

Медикаментозное лечение муковисцидоза в России: анализ данных национального Регистра (2014)

С.А.Красовский¹⁻³, Е.Л.Амелина¹, Е.И.Кондратьева³, А.Ю.Воронкова³, А.В.Черняк¹, Ю.В.Горина⁴, М.В.Усачева¹, Н.П.Ревель-Муроз⁵, Н.И.Романенко⁶, М.Г.Рыбалкина⁷, Т.И.Сафонова⁸, Н.А.Сацук⁹, Д.Ф.Сергиенко¹⁰, В.Н.Сероклинов¹¹, Т.В.Симанова¹², О.И.Симонова⁴, М.А.Скачкова⁶, В.В.Смирнова¹³, И.И.Смирнова¹⁴, О.И.Стародубцева¹⁵, Т.В.Сташкевич¹⁶, Т.А.Степаненко¹⁷, И.А.Баранова¹⁸, А.Ю.Томилова¹⁹, Т.А.Филимонова²⁰, Т.А.Филиппова¹⁷, В.В.Чукунов²⁰, Л.А.Шабалова³, О.И.Голубцова²¹, В.В.Шадрин²², О.Г.Зоненко¹⁸, А.А.Шевлякова⁸, В.Д.Шерман³, Н.А.Карчевская¹, Ж.К.Науменко¹, И.Н.Бутюгина², О.Ю.Грачева², М.С.Кеворкова¹⁸, В.Б.Яковлева²³, Н.Ю.Каширская³

- 1 – ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;
- 2 – ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32;
- 3 – ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;
- 4 – ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1;
- 5 – ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»: 454076, Челябинск, ул. Воровского, 70;
- 6 – ГБУЗ НО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»: 630007, Новосибирск, Красный проспект, 3;
- 7 – ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России: 460000, Оренбург, ул. Советская, 6;
- 8 – БУЗ Омской области «Областная детская клиническая больница»: 644001, Омск, ул. Куйбышева, 77;
- 9 – БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Нижнеартмовская окружная клиническая детская больница»: 628609, Ханты-Мансийский автономный округ, Нижнеартмовск, ул. Северная, 30;
- 10 – ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России: 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121;
- 11 – ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России: 656060, Барнаул, пр. Ленина, 40;
- 12 – БУЗ Удмуртской Республики «Республиканская детская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики»: 426009, Республика Удмуртия, Ижевск, ул. Ленина, 79;
- 13 – ГБУ Рязанской области «Областная детская клиническая больница имени Н.В.Дмитриевой»: 390039, Рязань, ул. Интернациональная, 1з;
- 14 – ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАН: 634050, Томск, Московский тракт, 3;
- 15 – БУЗ Удмуртской Республики «Первая республиканская клиническая больница» Минздрава Удмуртской Республики: 426039, Республика Удмуртия, Ижевск, Воткинское шоссе, 57;
- 16 – БУЗ «Брянская областная детская больница»: 241033, Брянск, пр. Станке Димитрова, 100;
- 17 – Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»: 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5;
- 18 – ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 19 – ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница Федерального медико-биологического агентства»: 115409, Москва, ул. Москворечье, 20;
- 20 – ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого»: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;
- 21 – БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашии: 428020, Республика Чувашия, Чебоксары, ул. Гладкова, 27;
- 22 – ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А.Вагнера» Минздрава России: 614066, Пермь, ул. Баумана, 22;
- 23 – ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница имени В.Д.Середавина»: 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159

Резюме

Муковисцидоз (МВ) – тяжелое мультисистемное заболевание, требующее комплексного медикаментозного и немедикаментозного лечения. Особенности лекарственной терапии разнородных по числу и возрасту групп больных МВ, проживающих в разных регионах России, посвящено ограниченное число работ, однако общий анализ данных большой группы пациентов в рамках единого регистра ранее не проводился. **Цель.** Выявление особенностей медикаментозной терапии больных МВ в России по данным национального Регистра (2014). **Материалы и методы.** Использованы сведения о пациентах ($n = 2\ 131; 2\ 092$ живых и 39 умерших) из 74 регионов России, состоящих в национальном Регистре больных муковисцидозом (2014). Медиана возраста пациентов составила 10,2 (15,2) года, доля взрослых (не моложе 18 лет) – 29,2 %. Проанализирована частота назначения лекарственной терапии бронходилататорами, ингаляционными (иГКС) и системными (сГКС) глюкокортикостероидами (ГКС), дорназой альфа, гипертоническим раствором натрия хлорида, макролидами, системными и ингаляционными антибактериальными препаратами (АБП), панкреатическими ферментами, урсодезоксихолевой кислотой (УДХК), жирорастворимыми витаминами. **Результаты.** Частота применения медикаментозной терапии по России распределена следующим образом: бронходилататоры – 65,9 %; иГКС – 21,7 %; сГКС – 5,5 %; макролиды – 32,4 %; дорназа альфа – 92,8 %; гипертонический раствор натрия хлорида – 45,9 %; внутривенные АБП – 62,3 %; пероральные АБП – 73,3 %; ингаляционные АБП – 41,3 %; панкреатические ферменты – 93,3 %; УДХК – 91,4 %; жирорастворимые витамины – 88,3 %. Отмечено, что взрослым больным наиболее часто назначаются бронхолитические препараты, АБП и ГКС; реже применяются панкреатические ферменты и УДХК. **Заключение.** Среди особенностей терапии российских больных по сравнению со странами Западной Европы можно выделить высокую долю назначения панкреатических ферментов, УДХК, дорназы альфа, гипертонического раствора и внутривенных АБП. По сравнению с США чаще назначаются панкреатические ферменты, реже – бронходилататоры, гипертонический раствор натрия хлорида и ингаляционные АБП. **Ключевые слова:** муковисцидоз, регистр, лечение, терапия, дорназа альфа, гипертонический раствор натрия хлорида, бронходилататоры, глюкокортикостероиды, муколитические препараты, антибактериальные препараты, панкреатические ферменты, урсодезоксихолевая кислота, Россия.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-539-555

Drug treatment of cystic fibrosis patients in Russian Federation according to the National Register, 2014

S.A.Krasovskiy¹⁻³, E.L.Amelina¹, E.I.Kondrat'eva³, A.Yu.Voronkova³, A.V.Chernyak¹, Yu.V.Gorinova⁴, M.V.Usacheva¹, N.P.Revel'-Muroz⁵, N.I.Romanenko⁶, M.G.Rybalkina⁷, T.I.Safonova⁸, N.A.Satsuk⁹, D.F.Sergienko¹⁰, V.N.Seroklinov¹¹, T.V.Simanova¹², O.I.Simonova⁴, M.A.Skachkova⁶, V.V.Smirnova¹³, I.I.Smirnova¹⁴, O.I.Starodubtseva¹⁵, T.V.Stashkevich¹⁶, T.A.Stepanenko¹⁷, I.A.Baranova¹⁸, A.Yu.Tomilova¹⁹, T.A.Filimonova¹³, T.A.Filippova¹⁷, V.V.Chikunov²⁰, L.A.Shabalova³, O.I.Golubtsova²¹, V.V.Shadrina²², O.G.Zonenko¹⁸, A.A.Shevlyakova⁸, V.D.Sherman³, N.A.Karchevskaya¹, Zh.K.Naumenko¹, I.N.Butyugina², O.Yu.Gracheva², M.S.Kevorkova¹⁸, V.B.Yakovleva²³, N.Yu.Kashirskaya³

- 1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia;
- 2 – D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department: 32, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia;
- 3 – Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science: 1, Moskvorech'e str., Moscow, 1115478, Russia;
- 4 – Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia: 2, build.1, Lomonosovskiy av., Moscow, 119991, Russia;
- 5 – Chelyabinsk Regional Clinical Hospital: 70, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454076, Russia;
- 6 – Novosibirsk City Pediatric Emergency Clinical Hospital: 3, Krasnyy av., Novosibirsk, 630007, Russia;
- 7 – Orenburg State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: 6, Sovetskaya str., Orenburg, 460000, Russia;
- 8 – Omsk Regional Pediatric Clinical Hospital: 77, Kuybysheva str., Omsk, 644001, Russia;
- 9 – Nizhneartovsk District Pediatric Clinical Hospital, Khanty Mansiysk – Yugra autonomous district: 30, Severnaya str., Nizhneartovsk, 628609, Russia;
- 10 – Astrakhan' State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: 121, Bakinskaya str., Astrakhan', 414000, Russia;
- 11 – Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 75, Lenina av., Barnaul, 656060, Russia;
- 12 – Udmurtia Republic Pediatric Clinical Hospital, Healthcare Ministry of the Udmurtia Republic: 79, Lenina str., Izhevsk, 426009, Udmurtia Republic;
- 13 – N.V.Dmitrieva Ryazan' Regional Pediatric Clinical Hospital: 1z, Internatsional'naya str., Ryazan', 390039, Russia;
- 14 – Federal Research Institute of Medical Genetics, Siberian Department of Russian Academy of Medical Science: 3, Moskovskiy trakt, Tomsk, 634050, Russia;
- 15 – The First Republic Clinical Hospital, Healthcare Ministry of the Udmurtia Republic: 57, Votkinskoe av., Izhevsk, 426039, Udmurtia Republic;
- 16 – Bryansk Regional Pediatric Hospital: 100, Stanke Dimitrova av., Bryansk, 241033, Russia;
- 17 – Saint-Petersburg City Multi-Profile Hospital No.2: 5, Uchebnyy side street, Saint-Petersburg, 194354, Russia;
- 18 – N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia;
- 19 – Federal Central Pediatric Clinical Hospital of Federal Medical and Biological Agency of Russia: 20, Moskvorech'e str., Moscow, 1115409, Russia;
- 20 – V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia;
- 21 – Chuvash Republic Pediatric Clinical Hospital, Chuvash Healthcare Ministry: 27, Gladkova str., Cheboksary, 428020, Republic of Chuvash;
- 22 – E.A.Vagner Perm State Medical Academy Healthcare Ministry of Russia: 22, Baumana str., Perm', 614066, Russia;
- 23 – V.D.Seredavin Samara State Regional Clinical Hospital: 159, Tashkentskaya str., Samara, 443095, Russia

