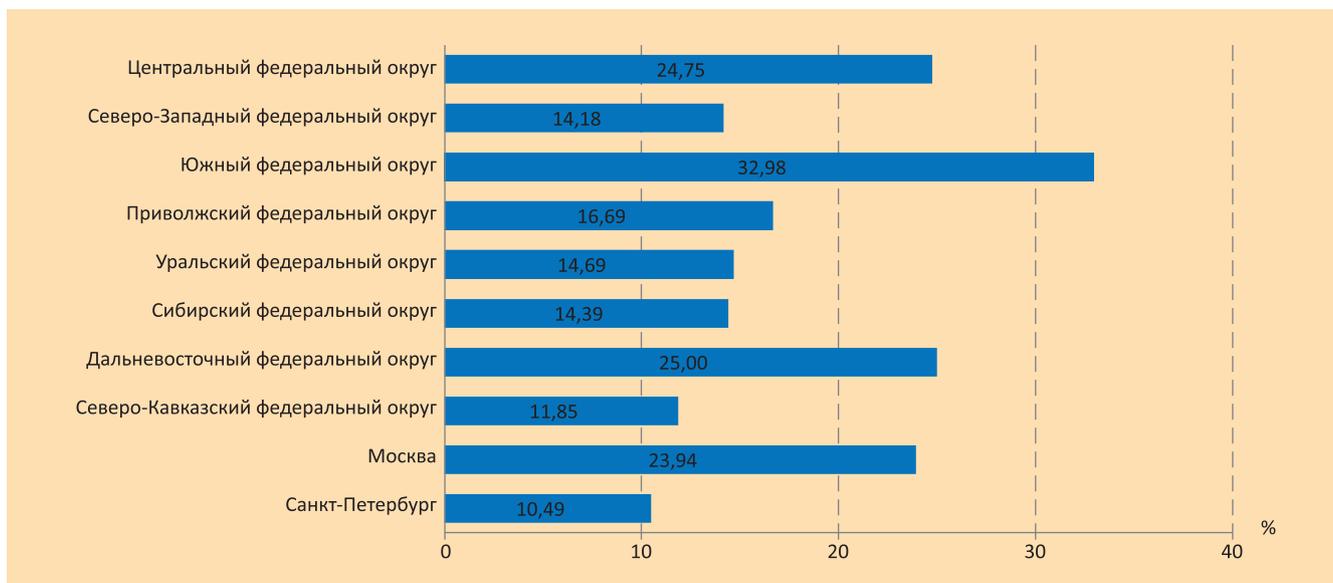


Рис. 70. Применение ингибиторов протонной помпы у больных муковисцидозом

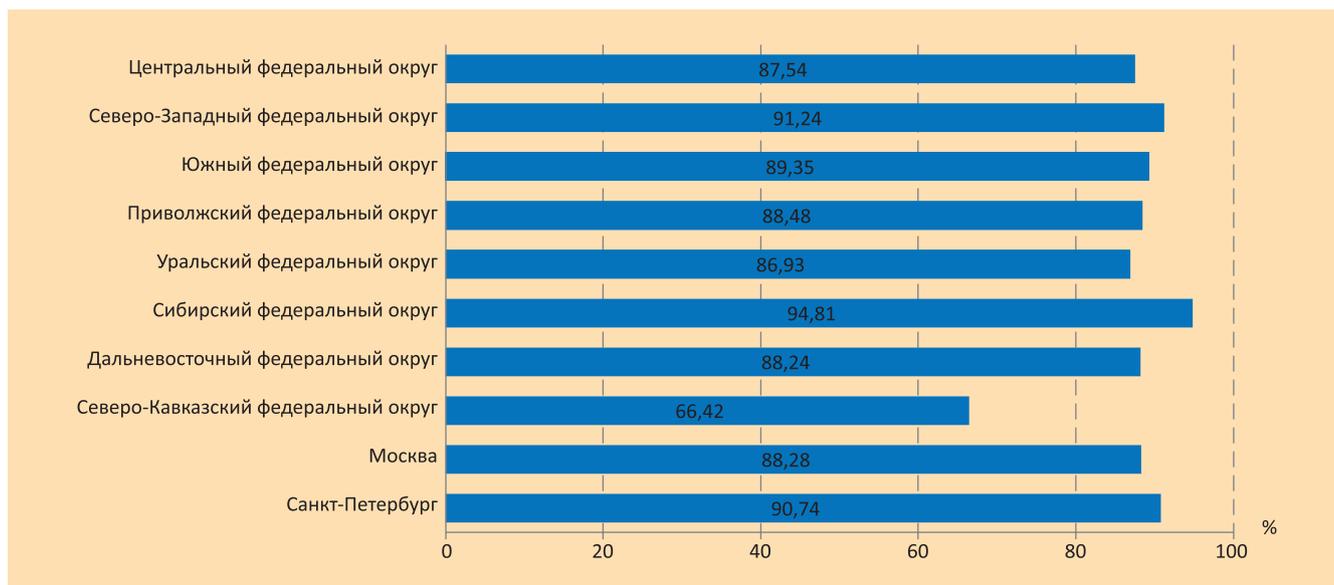


Рис. 71. Применение жирорастворимых витаминов у больных муковисцидозом

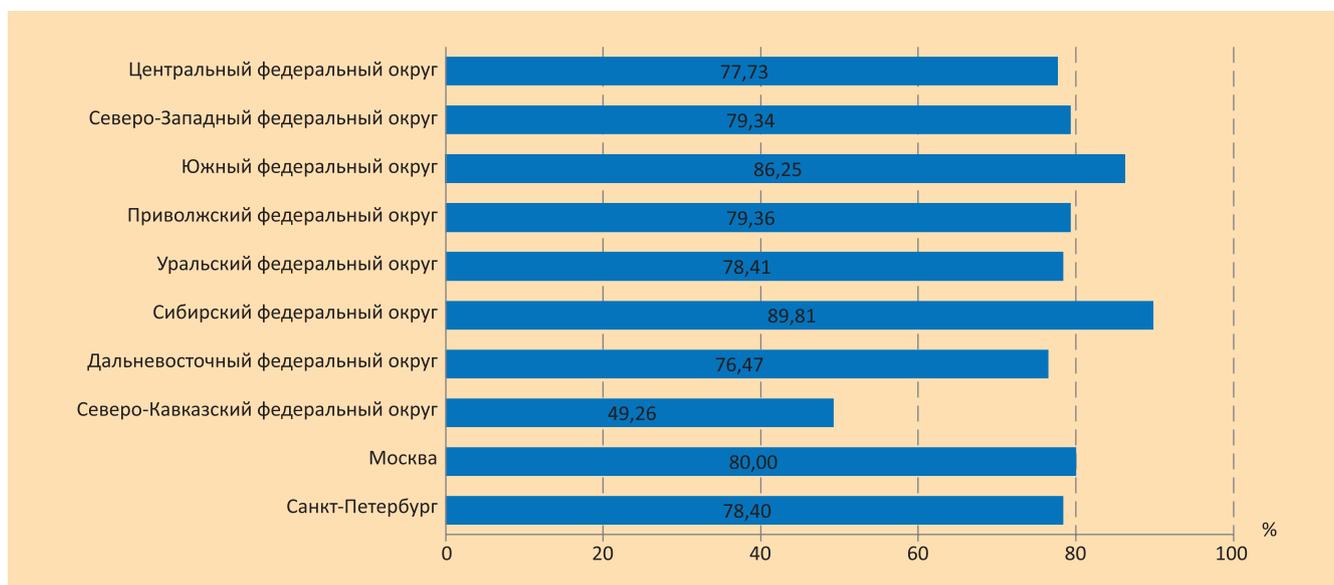


Рис. 72. Применение кинезитерапии больными муковисцидозом

Объем применения дорназы альфа представлен на рис. 66. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 95,8% больных.

Объем применения азитромицина в субингибирующих дозах представлен на рис. 67. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 30,6% больных.

Объем применения урсодезоксихолевой кислоты представлен на рис. 68. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 87,9% больных.

Объем применения панкреатических ферментов представлен на рис. 69. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 90,8% больных.

Объем применения ингибиторов протонной помпы представлен на рис. 70. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 20,3% больных.

Объем применения жирорастворимых витаминов представлен на рис. 71. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 88,3% больных.

Объем применения кинезитерапии представлен на рис. 72. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 79,4% 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 на конец отчетного периода применялся у 15 пациентов (0,48%), из них у 14 взрослых больных (1,76%) и у 1 ребенка (0,04%).