Summary

The aim of this study was to analyze drug therapy of patients with cystic fibrosis (CF) in Russia. *Methods.* Findings of the Russian National Register of CF patients, 2014, were used in this study. The 2014 Register included data for 2,131 patients (2,092 alive and 39 died) from 74 regions of Russia. The median age was 10.2 (15.2) years, 29.2% of patients were aged 18 years and older. We analyzed administration of bronchodilators, inhaled corticosteroids (ICS), systemic steroids, dornase alfa, hypertonic saline solution, macrolides, systemic and inhaled antibiotics, pancreatic enzymes, ursodeoxycholic acid, and fat-soluble vitamins. *Results.* Drug administration rates were as follows: bronchodilators, 65.9%; ICS, 21.7%; systemic steroids, 5.5%; macrolides, 32.4%; dornase-alfa, 92.8%; hypertonic saline solution, 45.9%; intravenous antibiotics, 62.3%; oral antibiotics, 73.3%; inhaled antibiotics, 41.3%; pancreatic enzymes, 93.3%; ursodeoxycholic acid, 91.4%; and fat-soluble vitamins, 88.3%. *Conclusion.* Compared to treatment of CF patients in the Western Europe, there is higher rate of administration of pancreatic enzymes, ursodeoxycholic acid, dornase alfa, hypertonic saline solution and intravenous antibiotics in Russia. Compared to treatment strategy in USA, there is higher rate of administration of pancreatic enzymes and lower rate of administration of bronchodilators, hypertonic saline solution and inhaled antibiotics in Russia. **Key words:** cystic fibrosis, register, treatment, therapy, dornase alfa, hypertonic saline solution, bronchodilators, corticosteroids, mucolytic agents, antibacterial drugs, pancreatic enzymes, ursodeoxycholic acid, Russia.

Муковисцидоз (МВ) – тяжелое наследственное полиорганное заболевание, обусловленное системной дисфункцией экзокринных желез. Продemonстрировано постоянное улучшение выживаемости у больных МВ – от почти тотальной смертности на первом году жизни при его описании в 1938 г. до 40-летнего возраста в настоящее время. Эти успехи обусловле-

ны внедрением многокомпонентной медикаментозной и немедикаментозной терапии и накоплением опыта в специализированных центрах МВ [1]. Однако несмотря на значительное улучшение прогноза, средняя продолжительность жизни больных МВ примерно в 2 раза ниже общепопуляционных показателей. При этом требуется дальнейший поиск

путей улучшения выживаемости, и в ближайшем будущем — это, безусловно, внедрение принципиально новых лекарственных средств, воздействующих на этиологию и патогенез заболевания, но в настоящее время не теряет актуальности также совершенствование и оптимизация уже существующих лечебных мероприятий.

Необходимость создания регистров больных МВ определены тяжестью течения МВ, низкой продолжительностью жизни, разнообразием осложнений и значительным объемом терапевтических вмешательств при данной нозологии. Медицинский регистр — это систематизация информации и ее анализ, конечной целью которой должна стать разработка стратегии ведения и оптимизация контроля над течением заболевания [2].

Национальные регистры больных МВ действуют во всех развитых странах, а общая информация суммируется в общеевропейском Регистре. В России создан и с 2011 г. ежегодно обновляется национальный Регистр больных МВ.

В большинстве регистров МВ отражены общие демографические показатели, данные, касающиеся диагностики и генетики МВ, антропометрические параметры, функциональный респираторный статус, характер бронхолегочной инфекции, легочные и внелегочные осложнения, социальная занятость и т. д. Обязательной составляющей всех регистров является информация о медикаментозном лечении МВ.

Целью настоящего исследования явилось выявление особенностей терапии у больных МВ в России по данным национального Регистра (2014).

Материалы и методы

Организация исследования

С момента создания российский национальный Регистр тесно интегрирован в работу европейского Регистра больных МВ и является не только основой для включения российских показателей в общеевропейские, но и самостоятельным инструментом для обобщения и анализа данных в России. В связи с этим форма заполнения отечественного Регистра содержит все параметры, требуемые для включения данных в европейский Регистр. Наряду с этим организационным комитетом национального Регистра дополнительно включены некоторые показатели. Таким образом, в российском Регистре данные представлены более широко, чем в европейском.

В Регистр (2014) включены сведения о 74 регионах — субъектах Российской Федерации, население которых в исследуемом году составляло 141 041 839 человек (общее население России в 2014 г. насчитывало 146 267 288 человек). В Регистре отражены данные регионов с функционирующими центрами МВ, представлена также информация о пациентах, проживающих в других регионах, но которые наблюдались в упомянутых центрах. В связи с этим информация в Регистре представлена следующим образом: 30 регионов, представившие сведения обо всех своих больных (детях и взрослых), охарактери-

зованы по отдельности, а пациенты из регионов, центры МВ в которых отсутствуют, объединены под названием «другие регионы» (включая Санкт-Петербург и Челябинскую область, т. к. по ним представлены данные преимущественно о взрослых пациентах).

При заполнении части Регистра, посвященной лечению МВ, от врачей требовалась информация по следующим показателям: терапия ингаляционными антибактериальными препаратами (АБП), гипертоническим раствором натрия хлорида, дорназой альфа, прием панкреатических ферментов, урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и макролидов (в субингибирующей дозе), применение кислородотерапии, число трансплантаций. Дополнительные сведения были включены оргкомитетом национального Регистра и посвящены терапии АБП внутривенно и внутрь, ингаляционными (иГКС) и системными (сГКС) глюкокортикостероидами (ГКС), жирорастворимыми витаминами. Под приемом лекарственных средств в рамках базисной терапии подразумевалась суммарная длительность лечения > 3 мес. в году. Такие же временные рамки применялись для кинезитерапии. В случае сГКС также принимались во внимание внутривенные курсы продолжительностью ≥ 14 дней, которых на протяжении 1 года должно быть ≥ 3 .

Для сравнения показателей терапии российских больных с лечением МВ в других странах общеевропейского Регистра (2013) приведены данные пациентов из Чехии как страны с максимальным числом больных в Восточной Европе. Также представлены показатели стран с большим опытом успешного ведения МВ — США и Великобритании.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica*. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах).

Результаты

Общая характеристика группы

Число больных в регионах, доля взрослых пациентов в каждом из них, отношение числа пациентов с МВ к общей численности населения, проживающего в регионе, а также экстраполированное число больных в России, исходя из встречаемости заболевания в каждом регионе, отражены в табл. 1.

Представлены регионы Центрального, Северо-Западного, Южного, Приволжского, Уральского, Сибирского, Дальневосточного, Северо-Кавказского и Крымского федеральных округов.

В Регистр (2014) включены данные 2 131 (2 092 живых и 39 умерших) больного: 1 847 — из 30 регионов с работающими центрами МВ, 284 — из 44 регионов России, в которых центры МВ не представлены или данные из них представлены частично. Исходя из встречаемости заболевания в субъектах Российской Федерации, в 2014 г. расчетное число больных

МВ в стране составило 3 380. Таким образом, в национальном Регистре представлены данные больных, составивших 63 % от общего числа.

Возраст пациентов колебался от 0,1 года до 65 лет. Средний возраст пациентов в 2014 г. составил 12,8 ± 9,7 года, медиана возраста – 10,2 (15,2) года. Доля

Таблица 1
Численность больных, доля взрослых и частота встречаемости МВ в различных регионах РФ (2014)

Table 1
Number of patients, proportion of adult patients and prevalence of cystic fibrosis in different regions of Russia, 2014

Регион	Население региона, л*	Больные МВ, л	Взрослые, л (%)	Частота на 100 тыс.
Москва	12 197 596	334	116 (34,73)	2,738
Брянская область	1 232 940	13	3 (23,08)	1,054
Воронежская область	2 331 147	62	15 (24,19)	2,660
Московская область	7 231 068	171	42 (24,56)	2,365
Рязанская область	1 135 438	15	1 (6,67)	1,321
Смоленская область	964 791	17	3 (17,65)	1,762
Тульская область	1 513 570	30	9 (30,0)	1,982
Ярославская область	1 271 629	42	11 (26,19)	3,303
Нижегородская область	3 270 203	73	8 (10,96)	2,232
Оренбургская область	2 001 110	54	7 (12,96)	2,699
Пермский край	2 637 032	73	27 (36,99)	2,768
Республика Башкортостан	4 071 987	73	19 (26,03)	1,793
Республика Мордовия	808 888	13	5 (38,46)	1,607
Республика Татарстан	3 855 037	110	35 (31,82)	2,853
Самарская область	3 212 676	103	22 (21,36)	3,206
Республика Удмуртия	1 517 472	40	17 (42,50)	2,636
Республика Чувашия	1 238 071	52	17 (32,69)	4,200
Алтайский край	2 384 812	43	5 (11,63)	1,803
Кемеровская область	2 724 990	48	6 (12,50)	1,761
Красноярский край	2 858 773	52	4 (7,69)	1,819
Новосибирская область	2 746 822	62	11 (17,74)	2,257
Омская область	1 978 183	57	13 (22,81)	2,881
Томская область	1 074 453	22	2 (9,09)	2,048
Забайкальский край	1 087 452	16	2 (12,50)	1,471
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	1 612 076	39	9 (23,08)	2,419
Астраханская область	1 021 287	19	4 (21,05)	1,860
Краснодарский край	5 453 329	79	26 (32,91)	1,449
Ставропольский край	2 799 473	62	14 (22,58)	2,215
Ленинградская область	1 775 540	29	8 (27,59)	1,633
Приморский край	1 933 308	44	14 (31,82)	2,276
Другие регионы**	61 100 686	284	147	–
Итого	141 041 839	2 131	622 (29,19)	–
Расчетные данные по России	146 267 288	3 380	870 (25,72)	2,310

Примечание: * – данные Федеральной службы государственной статистики (Росстат) о численности населения Российской Федерации на 01.01.15; ** – под т. н. другими регионами подразумеваются: Санкт-Петербург ($n = 31$), Челябинская ($n = 16$), Амурская ($n = 3$), Архангельская ($n = 1$), Белгородская ($n = 9$), Владимирская ($n = 16$), Волгоградская ($n = 9$), Вологодская ($n = 13$), Ивановская ($n = 8$), Иркутская ($n = 7$), Калининградская ($n = 3$), Калужская ($n = 12$) области; Камчатский край ($n = 1$), Карачаево-Черкесская Республика ($n = 11$), Кировская ($n = 4$), Костромская ($n = 4$), Курганская ($n = 1$), Липецкая ($n = 5$), Орловская ($n = 1$), Пензенская ($n = 7$), Псковская ($n = 2$) области; Республики: Адыгея ($n = 2$), Алтай ($n = 6$), Бурятия ($n = 2$), Дагестан ($n = 6$), Калмыкия ($n = 2$), Коми ($n = 4$), Крым ($n = 7$), Марий Эл ($n = 4$), Саха (Якутия) ($n = 1$), Северная Осетия – Алания ($n = 6$), Тыва ($n = 1$), Хакасия ($n = 8$); Ростовская ($n = 5$), Саратовская ($n = 12$), Сахалинская ($n = 1$), Свердловская ($n = 6$), Тамбовская ($n = 5$), Тверская ($n = 14$), Ульяновская ($n = 1$) области; Тюменская область без автономных округов ($n = 3$); Хабаровский край ($n = 7$), Чеченская Республика ($n = 12$), Ямало-Ненецкий автономный округ ($n = 5$).

Notes. *, data of the Federal State Statistics Service on population of Russian Federation to 01.01.2015; **, other regions include: Saint-Petersburg ($n = 31$), the Chelyabinsk region ($n = 16$), the Amur region ($n = 3$), the Arkhangel'sk region ($n = 1$), the Belgorod region ($n = 9$), the Vladimir region ($n = 16$), the Volgograd region ($n = 9$), the Vologda region ($n = 13$), the Ivanovo region ($n = 8$), the Irkutsk region ($n = 7$), the Kaliningrad region ($n = 3$), the Kaluga region ($n = 12$), Kamchatka krai ($n = 1$), the Karachay-Cherkess Republic ($n = 11$), the Kirov region ($n = 4$), the Kostroma region ($n = 4$), the Kurgan region ($n = 1$), the Lipetsk region ($n = 5$), the Orel region ($n = 1$), the Penza region ($n = 7$), the Pskov region ($n = 2$), the Republic of Adygea ($n = 2$), the Altai region ($n = 6$), the Buryat Republic ($n = 2$), the Dagestan Republic ($n = 6$), the Kalmyk Republic ($n = 2$), the Komi Republic ($n = 4$), the Crimea Republic ($n = 7$), the Mari El Republic ($n = 4$), the Sakha (Yakutia) Republic ($n = 1$), the Republic of North Ossetia-Alania ($n = 6$), the Tyva Republic ($n = 1$), the Republic of Khakassia ($n = 8$), the Rostov region ($n = 5$), the Saratov region ($n = 12$), the Sakhalin region ($n = 1$), the Sverdlovsk region ($n = 6$), the Tambov region ($n = 5$), the Tver region ($n = 14$), the Tyumen Region without autonomous districts ($n = 3$), the Ulyanovsk region ($n = 1$), the Khabarovsk krai ($n = 7$), the Chechen Republic ($n = 12$), the Yamalo-Nenets Autonomous District ($n = 5$).

взрослых пациентов (не моложе 18 лет) – 29,2 %. Среди больных преобладали мужчины (52,8 %).

Структура и объем медикаментозной терапии МВ в России

В табл. 2 представлена характеристика и частота назначения медикаментозной терапии больным МВ в России согласно требованиям к заполнению национального Регистра.

В табл. 3 представлен объем медикаментозной терапии, дополнительно включенной в национальный Регистр.

Частота применения медикаментозной терапии по стране распределена следующим образом: панкреатические ферменты – 93,3 %, УДХК – 91,4 %, дорназа альфа – 92,8 %, жирорастворимые витамины – 88,3 %, пероральные АБП – 73,3 %, бронходилататоры – 65,9 %, внутривенные АБП – 62,3 %, гипертонический раствор натрия хлорида – 45,9 %, ингаляционные АБП – 41,3 %, макролиды – 32,4 %, иГКС – 21,7 %, сГКС – 5,5 %.

В табл. 4 представлено сравнение медикаментозной терапии в России с таковой в некоторых странах Европы и США.

*Таблица 2
Структура и объем медикаментозной терапии больных МВ в России согласно требованиям заполнения европейского и национального Регистров; %*

*Table 2
Spectrum and rate of administration of drugs for CF patients in Russia according to general requirements of European and National Registers, %*

Регион	Гипертонический раствор натрия хлорида	Ингаляционные АБП	Бронходилататоры	Дорназа альфа	Макролиды (азитромицин)	Панкреатические ферменты	УДХК
Москва	53,7	47,5	58,6	95,1	24,7	87,8	94,5
Ярославская область	58,5	45,2	48,8	92,9	31,7	92,7	68,3
Забайкальский край	66,7	50,0	73,3	93,8	12,5	100,0	93,8
Тульская область	48,3	60,0	51,7	93,3	83,3	100,0	100,0
Томская область	59,1	81,8	100,0	100,0	36,4	95,5	100,0
Смоленская область	31,3	0	62,5	93,8	12,5	100,0	81,3
Самарская область	68,9	53,4	94,2	86,4	44,7	97,1	93,2
Рязанская область	7,7	15,4	61,5	92,3	38,5	92,3	100,0
Пермский край	32,9	15,7	39,1	77,9	19,1	91,0	71,6
Оренбургская область	50,0	59,6	30,8	100,0	44,2	100,0	100,0
Омская область	77,2	55,4	87,7	91,2	26,3	96,5	91,2
Новосибирская область	51,6	53,2	88,7	95,2	33,9	100,0	96,8
Нижегородская область	82,2	42,5	63,9	98,6	31,9	100,0	98,6
Московская область	53,7	43,3	66,5	93,9	15,9	87,2	89,6
Ленинградская область	28,6	25,0	28,6	96,4	21,4	96,4	96,4
Кемеровская область	64,6	39,6	35,4	93,8	56,3	100,0	89,6
Воронежская область	23,3	65,0	96,7	85,0	78,3	100,0	98,3
Брянская область	8,3	33,3	25,0	76,9	9,1	92,3	76,9
Астраханская область	79,0	26,3	94,7	89,5	68,4	79,0	89,5
Ставропольский край	9,8	70,5	88,5	95,1	36,1	96,7	96,7
Приморский край	83,3	59,5	81,0	79,1	72,1	97,7	78,6
Красноярский край	82,7	40,4	94,2	96,2	61,5	100,0	92,3
Краснодарский край	35,3	44,1	89,7	100,0	60,3	97,1	100,0
Алтайский край	27,5	25,0	80,0	97,7	35,0	100,0	100,0
Республика Чувашия	15,4	17,3	38,5	98,1	1,9	94,2	92,3
Республика Удмуртия	35,9	18,4	89,7	71,8	10,3	79,5	74,4
Республика Татарстан	19,3	25,7	61,2	96,3	15,6	97,3	94,6
Республика Мордовия	50,0	33,3	66,7	66,7	75,0	100,0	91,7
Республика Башкортостан	29,2	30,1	47,2	91,8	16,4	100,0	94,4
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	18,0	15,4	74,4	100,0	2,6	100,0	100,0
Другие регионы	36,6	34,2	57,8	93,1	32,9	86,6	85,5
Среднее значение по России	45,9	41,3	65,9	92,8	32,4	93,3	91,4

Таблица 3

Структура и объем медикаментозной терапии, дополнительно включенной в национальный Регистр; %

Table 3

Spectrum and rate of administration of drugs for CF patients additionally included in the National Register in Russia, %