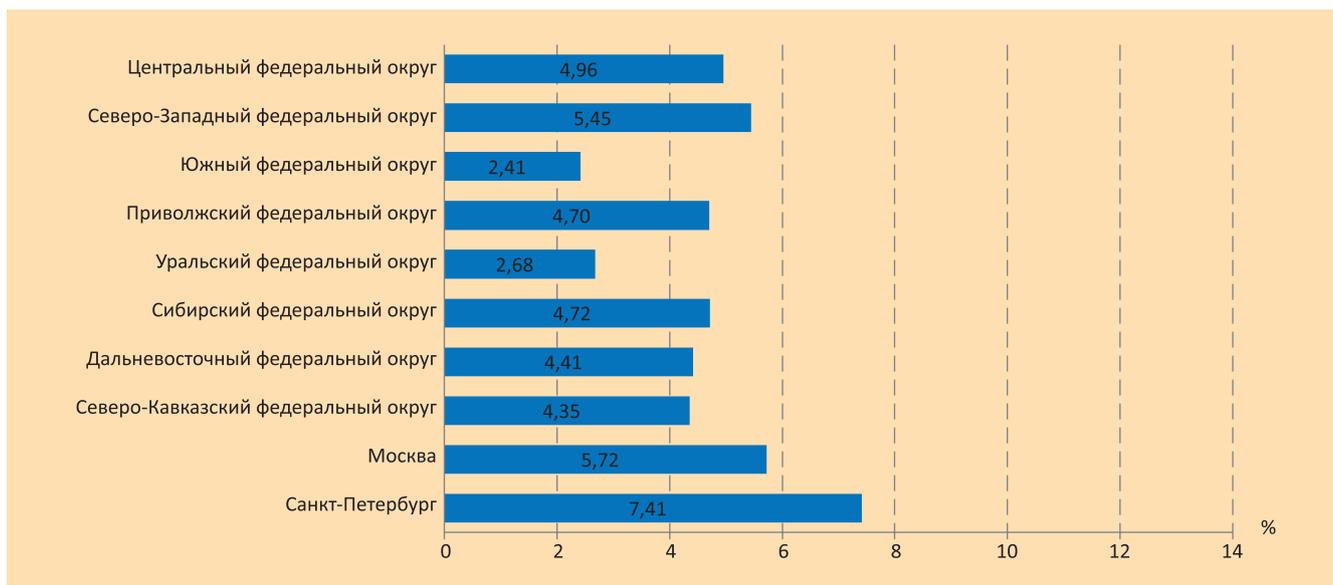


Рис. 73. Применение кислородотерапии у больных муковисцидозом

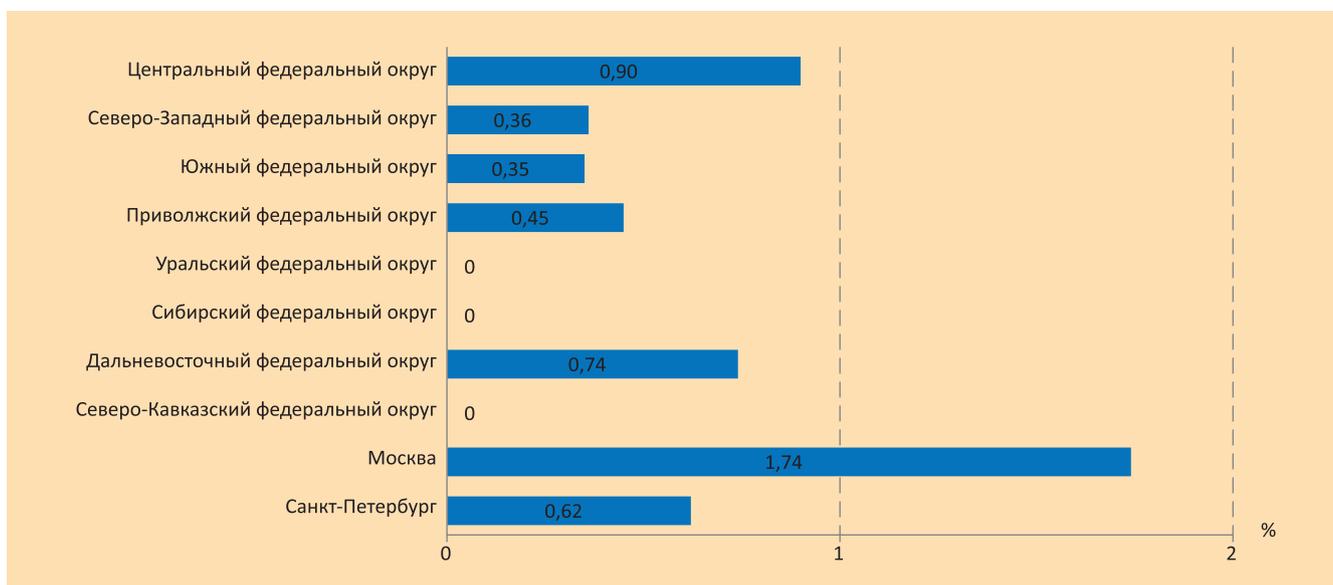


Рис. 74. Применение CFTR модуляторов у больных муковисцидозом

Трансплантация

В 2019 г. семи больным муковисцидозом была проведена двусторонняя трансплантация легких, двоим больным трансплантация печени. Число трансплантаций за 2011–2019 гг. представлено в табл. 32.

Таблица 33
Число трансплантаций легких и печени за 2011–2019 гг.

Трансплантация	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	Всего
Легких	1 (1)	2 (2)	2 (1)	1 (0)	9 (7)	6 (6)	8 (6)	9 (7)	7 (4)	45 (34)
Печени	0	1 (1)	0	0	3 (3)	0	0	4 (3)	2 (2)	11 (10)
Почек	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)

Примечание: в скобках представлено число больных живых после операций на 31.12.2019.

* – одна трансплантация печени была проведена еще в 2009 г.

Выживаемость

В течение 2019 г. умерло 52 больных (26 мужского пола), из них 34 взрослых (17 мужского пола). Причиной смерти 39 из них являлось бронхолегочное поражение.

Средний возраст смерти составил $22,5 \pm 12,2$ года, медиана возраста смерти – 22,4 (13,8) года. Минимальный возраст смерти – 0,13 лет, максимальный в 69,9 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 пятилетней выживаемости за 2015–2019 год.

Медиана выживаемости за 2015–2019 гг. равна 33,8 лет. Доверительный интервал – 30,2–37,4 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 9 лет, а также данные по 81 субъекту федерации, что призвано оценивать текущую ситуацию в стране и в регионах по оказанию медицинской помощи пациентам и ориентировать на поиск эффективных организационных, диагностических, терапевтических и профилактических мероприятий для повышения уровня здоровья, качества и продолжительности жизни людей с муковисцидозом.