Регион	Внутривенные АБП	Пероральные АБП	ИГКС	СГКС	Жирорастворимые витамины
Москва	39,6	79,6	25,2	4,0	92,4
Ярославская область	70,7	95,1	17,1	0	95,1
Забайкальский край	81,3	62,5	0	12,5	93,8
Тульская область	89,7	85,7	20,7	6,7	83,3
Томская область	77,3	100,0	27,3	0	100,0
Смоленская область	43,8	50,0	25,0	0	18,8
Самарская область	69,9	73,8	8,7	1,9	83,5
Рязанская область	61,5	69,2	46,2	53,9	84,6
Пермский край	53,0	58,1	7,7	3,0	88,1
Оренбургская область	96,2	92,3	15,4	3,9	100,0
Омская область	94,6	69,1	49,1	5,3	92,7
Новосибирская область	62,9	75,8	27,4	8,1	96,8
Нижегородская область	52,8	56,2	15,1	4,2	94,5
Московская область	32,9	76,1	17,2	4,3	92,6
Ленинградская область	67,9	100,0	25,0	14,3	89,3
Кемеровская область	70,8	35,4	4,2	0	95,8
Воронежская область	73,3	96,7	81,7	13,3	93,3
Брянская область	16,7	41,7	25,0	8,3	84,6
Астраханская область	63,2	94,7	5,3	21,1	73,7
Ставропольский край	45,9	59,0	1,6	0	93,4
Приморский край	61,9	88,1	38,1	7,5	90,7
Красноярский край	63,5	94,2	13,5	25,0	94,2
Краснодарский край	92,6	64,7	27,3	4,5	97,1
Алтайский край	57,5	100,0	10,0	2,6	100,0
Республика Чувашия	76,9	98	11,5	1,9	17,3
Республика Удмуртия	89,5	92,1	15,4	5,1	74,4
Республика Татарстан	87,0	58,3	13,0	2,8	96,3
Республика Мордовия	50,0	91,7	0	0	91,7
Республика Башкортостан	71,2	50,0	12,5	15,1	100,0
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	100,0	41,0	33,3	0	100,0
Другие регионы	61,1	66,2	26,9	4,4	78,1
Россия, среднее значение	62,3	73,3	21,7	5,5	88,3

Объем применения дорназы альфа в регионах представлен на рисунке. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 92,8 % больных.

В табл. 5 приводится сравнение медикаментозной терапии у взрослых и детей.

Обсуждение

Впервые проведен анализ данных > 2 000 российских больных МВ, собранных в едином формате и по единому принципу. Несомненное преимущество исследования на базе национального Регистра – широкий охват регионов, объединение усилий > 80 специалистов из региональных центров МВ. Работы отечественных специалистов предшествующих лет посвя-

щены различным особенностям медикаментозного и немедикаментозного ведения больных МВ. Большая часть исследований (Павлов Г.В., Сироткин Е.А., Шадрин Э.М., Байкова Г.В., Шадрин В.В., Романенко Н.И., Чукунов В.В., Рыбалкина М.Г., Ульянова Л.В., Симанова Т.В., Ашерова И.К., Леднева В.С.) посвящены особенностям терапии МВ в различных регионах страны [3–5]. Акценты на лечении поражений отдельных органов и систем были сделаны в работах Н.И.Капанова, Л.А.Желениной, Н.Ю.Каширской, О.И.Симоновой, Е.Т.Ягубяни, Т.Ю.Капустинной, С.Ю.Семькина, О.В.Усенко, А.Ю.Воронковой, А.М.Радионович, В.Д.Шерман, Ю.В.Гориновой, Л.В.Передерко, Д.Ф.Сергиенко, С.А.Красовского, В.С.Никоновой [6–8]. Возрастные особенности ведения пациентов отражены в ис-

следованиях Л.А.Крониной, Е.Л.Аmeliной и А.В.Цыганка [9–10]. Несмотря на актуальность и злободневность многих из них, эти работы не имели единого формата представления данных, что затрудняло объективную оценку. Этому же препятствовали не-

одинаковые количественные и возрастные характеристики выборок, а также разное время проведения работ.

Несмотря на то, что формат большинства имеющихся в мире регистров больных МВ схож, самым

Таблица 4
Medикаментозная терапия МВ в России по сравнению с данными Регистров США, Великобритании, Чехии
Table 4
Drug therapy of CF in Russia in comparison to data of Registers in USA, Great Britain and the Czech Republic

Терапия, %	Россия (2014)	Чехия (2013)	США (2014)	Великобритания (2014–2013)
Гипертонический раствор натрия хлорида	45,9	20,1	65,7*	26,1 (22,9)
АБП:				
ингаляционные	41,3	25,2	69,8 + 42,5 + 9,2***	88,6*** (54,8)
внутривенные	62,3	НП	35,2	47,0
пероральные	73,3	НП	НП	НП
Бронходилататоры	65,9	46,8	96,1*	51,01
ИГКС	21,7	НП	43,8	НП
СГКС	5,5	НП	НП	НП
Дорназа альфа	92,8	57,1	86,0*	54,5 (51,0)
Азитромицин	32,4	14,8	67,5**	39,3 (42,6)
УДХК	91,4	37,9	НП	20,85
Панкреатические ферменты	93,3	82,0	87,3	84
Жирорастворимые витамины	88,3	НП	НП	НП

Примечание: данные по США представлены из национального Регистра, по Чехии – из общеевропейского. Некоторые данные по Великобритании представлены дважды: из национального Регистра (в скобках – из общеевропейского); НП – не представлено; * – у пациентов старше 6 лет; ** – у пациентов старше 6 лет с хронической синегнойной инфекцией; * – в Регистре США представлено отдельно применение тобрамицина, азтреонама и колистина соответственно; *** – 88,6 % – расчет от числа больных с хронической синегнойной инфекцией (совокупное число получающих тобрамицин в растворе, колестин, промиксин, азтреонам, колестиметат, Тоби Подхалер).

Notes. Data for USA were received from the National Register of USA, data for the Czech Republic were received from the European Register. Some findings for Great Britain are given twice, from the National Register of Great Britain and from the European Register (in brackets). "НП" means "not available"; *, for patients aged 6 years and older; **, for patients aged 6 years and older with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection; †, tobramycin, aztreonam and colistin are considered differently in the CF Register of USA; ***, the proportion of total number of patients with chronic *P. aeruginosa* infection treated with inhaled tobramycin, colistin, promyxylin, aztreonam, colistimethate, or Tobi Podhaler.

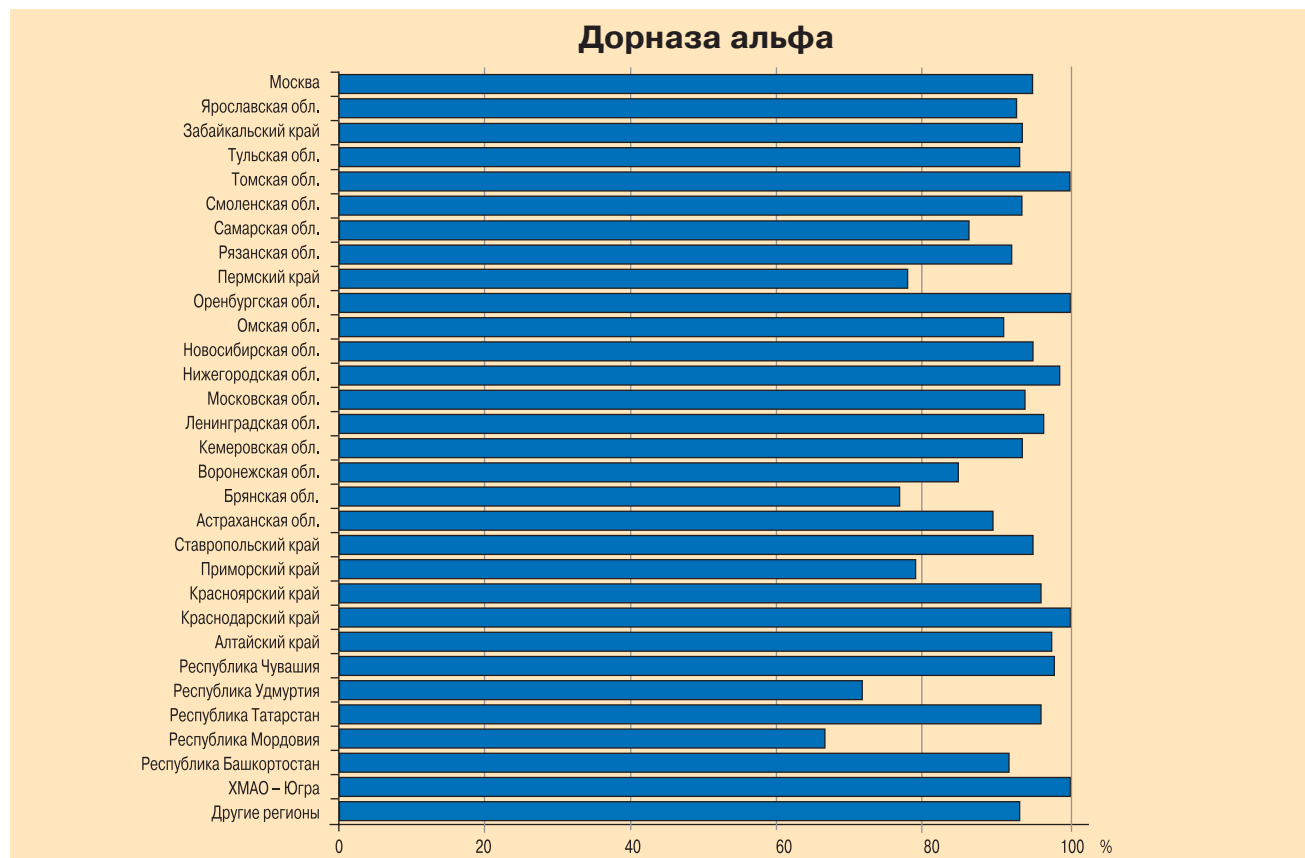


Рисунок. Применение дорназы альфа у больных МВ в регионах России
Figure. Administration of dornase alfa in cystic fibrosis patients in regions of Russia

Таблица 5
Объем медикаментозной терапии МВ в зависимости от возраста больных
Table 5
Rate of administration of drugs in different age groups

Терапия, %	Все	Дети	Взрослые
Гипертонический раствор натрия хлорида	45,9	51,2	32,8
АБП:			
ингаляционные	41,3	39,3	46,1
внутривенные	62,3	57,5	74,2
пероральные	73,3	68,1	86,1
Бронходилататоры	65,9	61,6	76,7
ИГКС	21,7	12,9	43,4
СГКС	5,5	5,0	6,8
Дорназа альфа	92,8	94,8	88,0
Азитромицин	32,4	29,4	39,7
УДХК	91,4	94,4	83,9
Панкреатические ферменты	93,3	97,7	82,5
Жирорастворимые витамины	88,3	92,3	78,3

многоаспектным является именно раздел «Терапия». Причина этого – клинические особенности МВ.

МВ – заболевание с полиорганным поражением и гетерогенным течением. Мультисистемность поражения обусловлена развитием патогенетического каскада в типичных органах-мишенях, к которым относятся слизистая бронхиального дерева, носоглотки и кишечника, поджелудочная железа, печень, семявыносящие протоки, слюнные железы. В меньшей степени прямому патологическому влиянию первичного генетического дефекта подвержены почки, сердечно-сосудистая система, органы мочевого выделения и слуха, костно-суставная система. Вовлечение этих систем обусловлено в большей мере вторичными эффектами заболевания, такими как развитие системного воспаления, гиповитаминоза, эндокринологического дисбаланса, низкая физическая активность и т. д. Третьим фактором, определяющим полиорганность МВ, – это, безусловно, влияние активной, зачастую агрессивной и многолетней терапии МВ [11].

Таким образом, при полиорганных поражениях и тяжелом течении МВ требуются разнородные лечебные и профилактические мероприятия.

Возможно, в будущих регистрах не будет так широко представлена симптоматическая терапия, а лечение будет направлено на исправление мутации МВ или воздействие на хлорный канал. Попытки медикаментозной коррекции первопричины МВ – воздействие на мутации – столкнулись с рядом объективных сложностей и в настоящее время генная терапия для лечения МВ остается неразработанной. При этом выдающиеся успехи достигнуты в патогенетическом лечении – воздействии на работу хлорного канала – белка МВ трансмембранного регулятора. «Патогенетический прорыв» связан с апробацией и внедрением в практику «потенциаторов» и «корректоров». «Потенциаторы» – это вещества, способные увеличивать работу недостаточно

функционирующего хлорного канала. Основная задача «корректоров» – влияние на правильное формирование и размещение хлорного канала в мембране клеток при мутациях, которые сопровождаются полным его отсутствием [12]. Реальное внедрение в практику «потенциатора» Калидеко (международное непатентованное наименование (МНН) – ивакафтор) и Оркамби, которое представляет собой комбинацию «потенциатора» и «корректора» (МНН – ивакафтор и лумакафтор) и является очевидным достижением последних лет. «Патогенетический прорыв» уже продемонстрировал выдающиеся клинические результаты, это перспективное направление стало неотъемлемой частью Регистров США и Великобритании [13, 14].

Данное многообещающее лечение еще не упоминается в европейском Регистре (2013) [15]. Несмотря на полиорганность нозологии, тяжесть и прогноз заболевания в подавляющем большинстве случаев обусловлены прогрессирующим гнойным поражением легких [1, 2, 5, 9, 11]. Это объясняет доминирующую пульмонологическую направленность в комплексном лечении больных.

Кроме выявленных достаточных различий со странами Европы, США и Австралии, в данной работе показана значительная вариабельность назначения различных медикаментозных средств в пределах Российской Федерации (см. табл. 2, 3).

Бронхолитические препараты – группа широко применяемых лекарственных средств, целесообразность длительного назначения которых при МВ дискуссионна. Необходимость применения бронхолитических препаратов при обратимой бронхиальной обструкции (с развитием бронхиальной астмы или без таковой) и перед ингаляциями раздражающих муколитических препаратов и АБП в случае гиперреактивности бронхов не вызывает сомнений. Использование бронхолитических препаратов также обосновано у пациентов с субъективным ощущением уменьшения одышки после их ингаляции [16]. Несмотря на результаты исследований, посвященных эффективности коротко- и длительно действующих β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов, по мнению консенсуса американских специалистов, в настоящее время данных для рекомендаций по длительному использованию бронхолитических препаратов недостаточно [17]. Парадокс в том, что именно в США, где был создан этот документ, применение бронходилататоров составляет 96,1 %. Вряд ли это говорит о недоверии американских врачей «на местах» к национальным согласительным документам. Скорее всего, значительная доля этого вида терапии в лечении больных МВ обусловлена как высокой клинической оценкой ее эффективности, так и интуитивным и симптоматическим назначением бронхолитических препаратов по мере взросления общей популяции больных (в США доля пациентов старше 18 лет составляет > 50 %) и нарастания бронхиальной обструкции с возрастом. В меньшей степени, чем в США, однако достаточно часто бронходилататоры применяют

ся и в Европе. Если исключить редкое использование их в Словении (12,4 %), и чрезвычайно частое — в Македонии (95,3 %), то в большинстве стран Европы применение бронхолитических препаратов составляет около 50 % (от 41,6 % — в Нидерландах до 89,1 % — в Австрии); в США назначение препаратов этой группы колеблется от 66,5 до 100 %. Так же высока неоднородность назначения бронхолитических препаратов в России — от 25 % в Брянской области до 100 % — в Томской области; средние показатели приближаются к таковым в Европе.

Почему же назначение бронходилататоров в Европе, центрах США и субъектах РФ настолько различается? В Европе отчасти это можно объяснить различиями как в системах здравоохранения в суверенных странах, так и в уровне помощи больным МВ в Западной и Восточной Европе. Но при существовании в каждой стране единых согласительных документов, как в США и России, такой разброс кажется удивительным.

Наверное, ответ в следующем: несмотря на международные и национальные рекомендации, руководства и консенсусы, назначение бронхолитической терапии находится в фокусе личного опыта врача или традиционно применяемой терапии в конкретном государстве или центре МВ. Доказательством служит ситуация в двух похожих во многом республиках — Словении и Македонии, в которых продемонстрированы минимальные и максимальные цифры по применению бронходилататоров в Европе. Что касается России, то здесь ситуацию обобщает мнение *И.К.Ашеровой* (Ярославский центр муковисцидоза; ГБУЗ ЯО «Детская клиническая больница № 1»), которая объясняет меньшее, чем в Европе, назначение бронходилататоров в своем центре следующим образом: «Наша тактика базируется на использовании бронхолитических препаратов только у пациентов с обратимым компонентом обструкции или у тех больных, которые испытывают субъективное улучшение бронхиальной проходимости после ингаляции β -агониста короткого действия» [18].

Говоря о согласительных документах, примечательна высокая доля назначения бронхолитических препаратов в США при отсутствии у ведущих американских специалистов четкого мнения о необходимости их постоянного применения, что отражено в американском согласительном документе [17]. В России же, наоборот, в клинических рекомендациях Союза педиатров и Национальном консенсусе по МВ практически не ограничивается применение этого вида терапии, однако назначение ее существенно ниже, чем в США и не является общепринятым (что еще раз подтверждает мнение *И.К.Ашеровой*) [19, 20].

ИГКС. Противовоспалительное действие ИГКС является основным в лечении бронхиальной астмы. Направленные на эозинофильное воспаление и назначаемые почти на всех этапах ступенчатой терапии бронхиальной астмы, ИГКС заняли основную нишу в лечении этой социально значимой нозологии орга-

нов дыхания [21]. Логично, что сопутствующая бронхиальная астма — единственное абсолютное показание для назначения ИГКС при МВ.

Место ИГКС в лечении МВ без бронхиальной астмы напоминает их роль в терапии хронической обструктивной болезни легких, где эти лекарственные средства не рекомендованы для рутинной терапии большинства больных. Причиной этому является доминирование нейтрофильно-макрофагального типа воспаления при МВ, и соответственно — отсутствие точки приложения для ИГКС. Несмотря на результаты некоторых исследований, в которых показаны положительные эффекты ИГКС в снижении маркеров воспаления и ряда других показателей, мнение международных согласительных документов едино: ИГКС для рутинной терапии МВ не рекомендованы, а если терапия ими еще проводится, то их отмена возможна, целесообразна и безопасна [16, 17]. В связи с этим в большинстве национальных и общеевропейском регистрах терапия ИГКС не представлена. При этом необходимо отметить, что она фиксировалась еще в европейском Регистре (2003), составляя в то время 42,6 % от числа заполненных больных (18,5 %). Отсутствие существенной доказательной базы и формирование общего мнения соответственно привели к исключению этой группы препаратов из европейского Регистра.