Список рекомендуемой литературы

1. Castellani C., Cuppens H., Macek M. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 8: 179–196.
2. Lee T.W.R., Brownlee K.G., Conway S.P. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2003;2(1):29–34.
3. Proesmans M., Balinska-Miskiewicz W., Dupont L. et al. Evaluating the «Leeds criteria» for *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis centre. *Eur. Resp. J.* 2006; 27:937–943.
4. Polgar G., Promadhat V. Pulmonary function testing in children: Techniques and standards. Philadelphia: W.B.Saunders Co; 1971.
5. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40.
6. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2002; 1 (2): 51–75.
7. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018 Mar;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006. Epub 2018 Mar 3.
8. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization; 1995.
9. Stevens D.A., Moss R.B., Kurup V.P. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis – state of art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin. Infect. Dis.* 2003;37 (Suppl.3):S225–S264.
10. Шерман В.Д. Сольтеряющая форма муковисцидоза (синдром псевдо-Барттера). В кн.: Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. (ред.). Муковисцидоз. М.: «Медпрактика-М»; 2014. 363–365.
11. Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям на 1 января 2021 года. Федеральная Служба Государственной Статистики (Росстат). М.; 2020.
12. <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/uk-cf-registry> дата обращения 07.08.2017.

Условные обозначения

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

Партнеры и спонсоры



Общероссийская общественная организация
«Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом»



Российское респираторное общество



The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry



Острова

Благотворительный
фонд



Generium
Pharmaceutical

АО «Генериум»

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);
- BiРАР (режим двухуровневого положительного давления в дыхательных путях).

Обследование

Масса тела, имевшаяся в день лучшего показателя $ОФВ_1$, если не делали ФВД, то последнее значение массы тела в отчетном году.

Рост, имевшийся в день лучшего показателя $ОФВ_1$, если не делали ФВД, то последнее значение роста в отчетном году.

Месяц лучшего показателя $ОФВ_1$ в отчетном году, если не делали ФВД, то дата измерения роста и массы тела.

Число лучшего показателя $ОФВ_1$ в отчетном году, если не делали ФВД, то дата измерения роста и массы тела.

Лучший показатель $ОФВ_1$ в отчетном году (в литрах)

Лучший показатель ФЖЕЛ в отчетном году (в литрах)

Лучший показатель $ОФВ_1$ в отчетном году (в %)

Лучший показатель ФЖЕЛ в отчетном году (в %)

Микробиология

Критерии хронической инфекции отражены в разделе «Микробиология»

Хроническое инфицирование *P.aeruginosa*:

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

Интермиттирующая инфекция *P.aeruginosa*:

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

Хроническая инфекция *S.aureus*

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

Хроническая инфекция *B.ceraciacomplex*

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

Нетуберкулезные микобактерии

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

S.maltophilia в отчетном году

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

Неферментирующая грамотрицательная флора отличная от *Paeruginosa*

- 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:

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

Пневмоторакс, потребовавший дренирования

- да;
- нет;
- не знаю

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

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

Выраженное легочное кровотечение (более 250 мл одномоментно):

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

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

- да;

- нет;
- не знаю

Панкреатический статус

Фекальная эластаза 1:

- < 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 2019 г.

№	Название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Класс	Фенотип	Клиническая значимость по базе CFTR2	n	%
1	F508del	c.1521_1523delCTT	p.(Phe508del)	II	тяжелый	патогенный	3200	53,14
2	CFTRdele2,3	c.54-5940_273+10250del21kb	p.(Ser18Argfs*16)	I	тяжелый	патогенный	372	6,18
3	E92K	c.274G>A	p.(Glu92Lys)	неизвестно	мягкий	патогенный	187	3,11
4	3849+10kbC->T	c.3718-2477C>T	No protein name	V	мягкий	патогенный	138	2,29
5	2143delT	c.2012delT	p.(Leu671*)	I	тяжелый	патогенный	124	2,06
6	2184insA	c.2052_2053insA (c.2052dupA)	p.(Gln685Thrfs*4)	I	тяжелый	патогенный	113	1,88
7	1677delTA	c.1545_1546delTA	p.(Tyr515*)	I	тяжелый	патогенный	106	1,76
8	N1303K	c.3909C>G	p.(Asn1303Lys)	II	тяжелый	патогенный	102	1,69
9	W1282X	c.3846G>A	p.(Trp1282*)	I	тяжелый	патогенный	98	1,63
10	L138ins	c.413_415dupTAC	p.(Leu138dup)	IV	мягкий	патогенный	88	1,46
11	G542X	c.1624G>T	p.(Gly542*)	I	тяжелый	патогенный	86	1,43
12	394delTT	c.262_263delTT	p.(Leu88Ilefs*22)	I	тяжелый	патогенный	51	0,85
13	R334W	c.1000C>T	p.(Arg334Trp)	IV	мягкий	патогенный	46	0,76
14	S466X	c.1397C>G	p.(Ser466*)	I	тяжелый	патогенный	36	0,60
15	W1282R	c.3844T>C	p.(Trp1282Arg)	II	тяжелый*	не описан	34	0,56
16	3821delT	c.3691delT	p.(Ser1231Profs*4)	I	тяжелый	патогенный	29	0,48
17	1367del5	c.1240_1244delCAAAA	p.(Asn415*)	I	тяжелый	не описан	28	0,46
18	S1196X	c.3587C>G	p.(Ser1196*)	I	тяжелый	патогенный	27	0,45
19	2789+5G>A	c.2657+5G>A	No protein name	V	мягкий	патогенный	26	0,43
20	3272-16T>A#	c.3140-16T>A	No protein name	V	мягкий	не описан	20	0,33
21	W1310X	c.3929G>A	p.(Trp1310*)	I	тяжелый	не описан	18	0,3
22	R1066C	c.3196C>T	p.(Arg1066Cys)	II	тяжелый	патогенный	18	0,30
23	3944delGT	c.3816_3817delGT	p.(Ser1273Leufs*28)	I	тяжелый	не описан	18	0,30
24	712-1G->T	c.580-1G>T	No protein name	I	тяжелый	патогенный	14	0,23
25	621+1G->T	c.489+1G>T	No protein name	I	тяжелый	патогенный	12	0,20
26	R553X	c.1657C>T	p.(Arg553*)	I	тяжелый	патогенный	12	0,20
27	L1335P	c.4004T>C	p.(Leu1335Pro)	IV	мягкий	патогенный	11	0,18
28	4015delA	c.3883delA	p.(Ile1295Phefs*33)	I	тяжелый	патогенный	10	0,17
29	R1162X	c.3484C>T	p.(Arg1162*)	I	тяжелый	патогенный	10	0,17
30	R785X	c.2353C>T	p.(Arg785*)	I	тяжелый	патогенный	9	0,15
31	CFTRdup(6b-10)	c.(743+1_744-1)(1584+1_1585-1)dup	No protein name	I	тяжелый	патогенный	9	0,15
32	1898+1G->C	c.1766+1G>C	No protein name	I	тяжелый	патогенный	9	0,15
33	1898+1G->A	c.1766+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	8	0,13
34	S1159F	c.3476C>T	p.(Ser1159Phe)	неизвестно	мягкий	патогенный	8	0,13
35	R347P	c.1040G>C	p.(Arg347Pro)	IV	мягкий	патогенный	8	0,13
36	S945L	c.2834C>T	p.(Ser945Leu)	неизвестно	мягкий	патогенный	7	0,12
37	3849G->A	c.3717G>A	No protein name	неизвестно	мягкий	патогенный	7	0,12
38	G85E	c.254G>A	p.(Gly85Glu)	II	тяжелый	патогенный	7	0,12
39	R117C	c.349C>T	p.(Arg117Cys)	IV	мягкий	патогенный	6	0,1
40	c.1766+2T>C	c.1766+2T>C	No protein name	I	тяжелый	не описан	6	0,1
41	3667ins4	c.3535_3536insTCAA (c.3532_3535dupTCAA)	p.(Thr1179Ilefs*17)	I	тяжелый	патогенный	6	0,1
42	D110H	c.328G>C	p.(Asp110His)	неизвестно	мягкий	патогенный	6	0,1
43	4016insT	c.3889dupT	p.(Ser1297Phefs*5)	I	тяжелый	патогенный	5	0,08
44	R1158X	c.3472C>T	p.(Arg1158*)	I	тяжелый	патогенный	5	0,08

Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год

№	Название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Класс	Фенотип	Клиническая значимость по базе CFTR2	n	%
45	D1152H	c.3454G>C	p.(Asp1152His)	IV	мягкий	различные клинические варианты	5	0,08
46	3659delC	c.3528delC	p.(Lys1177Serfs*15)	I	тяжелый	патогенный	5	0,08
47	2183AA->G	c.2051_2052delAAinsG	p.(Lys684Serfs*38)	I	тяжелый	патогенный	5	0,08
48	A96E	c.287C>A	p.(Ala96Glu)	неизвестно	мягкий	не описан	5	0,08
49	L732X	c.2195T>G	p.(Leu732*)	I	тяжелый	патогенный	5	0,08
50	p.Tyr84X#	c.252T>A	p.(Tyr84*)	I	тяжелый	не описан	4	0,07
51	c.43delC	c.43delC	p.(Leu15Phefs*10)	I	тяжелый	патогенный	4	0,07
52	1248+1G->A	c.1116+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	4	0,07
53	G194R	c.580G>A	p.(Gly194Arg)	неизвестно	неизвестно	патогенный	4	0,07
54	4382delA	c.4251delA	p.(Glu1418Argfs*14)	VI	мягкий	патогенный	4	0,07
55	1717-1G->A	c.1585-1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	4	0,07
56	R117H	c.350G>A	p.(Arg117His)	IV	мягкий	различные клинические варианты	4	0,07
57	L467F	c.1399C>T	p.(Leu467Phe)	неизвестно	неизвестно	не описан	4	0,07
58	R1070Q	c.3209G>A	p.(Arg1070Gln)	IV	мягкий	различные клинические варианты	3	0,05
59	R792X	c.2374C>T	p.(Arg792*)	I	тяжелый	патогенный	3	0,05
60	Q98R	c.293A>G	p.(Gln98Arg)	неизвестно	мягкий	патогенный	3	0,05
61	574delA	c.442delA	p.(Ile148Leufs*5)	I	тяжелый	патогенный	3	0,05
62	p.Pro205Thr	c.613C>A	p.(Pro205Thr)	неизвестно	мягкий	не описан	3	0,05
63	185+1G->T	c.53+1G>T	No protein name	I	тяжелый	патогенный	3	0,05
64	T1036N	c.3107C>A	p.(Thr1036Asn)	неизвестно	мягкий	патогенный	3	0,05
65	604insA	c.472dupA	p.(Ser158Lysfs*5)	I	тяжелый	не описан	3	0,05
66	R75X	c.223C>T	p.(Arg75*)	I	тяжелый	патогенный	3	0,05
67	S1159P	c.3475T>C	p.(Ser1159Pro)	неизвестно	мягкий	патогенный	3	0,05
68	D579Y	c.1735G>T	p.(Asp579Tyr)	неизвестно	тяжелый	не описан	3	0,05
69	E403D	c.1209G>C	p.(Glu403Asp)	неизвестно	тяжелый	не описан	3	0,05
70	K710X	c.2128A>T	p.(Lys710*)	I	тяжелый	патогенный	3	0,05
71	Q39X	c.115C>T	p.(Gln39*)	I	тяжелый	патогенный	3	0,05
72	p.Leu581X#	c.1742T>G	p.(Leu581*)	I	тяжелый	не описан	3	0,05
73	E217G	c.650A>G	p.(Glu217Gly)	неизвестно	неизвестно	не описан	3	0,05
74	1259insA	c.1127_1128insA	p.(Gln378Alafs*4)	I	тяжелый	патогенный	3	0,05
75	3272-26A->G	c.3140-26A>G	No protein name	V	мягкий	патогенный	2	0,03
76	2721del11	c.2589_2599delAATTTGGTGCT	p.(Ile864Serfs*28)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03
77	1811+1,6kba->G	c.1679+1634A>G	No protein name	V	мягкий	не описан	2	0,03
78	c.1329_1350delTATTAATTTCAAGATAGAAAGA	c.1329_1350delTATTAATTCAAGATAGAAAGA	p.(Asp443Glufs*19)	I	тяжелый	не описан	2	0,03
79	E831X	c.2491G>T	p.(Glu831*)	I	мягкий	патогенный	2	0,03
80	G551D	c.1652G>A	p.(Gly551Asp)	III	тяжелый	патогенный	2	0,03
81	3130delA	c.2998delA	p.(Ile1000Leufs*2)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03
82	c.1219delG	c.1219delG	p.(Glu407Asnfs*35)	I	тяжелый	не описан	2	0,03
83	Q493R	c.1478A>G	p.(Gln493Arg)	неизвестно	неизвестно	не описан	2	0,03
84	Y362X	c.1086T>A	p.(Tyr362*)	I	тяжелый	не описан	2	0,03
85	p.Asp993Ala#	c.2978A>C	p.(Asp993Ala)	неизвестно	мягкий	не описан	2	0,03
86	CFTRdele2-8(2-7*)	c.(53+1_54-1)(1116+1_1117-1)del	No protein name	I	тяжелый	не описан	2	0,03
87	Y569H	c.1705T>C	p.(Tyr569His)	неизвестно	мягкий	не описан	2	0,03
88	G178R	c.532G>A	p.(Gly178Arg)	III	тяжелый	патогенный	2	0,03
89	2043delG	c.1911delG	p.(Gln637Hisfs*26)	I	тяжелый	не описан	2	0,03
90	4374+1G->A	c.4242+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	2	0,03
91	p.Trp361X	c.1083G>A	p.(Trp361*)	I	тяжелый	не описан	2	0,03
92	681delC	c.550delC	p.(Leu184Phefs*5)	I	тяжелый	не описан	2	0,03

Приложения

№	Название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Класс	Фенотип	Клиническая значимость по базе CFTR2	n	%
93	K598ins#	c.1795_1796insAAA	p.(Lys598dup)	неизвестно	тяжелый	не описан	2	0,03
94	G1047S #	c.3139G>A	p.(Gly1047Ser)	неизвестно	неизвестно	не описан	2	0,03
95	W79X	c.236G>A	p.(Trp79*)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03
96	2184delA	c.2052delA	p.(Lys684Asnfs*38)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03
97	CFTRdele4-11(4-10*)	c.(273+1_274-1)_ (1679+1_1680-1)del	No protein name	I	тяжелый	патогенный	2	0,03
98	c.3325delA#	c.3325delA	p.(Ile1109Serfs*12)	I	тяжелый	не описан	2	0,03
99	CFTRdup7-8 (6b,7*)	c.(743+1_744-1)_ (1116+1_1117-1)dup	No protein name	I	тяжелый	патогенный	2	0,03
100	1716+1G->A	c.1584+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	2	0,03
101	A141D	c.422C>A	p.(Ala141Asp)	неизвестно	мягкий	патогенный	2	0,03
102	CFTRdele1-11 (1-10*)	c.(?-1)_(1584+1_1585-1) del	No protein name	I	тяжелый	патогенный	2	0,03
103	c.174_177delTAGA	c.174_177delTAGA	p.(Asp58Glufs*32)	неизвестно	тяжелый	патогенный	2	0,03
104	3120+1G->A	c.2988+1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	2	0,03
105	P205S	c.613C>T	p.(Pro205Ser)	неизвестно	мягкий	патогенный	2	0,03
106	Y1092X	c.3276C>A	p.(Tyr1092*)	I	тяжелый	патогенный	2	0,03
107	p.Gly509Val#	c.1526G>T	p.(Gly509Val)	неизвестно	неизвестно	не описан	2	0,03
108	c.869+2T>G	c.869+2T>G	No protein name	I	тяжелый	не описан	2	0,03
109	5T;TG12	c.[1210-12[5];1210-34TG[12]]	No protein name	V	мягкий	различные клинические варианты	1	0,02
110	1078delT	c.948delT	p.(Phe316Leufs*12)	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
111	1525-1G->A	c.1393-1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
112	296+1G->T	c.164+1G>T	No protein name	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
113	4022insT	c.3890_3891insT	p.(Gly1298Trpfs*4)	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
114	c.1679+2T>C	c.1679+2T>C	No protein name	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,02
115	c.3983T>A#	c.3983T>A	p.(Ile1328Lys)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,02
116	p.Lys1468Asn	c.4404A>C	p.(Lys1468Asn)	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,02
117	E1104X	c.3310G>T	p.(Glu1104*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
118	F1286S	c.3857T>C	p.(Phe1205Ser)	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,02
119	G1249E	c.3746G>A	p.(Gly1249Glu)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,02
120	K598X	c.1792A>T	p.(Lys598*)	I	тяжелый	не описан	1	0,02
121	L1093P	c.3278T>C	p.(Leu1093Pro)	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,02
122	p.Glu92Ala#	c.275A>C	p.(Glu92Ala)	неизвестно	тяжелый	патогенный	1	0,02
123	R1102X	c.3304A>T	p.(Arg1102*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
124	R851X	c.2551C>T	p.(Arg851*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
125	W57G	c.169T>G	p.(Trp57Gly)	неизвестно	тяжелый	патогенный	1	0,02
126	W882X	c.2645G>A	p.(Trp882*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
127	4095+1G->T	c.3963+1G>T	No protein name	I	тяжелый	не описан	1	0,02
128	663delT	c.531delT	p.(Ile177Metfs*12)	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
129	p.Asn505His	c.1513A>C	p.(Asn505His)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,02
130	c.3229_3230delICT	c.3229_3230delICT	p.(Leu1077Valfs*78)	I	тяжелый	не описан	1	0,02
131	p.Phe1078Ile	c.3232T>A	p.(Phe1078Ile)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,02
132	c.3874-2A>G	c.3874-2A>G	No protein name	I	тяжелый	не описан	1	0,02
133	CFTRdele12,13del16	c.(1679-1_1680+1)_ (2490+1_2491-1) del((2908+1_2989-1)del]	No protein name	I	тяжелый	не описан	1	0,02
134	CFTRdele19-22(17a-19)	c.(2988+1_2989-1)_ (3717+1_3718+1)del	No protein name	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
135	D572N	c.1714G>A	p.(Asp572Asn)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,02
136	G461E	c.1382G>A	p.(Gly461Glu)	неизвестно	мягкий	патогенный	1	0,02
137	G480S	c.1438G>A	p.(Gly480Ser)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,02
138	Q359K/T360K	c.[1075C>A;1079C>A]	p.[Gln359Lys;Thr360Lys]	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,02
139	S1255P	c.3763T>C	p.(Ser1255Pro)	III	тяжелый	патогенный	1	0,02

Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год

№	Название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Класс	Фенотип	Клиническая значимость по базе CFTR2	n	%
140	Y569D	c.1705T>G	p.(Tyr569Asp)	III	тяжелый	патогенный	1	0,02
141	c.3815_3816insTTG	c.3815_3816insTTG	p.(Val1272-Ser1273insTrp)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,02
142	c.1708_1712delTTATT	c.1708_1712delTTATT	p.(Leu570Argfs*17)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,02
143	c.353delC	c.353delC	p.(Ser118Leufs*6)	I	тяжелый	не описан	1	0,02
144	c.3927_3938delGTGGAGTGATCA	c.3927_3938delGTGGAGTGATCA	p.(Trp1310_Gln1313del)	I	тяжелый	не описан	1	0,02
145	E92X	c.274G>T	p.(Glu92*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
146	c.2619+1G>A	c.2619+1G>A	No protein name	I	тяжелый	не описан	1	0,02
147	3791delC	c.3659delC	p.(Thr1220Lysfs*8)	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
148	4040delA	c.3908delA	p.(Asn1303Thrfs*25)	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
149	5T	c.1210-12[5]	No protein name	V	мягкий	различные клинические варианты	1	0,02
150	p.Glu402X	c.1204G>T	p.(Glu402*)	I	тяжелый	не описан	1	0,02
151	V392G	c.1175T>G	p.(Val392Gly)	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,02
152	1660delG	c.1528delG	p.(Val510Phefs*17)	I	тяжелый	не описан	1	0,0
153	4428insGA	c.4296_4297insGA (c.4300_4301dupGA)	p.(Ser1435Glyfs*14)	I	мягкий*	патогенный	1	0,02
154	p.Trp277X#	c.831G>A	p.(Trp277*)	I	тяжелый	не описан	1	0,02
155	c.527delG	c.527delG	p.(Ser176Thrfs*25)	I	тяжелый	не описан	1	0,02
156	CFTRdele2(2*)	c.(53+1_54-1)_(164+1_165-1)del	No protein name	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
157	541del4	c.409_412delCTCC	p.(Leu137Tyrfs*15)	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
158	c.583delC	c.583delC	p.(Ala196Hisfs*19)	I	тяжелый	не описан	1	0,02
159	c.1585-9412A>G	c.1585-9412A>G	No protein name	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,02
160	711+3A->G	c.579+3A>G	No protein name	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,02
161	C590Y	c.1769G>A	p.(Cys590Tyr)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,02
162	Y1032C	c.3095A>G	p.(Tyr1032Cys)	неизвестно	мягкий	различные клинические варианты	1	0,02
163	Y569C	c.1706A>G	p.(Tyr569Cys)	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,02
164	Q1291R	c.3872A>G	p.(Gln1291Arg)	неизвестно	неизвестно	различные клинические варианты	1	0,02
165	c.743+2T>A	c.743+2T>A	No protein name	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,02
166	CFTRdele8(7*)	c.(868+1_870-1)_(1116+1_1117-1)del	No protein name	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
167	p.Pro988Arg	c.2963C>G	p.(Pro988Arg)	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,02
168	Q290X	c.868C>T	p.(Gln290*)	I	тяжелый	не описан	1	0,02
169	R1066H	c.3197G>A	p.(Arg1066His)	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,02
170	W19G	c.55T>G	p.(Trp19Gly)	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,02
171	W277R	c.829T>A	p.(Trp277Arg)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,02
172	W401X	c.1202G>A or c.1203G>A*	p.(Trp401*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
173	2185insC	c.2053_2054insC* (c.2045_2046insA)	p.(Gln685Profs*84)	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
174	c.2493delG	c.2493delG	p.(Glu831Aspfs*13)	I	тяжелый	не описан	1	0,02
175	p.Glu1433Gly	c.4298A>G	p.Glu1433Gly	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,02
176	CFTRdel4-8(4-7*);del10-11(9-10*)	c.(273-1_274+1)_(869+1_870-1)del(1209-1_1210+1)_(1392+1_1393+1)del	No protein name	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
177	G27X	c.79G>T	p.(Gly27*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
178	R153I	c.458G>T	p.(Arg153Ile)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,02
179	G970D	c.2909G>A	p.(Gly970Asp)	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,02
180	c.1608delA	c.1608delA	p.(Asp537Thrfs*3)	I	тяжелый	не описан	1	0,02
181	Q1412X	c.4234C>T	p.(Gln1412*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
182	2114delT	c.1982delT	p.(Ile661Thrfs*2)	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
183	2790-2A->G	c.2658-2A>G	No protein name	V	неизвестно	не описан	1	0,02