В самом масштабном по числу фиксированных показателей Регистре США доля назначаемых ИГКС составляет 43,8 %. При этом указывается, что эта терапия не рекомендована американским консенсусом. Такой шаг, предпринятый американцами, вероятно, обусловлен попыткой привлечения внимания врачей-специалистов к чрезмерному применению препаратов нерекондованной группы. Доля применения ИГКС также высока в Ирландии, где она составляет 31,6 % среди пациентов старше 18 лет.

В России использование ИГКС в 2 раза ниже, чем в США, но при этом национальные согласительные документы менее категоричны в отношении ИГКС, чем европейские и американские. Различное их применение в регионах нашей страны, по аналогии с бронхолитическими препаратами, вероятно, зависит от личного опыта врача и стратегии ведения МВ в определенном центре и регионе. При этом кроме целенаправленной позиции назначения ИГКС как противовоспалительных средств, одной из причин назначения этих препаратов, возможно, является следующее: ИГКС присутствуют во многих современных препаратах в комбинации с длительно действующими бронхолитическими препаратами. Возможно, попытка назначения длительно действующего бронходилататора в удобной ингаляционной форме автоматически влечет за собой применение ИГКС.

СГКС. Безусловно, одним из поводов назначения ИГКС является стремление уменьшить системные побочные явления, связанные с приемом сГКС. Сильнейшее противовоспалительное действие ГКС нашло отражение в их применении при МВ. Несмотря на ряд исследований за рубежом и в нашей

стране, по результатам которых продемонстрирована эффективность сГКС как при длительном приеме внутрь, так и курсами парентерально, международными документами их рутинное использование не рекомендовано [16, 17]. Причинами таких ограничений является недостаточная доказательная база их использования и тяжелые побочные явления терапии ГКС. Несмотря на успешное применение сГКС в клинической практике, единственным очевидным, не вызывающим сомнений показанием к назначению сГКС является развитие аллергического бронхолегочного аспергиллеза. Единодушное международное мнение о нецелесообразности рутинного использования сГКС определило отсутствие этой группы препаратов в некоторых национальных (включая даже максимально информативный Регистр США) и общеевропейском регистрах. В последнем терапия сГКС фиксировалась однажды (2003). При этом в Регистре Франции представлены сведения о том, что в 2013 г. 13,4 % больных использовали в лечении оральные ГКС, а в австралийском Регистре этого же года – 5,9 % детей и 9,6 % взрослых соответственно.

Более либеральное отношение и широкие показания к применению ГКС в отечественных клинических рекомендациях определило включение данной терапии в национальный Регистр. В России (2014) доля больных, принимающих сГКС энтерально и парентерально, составила 5,5 %, что почти в 2 раза ниже, чем среди больных во Франции. Данные, представленные по России, Франции и Австралии, а также высокая доля применения сГКС-терапии в европейском Регистре (2003) (83,0 % – от заполненных и 2,9 % – от общего числа больных), говорят о существенной роли противовоспалительного лечения сГКС в настоящее время. Однако несмотря на недостаточную доказательную базу по сГКС, целесообразно было бы их вновь включить в общеевропейский Регистр.

Следует отметить, что в работах специалистов Российского центра муковисцидоза Л.В.Передерко, Н.И.Капранова, А.Л.Пухальского показано, что длительное применение ГКС в терапии МВ оказывает выраженный клинико-функциональный эффект. При этом показано, что антифибротическим действием обладают только альтернирующие короткие курсы преднизолона в дозах 0,3–0,5 мг / кг, что подтвердилось снижением до нормы уровня сывороточного цитокина трансформирующего фактора роста- β_1 без побочных эффектов и осложнений, характерных для терапии высокими дозами ГКС [8].

Макролиды. Если противовоспалительный эффект сГКС зачастую очевиден сразу при их назначении, то лечение субингибирующими дозами макролидов имеет более стратегический характер и направлено на поддержание длительного противовоспалительного эффекта. Показанием для назначения препаратов этой группы является хроническая синегнойная инфекция, а точка приложения – влияние на хемотаксис нейтрофилов, синтез провоспалительных цитокинов, формирование биофильма и способность

АБП проникать внутрь *Pseudomonas aeruginosa* [6]. Несмотря на положительную оценку данного вида терапии в зарубежных и отечественных согласительных документах, реальное использование макролидов (азитромицина) имеет значительные различия в странах Европы: от 6,2 % – в Словении до 90,5 % – в Украине. Такая же ситуация в регионах России: от 1,9 % – в Чувашии до 83,3 % – в Тульской области.

В чем же причина такого неоднородного применения макролидов? Кроме личного опыта врача и профессиональной приверженности какому-либо виду терапии (по аналогии с назначением бронходилататоров, иГКС и сГКС), в отношении макролидов можно выделить еще две причины таких кардинальных различий в их применении, первая из которых вытекает из показаний к этому лечению, т. е. наличие хронической синегнойной инфекции, поэтому вполне логично, что они должны назначаться чаще в тех странах и регионах, где число инфицированных синегнойной палочкой больных выше. Вероятно, это определяет и более широкое применение их в США, где доля синегнойной инфекции выше, чем в Европе. В России, несмотря на широчайший разброс между регионами, частота применения макролидов совпадает с долей больных, инфицированных *P. aeruginosa*, и составляет > 30 %. Следует отметить, что внедрению макролидов в терапевтическую практику в стране способствовали исследования, проведенные в ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН (Москва) [6].

По мнению И.К.Ашеровой, дополнительной, а в ряде случаев и основной причиной ограничения использования препаратов этой группы является их «низкая комплаентность в связи с отсутствием быстрого, положительного, субъективно ощутимого эффекта» [18]. И последней возможной причиной, которая может повлиять на снижение их применения, – это несовместимость макролидов с лекарственными препаратами некоторых классов. К примеру, в ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России у нескольких пациентов пришлось отменить кларитромицин в связи с назначением более важного с клинической точки зрения препарата для контроля сердечного ритма – кораксана (ивабрадина). Не рекомендуется прием макролидов с рядом антимикотических средств, антацидными препаратами, гепарином. Данные ситуации наблюдались в детской практике научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН.

Муколитические препараты. К средствам, необходимость применения которых не вызывает сомнения, относятся ингаляционные муколитические препараты. Применение муколитических препаратов, воздействующих на ключевую точку патогенеза при МВ – вязкую обезвоженную мокроту, имеет высокую степень доказательности. Данные препараты, к которым относятся дорназа альфа и гипертонический раствор натрия хлорида, включены в международные и национальные рекомендации и широко применяются во всех странах [11, 16, 17, 19, 20].

Более чем 20-летнее применение в мире дорназы альфа при МВ продиктовано убедительными доказательствами ее эффективности. Положительное влияние на непосредственные ключевые точки – вязкость мокроты, уровень провоспалительных цитокинов, функцию легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду), время, свободное от обострений, количество пропущенных дней по работе и / или учебе, объем вынужденной антибактериальной терапии и т. д. доказано по результатам большого числа мультицентровых международных краткосрочных и долгосрочных исследований [7]. Кроме этого, в ряде исследований увеличение выживаемости больных за последние четверть века связывается именно с применением в лечении дорназы альфа [22].

В России применение дорназы альфа заметно выше, чем в остальных странах Европы. Высокое доверие врачей и пациентов связано с результатами исследований эффективности препарата в мире и в России [7].

Кроме того, вероятной причиной таких высоких показателей является возможность получения дорназы альфа по федеральной программе «Семь нозологий». Необходимо отметить, что среди всех ингаляционных препаратов дорназа альфа наиболее однородно (66,7–100 %) назначается во всех регионах нашей страны, составляя в среднем 92,8 %. По данным Регистра (2014), в США дорназа альфа назначается почти так же часто, как и в России (86,0 %) и почти в 2 раза чаще, чем во Франции, Великобритании и Австралии.

Несколько другим механизмом улучшения реологических свойств мокроты обладает гипертонический раствор натрия хлорида, представляющий собой гиперосмолярный раствор и являющийся регидратантом [23]. Стремительное внедрение этого вида лечения произошло и происходит в мире в последние 5–15 лет, поэтому еще в общеевропейском Регистре (2003) данный препарат не упоминался. Относительная «новизна» гипертонического раствора является возможной причиной весьма неоднородного применения его в регионах нашей страны – от 7,7 до 83,3 %. Эта же причина, вероятно, определяет очень большую разницу в применении солевого раствора среди европейских государств в Регистре (2013). Среди лидеров по использованию гипертонического раствора доминируют страны Восточной Европы (Словения – 97,5 %, Украина – 96,2 %, Латвия – 94,5 %, Молдова – 80,3 %, Сербия – 79,2 %). Возможной причиной может быть относительно высокая стоимость дорназы альфа и в этих странах использование гипертонического раствора является единственной возможностью получать адекватную отхаркивающую ингаляционную терапию (например, Украина, где Пульмозим (дорназа альфа) на сегодняшний день не зарегистрирован). Логичное предположение о том, что в социально более развитых странах чаще применяется дорназа альфа, а в менее развитых – солевой раствор, подтверждается не в полной мере. Так, в некоторых государствах Вос-

точной Европы частота применения солевого раствора достаточно низкая и в Македонии составляет 15,3 %, в Словакии – 7,4 %, в Чехии – 20,1 %. При этом во Франции данный показатель составляет 4,5 %, несколько выше – в Великобритании (22,9 %) и Нидерландах (23,9 %).

Таким образом, даже при наличии тенденции более частого применения солевого раствора в странах, где лекарственное обеспечение дорназой альфа затруднительно, очевидно, что четкого логичного объяснения различного его применения в странах Европы нет. При анализе собственных данных и данных европейского Регистра (2013) выделены страны, где чаще применяется и дорназа альфа, и солевой раствор. К ним относятся Россия, Бельгия, Израиль, Румыния. Страной с высокой долей комбинированной ингаляционной отхаркивающей терапии является США. Применение дорназы альфа в 86,0 % и солевого раствора в 65,7 % случаев убедительно говорит о том, что как минимум 50 % больных МВ в США использует и тот, и другой препарат, что значительно превосходит показатели Великобритании, Франции и других развитых в отношении МВ стран Европы. Схожие по плотности назначения обоих отхаркивающих средств данные с таковыми в США продемонстрированы в большинстве регионов России.

Можно утверждать, что комбинация солевого раствора и дорназы альфа в России и США ингалируется чаще, чем в большинстве стран Европы. К тому же высокая доля назначения солевого раствора в США может являться одной из возможных причин высокой доли применения в США бронхолитических препаратов, которые уже обсуждались.

Внутривенные АБП. Системное применение АБП являлось основным лечением бронхолегочной инфекции в течение 50 лет с момента описания МВ. Появившиеся в 1980–90-е годы ингаляционные АБП, имея определенные преимущества перед системными, сразу заняли определенную нишу в лечении больных МВ. Топическое действие, простота в использовании, минимальный системный эффект ингаляционных АБП снизили применение системной антибактериальной терапии [24].

В европейском Регистре (2013) отражена только терапия ингаляционными АБП. Внутривенная терапия отражена в Регистре Великобритании, где в 2014 г. ее объем составил 47,0 %, что несколько ниже российских данных (62,3 %). Среди европейских стран, в которых представлены национальные регистры, необходимо выделить Ирландию, где в 2014 г. доля больных, получающих внутривенную терапию, составила 26,3 %, и Францию (аналогичная доля в 2013 г. – 32 %).

В целом примерно у $\frac{2}{3}$ больных МВ в России в 2014 г. проведен как минимум 1 курс внутривенной терапии, что выше европейских показателей. Вероятно, такие высокие цифры отчасти обусловлены традиционно принятой в нашей стране направленностью на стационарное лечение, что влечет за собой проведение курса внутривенной антибактериальной терапии. Второй, возможно, более весомой

причиной является недостаточно развитые по сравнению с западными странами мероприятия, направленные на предупреждение обострений заболевания, такие как регулярное проведение кинезитерапии, мощная ингаляционная антибактериальная терапия, низкий нутритивный статус российских больных. Дополнительными причинами высокой доли внутривенной антибактериальной терапии в нашей стране является более тяжелое бронхолегочное поражение, в т. ч. обусловленное инфицированием респираторного тракта не только *P. aeruginosa*, но и более агрессивными микроорганизмами, такими как *Burkholderia cepacia complex* и *Achromobacter spp.* Такой характер инфицирования дыхательных путей связан с недостатками организации лечения МВ в России, когда почти 100 % пациентов из большинства регионов госпитализируются ежегодно в плановом порядке (например, для ежегодного обследования или оформления инвалидности) в клиники федеральных учреждений – ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России или региональные стационары, что повышает риск внутрибольничной инфекции.

В отличие от других лекарственных средств, использование внутривенных АБП в регионах страны достаточно равномерное. Однако в некоторых регионах, к которым относятся Москва и Московская область, объем данной терапии составляет 39,6 и 32,9 % соответственно, что примерно в 2 раза ниже общероссийских данных и сопоставим с показателями европейских стран. Разумеется, эти цифры не случайны, они являются следствием организации ведения больных в московских центрах МВ, условия в которых максимально приближены к европейским стандартам.

Ингаляционные АБП. В рамках современной модели ведения больного с хронической синегнойной инфекцией ингаляционная антибактериальная терапия занимает ведущее место [16, 17, 19, 24]. Основным показанием к назначению данной терапии является хроническая инфекция, интермиттирующий высеv и эрадикация *P. aeruginosa*. Тем самым неравномерное назначение препаратов данной группы в нашей стране и других государствах зависит прежде всего от доли синегнойной инфекции в тех или иных регионах и странах (по аналогии с назначением макролидов). Увеличивающаяся доля *Achromobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *B. cepacia complex* также влияет на общие цифры, т. к. при этих инфекциях, безусловно, также требуется лечение ингаляционными АБП. Другим важнейшим обстоятельством, влияющим на неоднородность показателей, является доступность в различных регионах дорогостоящих ингаляционных форм тобрамицина и колестиметата натрия.

Несмотря на относительно неравномерное применение ингаляционных АБП в России, средние показатели по стране (41,3 %) соотносятся с европейскими данными (2013), где в большинстве стран таковые составляют 35–55 %.

В национальных Регистрах США и Великобритании демонстрируются намного более высокие цифры применения ингаляционных АБП, чем в других странах. Однако эти данные представлены только для больных с хронической синегнойной инфекцией, что логично повышает показатели (см. табл. 4). В других национальных регистрах, в частности Франции и Австралии, принцип представления данных аналогичен общеевропейскому и российскому Регистрам. Расчет доли осуществляется к общему числу пациентов, что определило показатели, схожие с европейскими и российскими, – 38,6 и 49,8 % для Франции и Австралии соответственно [25].

Если в общеевропейском и российском Регистрах представлена только доля больных, ингалирующих АБП > 3 мес. в году, то в национальных Регистрах США, Великобритании и Франции представлена также структура и доля конкретных АБП. Интересно, что в европейских странах наряду с тобрамицином и азтреонамом широко применяются препараты колистина, в то время как в США его доля значительно ниже. Приходится сожалеть, что в России ингаляционная форма азтреонама не зарегистрирована.

Панкреатические ферменты. Заместительная терапия панкреатическими ферментами в лечении МВ, безусловно, является одной из основных. Показания к их назначению – панкреатическая недостаточность. Панкреатические ферменты – самая назначаемая терапия у больных МВ в России, доля которой составляет в общем по стране 93,3 %. Тотальное, 100%-ное применение продемонстрировано в 12 из 30 регионов, включенных в Регистр. Россия наряду со странами Восточной Европы является одним из лидеров по применению этого вида терапии и значительно (на 5–15 %) превосходит таковое в Нидерландах, Франции, Великобритании и Бельгии. Парадокс данных показателей в том, что именно в нашей стране усилиями последних лет стала очевидна большая частота «мягких» генотипов / фенотипов заболевания, сопровождающихся сохранением нормальной функции поджелудочной железы, что должно определять не большую, а наоборот, меньшую частоту назначения панкреатических ферментов по сравнению с западными странами [26].

Почему же в нашей стране назначение данного вида терапии не соотносится с реальной частотой панкреатической недостаточности? Вероятно, ответ заключается в том, что во многих центрах и федеральных клиниках зачастую при диагностике МВ функция поджелудочной железы определяется как панкреатическая недостаточность, а диагноз формулируется как смешанная легочно-кишечная форма, что, конечно же, в ряде случаев приводит к абсолютно неверному и длительному назначению панкреатических ферментов. Усугубляет данную ситуацию чрезвычайно низкая в нашей стране частота обследования пациентов на содержание фекальной эластазы-1, отсутствие анализа трехдневного стула, низкий охват генетическим исследованием и / или невозможность клинической оценки его результатов. По опыту ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА

России, при назначении терапии панкреатическими ферментами многие врачи руководствуются не столько клинико-лабораторным статусом поджелудочной железы, сколько физическим развитием больного, показателями его роста, массы тела и индекса массы тела. Порочность этой практики в том, что в ряде случаев лечение низкого нутритивного статуса больного проводится все возрастающими дозами панкреатических ферментов вместо значительного увеличения общей калорийности питания и другой коррекции диеты, а также лечения других осложнений, например со стороны гепатобилиарной системы.

УДХК. Если панкреатические ферменты отечественными специалистами назначаются всего лишь несколько чаще, чем западноевропейскими, то использование УДХК в России в несколько раз выше, чем в развитых странах Европы. Так, по данным общеевропейского Регистра (2013), доля пациентов, которым назначена эта терапия, во Франции составила 32,5 %, в Великобритании – 20,9 %, в Бельгии – 21,6 %, в Дании – 21,5 %, в Италии – 26,7 %. Словом, в России очевидно чрезмерное высокое применение УДХК. Такая же ситуация складывается в некоторых странах Восточной Европы, а в Украине и Молдове данное лечение почти тотальное и составляет, как и в России, > 90 %.

При поражении гепатобилиарной системы у больного МВ УДХК считается единственным этиотропным лекарственным препаратом, доказавшим свою эффективность и безопасность при длительном применении даже у детей первого года жизни. Применение УДХК оказывает положительное влияние на активность ферментов печени, ее секреторную функцию, билиарный дренаж, гистологию и соотношение незаменимых жирных кислот, уменьшает литогенность желчи, предотвращает бактериальную транслокацию и развитие эндотоксемии. Кроме того, при длительном применении УДХК задерживается прогрессирование цирротических изменений и даже частично восстанавливаются участки фокального билиарного цирроза [27–29], однако достоверные данные о снижении смертности и необходимости трансплантации печени при приеме УДХК отсутствуют [30].