Приложения

№	Название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Класс	Фенотип	Клиническая значимость по базе CFTR2	n	%
184	3272-11A->G	c.3140-11A>G	No protein name	V	мягкий	не описан	1	0,02
185	4005+1G>T	c.3873+1G>T	No protein name	I	тяжелый	не описан	1	0,02
186	406-1G->A	c.274-1G>A	No protein name	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
187	624delT	c.494delT	p.(Leu165*)	I	тяжелый	не описан	1	0,02
188	A455E	c.1364C>A	p.(Ala455Glu)	V	мягкий	патогенный	1	0,02
189	p.Gln378X	c.1132C>T	p.(Gln378*)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,02
190	c.1262delC	c.1262delC	p.(Thr421Ilefs*21)	I	тяжелый	не описан	1	0,02
191	c.1680-1G>C	c.1680-1G>C	No protein name	I	тяжелый	не описан	1	0,02
192	p.Leu812X#	c.2435T>A	p.(Leu812*)	I	тяжелый	не описан	1	0,02
193	c.264_268delATATT	c.264_268delATATT	p.(Leu88Phefs*21)	I	тяжелый	не описан	1	0,02
194	p.Gln1038X	c.3112C>T	p.(Gln1038*)	I	тяжелый	не описан	1	0,02
195	3271+1G>T	c.3139+1G>T	No protein name	I	тяжелый	не описан	1	0,02
196	c.3380_3383delGAAG	c.3380_3383delGAAG	p.(Gly1127Glufs*6)	I	тяжелый	не описан	1	0,02
197	c.3873+4485A>T	c.3873+4485A>T	No protein name	неизвестно	мягкий	не описан	1	0,02
198	c.3893delG	c.3893delG	p.(Gly1298Glufs*30)	I	тяжелый	не описан	1	0,02
199	c.71_72delTGinsA	c.71_72delinsA	p.(Leu24*)	I	тяжелый	не описан	1	0,02
200	CFTRdele18-20(16-17в*)	c.(2908+1_2909-1)(3367+1_3368+1)del	No protein name	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
201	D806G	c.2417A>G	p.(Asp806Gly)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,02
202	G509D	c.1526G>A	p.(Gly509Asp)	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,02
203	G314R	c.940G>C	p.(Gly314Arg)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,02
204	c.4094delA	c.4094delA	p.(Lys1365Argfs*15)	неизвестно	неизвестно	патогенный	1	0,02
205	S1455X	c.4364C>G	p.(Ser1455*)	неизвестно	неизвестно	различные клинические варианты	1	0,02
206	5T;TG13	c.1210-33_1210-6GT[13]T[4]	No protein name	V	мягкий	различные клинические варианты	1	0,02
207	Q1476X	c.4426C>T	p.(Gln1476*)	неизвестно	мягкий	различные клинические варианты	1	0,02
208	S549N	c.1646G>A	p.(Ser549Asn)	III	тяжелый	патогенный	1	0,02
209	T604I	c.1811C>T	p.(Thr604Ile)	неизвестно	тяжелый	не описан	1	0,02
210	W1063X	c.3189G>A	p.(Trp1063*)	I	тяжелый	не описан	1	0,02
211	W496X	c.1487G>A	p.(Trp496*)	I	тяжелый	патогенный	1	0,02
212	-461A->G	c.-593A>G	No protein name	неизвестно	неизвестно	не описан	1	0,02

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

ISBN 978-5-98803-445-2



Подписано в печать 08.06.2021 года.
Формат 60х90/8. Гарнитура Newton. Печать офсетная.
Бумага мелованная. Печ. л. 8,5. Тираж 100 экз.
Заказ 3242.

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