Ранняя диагностика и адекватная терапия поражений печени у больных МВ приобретает особую актуальность, т. к. в ряде работ указано на обратимый характер (на фоне лечения) таких изменений, как жировой гепатоз и холестаза. Вместе с тем клинические и лабораторные признаки поражения печени при МВ появляются поздно, как правило, лишь при далеко зашедшей стадии цирроза. Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению поражения печени при МВ, для подтверждения наличия осложнения со стороны печени необходимо иметь сочетание выраженных клинических изменений и / или лабораторных и / или инструментальных методов исследования [31, 32]. Отечественные рекомендации направлены на профилактическое / доклиническое лечение поражений печени [11, 18],

т. к. те или иные признаки поражения гепатобилиарной системы могут быть выявлены практически у всех (до 90 %) больных МВ детей (*Капустина Т.Ю.*, 2001) [33]. Очевидно, более прицельная оценка назначения УДХК и необходимость пересмотра и конкретизации рекомендаций продиктованы выявленным диссонансом между отечественными и западноевропейскими данными. Именно поэтому в настоящее время инициировано международное многоцентровое исследование с участием специалистов из России, Италии, Швеции и Австралии по изучению влияния терапии УДХК на тяжесть течения поражения печени и частоту развития цирроза.

Жирорастворимые витамины. Во всех международных рекомендациях и отечественных руководствах по МВ прописано, что все больные МВ с панкреатической недостаточностью ежедневно должны получать дополнительно жирорастворимые витамины (А, Д, Е и К) и β -каротин, а пациентам с сохранной функцией поджелудочной железы обязательно дополнительно назначается витамин Е [11, 31]. Тем не менее данные Регистра свидетельствуют о том, что только 78,3 % взрослых больных МВ получают витаминотерапию, что свидетельствует о недостаточном понимании врачами в регионах да и самими больными и их родителями важности данной терапии.

В завершение обсуждения следует отметить, что неоднородное применение той или иной терапии отмечено также и в США. Кроме упомянутых бронхолитических препаратов, дорназа альфа назначается в 42,2–100 %, ингаляционный тобрамицин – в 28,0–100 %, гипертонический раствор натрия хлорида – в 6,7–97,1 %, азитромицин – в 17,6–100 % случаев.

Отличия в объеме проводимой терапии между детьми и взрослыми определяются более глубоким снижением респираторной функции, высокой долей граммотрицательной инфекции и большей частотой осложнений среди пациентов старше 18 лет. Доминирование в клинической картине непрерывно рецидивирующего поражения легких у взрослых больных диктует более частое назначение бронхолитических препаратов, АБП и ГКС. С другой стороны, меньшая частота применения панкреатических ферментов среди взрослых, безусловно, связана с более высокой распространенностью среди них преимущественно легочной формы заболевания

Таблица 6
Сравнение ингаляционной терапии между США и странами Западной Европы
Table 6
Comparison of inhaled therapy in CF patients in USA and the Western Europe

Терапия	США	Западная Европа
Дорназа альфа	Более частое	Менее частое
Гипертонический раствор натрия хлорида	Более частое	Менее частое
Бронходилататоры	Более частое	Менее частое
Тобрамицин	Более частое	Менее частое
Колистин	Менее частое	Более частое

вследствие большего числа «мягких» генотипов. Этим же можно объяснить и меньшее назначение УДХК у взрослых больных [34].

В данной работе не только продемонстрированы особенности медикаментозной терапии МВ в России по сравнению с европейскими странами, но и выявлены очевидные различия в назначении некоторых лекарственных средств между США и странами Западной Европы. Эти различия представлены в табл. 6.

Ограничения исследования

Исследование на основе Регистра имеет те же ограничения, которые обсуждались в работах по генетической характеристике и микробиологическому профилю российских больных МВ [26]. Прежде всего, это отсутствие детализации в самой структуре заполняемых данных — не отражены названия конкретных используемых препаратов в каждом разделе (исключением является дорназа альфа, представленная одним оригинальным препаратом), не отражены дозы и продолжительность лечения. По сравнению с некоторыми национальными регистрами данные российского Регистра выглядят более скудно — не отражены патогенетическое лечение, противовоспалительная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, таблетированными отхаркивающими, антисекреторными препаратами и рядом других. В сравнении с данными других национальных регистров не всегда ясно, какая продолжительность терапии для обозначения ее как постоянной считается пограничной, что затрудняет объективное сопоставление данных.

Заключение

Впервые в России проведена оценка медикаментозной терапии больных МВ по данным национального Регистра.

Среди особенностей терапии российских больных по сравнению с европейскими можно выделить высокую долю назначения панкреатических ферментов, УДХК, дорназы альфа. По сравнению со странами Западной Европы чаще назначаются ингаляции гипертонического раствора натрия хлорида и внутривенная антибактериальная терапия. По сравнению с США чаще назначаются панкреатические ферменты, реже — бронходилататоры, гипертонический раствор натрия хлорида и ингаляционные АБП.

Среди причин неоднородного назначения тех или иных лекарственных средств в различных субъектах РФ можно выделить объективные и субъективные факторы. К первым можно отнести разную степень тяжести больных в регионах, включая неодинаковый микробиологический статус пациентов, наличие или отсутствие некоторых дорогостоящих препаратов, неразвитость амбулаторного звена; ко вторым — личный опыт врача и традиционно принятые программы лечения в конкретном регионе.

Развитие Регистра в будущем следует планировать в виде расширения спектра показателей. Прежде всего, очевидна необходимость в более подробном отражении конкретных лекарственных форм (МНН), доз и продолжительности лечения. Среди организационных аспектов, вероятно, необходимо учитывать объем проведения терапии в стационарных или амбулаторных условиях. В дальнейшем можно ожидать, что более подробная оценка медикаментозного лечения больных МВ в России даст возможность оптимизировать алгоритмы ведения пациентов и организацию помощи.

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest. The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Черняк А.В. и др. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией: ретроспективный анализ за 1993–2013 гг. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (4): 503–508.
2. Красовский С.А., Черняк А.В., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз в России: создание национального регистра. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2014; 93 (4): 44–55.
3. Сироткин Е.А. Муковисцидоз: диагностика, клинико-генетическая характеристика, региональные особенности, патогенез, медицинские и социальные проблемы, профилактика: Дисс. ... д-ра мед. наук. Саратов; 1999.
4. Романенко Н.И. Дифференцированный подход к лечению и реабилитации детей с муковисцидозом в Сибирском регионе: Дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2007.
5. Ашерова И.К. Снижение тяжести течения заболевания, повышение выживаемости и качества жизни больных муковисцидозом на основе совершенствования междисциплинарной медицинской помощи: Дисс. ... д-ра мед. наук. Москва; 2012.
6. Радионович А.М. Клиническое значение длительного применения субтерапевтических доз макролидов при хронической синегнойной инфекции у больных муковисцидозом: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2004.
7. Воронкова А.Ю. Клиническая эффективность и безопасность дорназы альфа в лечении хронического бронхолегочного процесса у детей, больных муковисцидозом: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2004.
8. Передерко Л.В. Глюкокортикостероиды и нестероидные противовоспалительные средства в длительной терапии муковисцидоза у детей: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2007.
9. Амелина Е.Л. Муковисцидоз взрослых: тактика амбулаторного ведения, выживаемость и качество жизни: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2000.
10. Цыганок А.В. Оптимизация диагностики и лечения муковисцидоза у детей: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2012.
11. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика; 2014.
12. Кондратьева Е.И. Инновационные методы терапии муковисцидоза. *Врач*. 2016; 2: 77–81.

13. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report 2014. Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Maryland; 2015. <http://www.cff.org>
14. UK Cystic Fibrosis Registry. Annual Data Report 2014. Cystic Fibrosis Trust; 2015. <http://www.cftrust.org.uk>
15. ECFS Patient Registry. Annual Data Report 2013. <http://www.ecfs.eu>
16. Heijerman H., Westerman E., Conway S. et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J. Cystic Fibrosis*. 2009; 8 (5): 295–315.
17. Mogaayzel P.J. Jr., Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 187 (7): 680–689.
18. Ашерова И.К., Капранов Н.И. Регистр как средство улучшения качества медицинской помощи больным муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 3: 96–100.
19. Баранов А.А., Баранова-Намазова Л.С., Симонова О.И. и др. Современные представления о диагностике и лечении больных с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (5): 589–604.
20. Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Волков И.К. и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Ингаляционная терапия». *Вопросы современной терапии*. 2014; 13 (6): 89–95.
21. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD): GINA. 2010.
22. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Муковисцидоз взрослых: увеличение выживаемости больных в Москве и Московской области. *Терапевтический архив*. 2012; 3: 54–58.
23. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R. et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med*. 2006; 354 (3): 229–240.
24. Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Волков И.К. и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Антимикробная терапия». *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2014; 93 (4): 107–112.
25. Cystic Fibrosis in Australia 2013. 16th Annual Report Australian Cystic Fibrosis Data Registry. <http://www.cystic-fibrosis.org.au>
26. Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Черняк А.В. и др. Генетическая характеристика больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным национального Регистра (2014). *Пульмонология*. 2016; 26 (2): 133–151.
27. Siano M., De Gregorio F., Boggia B. et al. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with cystic fibrosis at risk for liver disease. *Dig. Liver Dis*. 2010; 42: 428–431.
28. Lamireau T., Monnereau S., Martin S. et al. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J. Hepatol*. 2004; 41: 920–925.
29. Kappler M., Espach C., Schweiger-Kabesch A. et al. Ursodeoxycholic Acid Therapy in Cystic Fibrosis Liver Disease. A Retrospective Long-term Follow-up Case-Control Study. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2012; 36 (3): 266–273.
30. Cheng K., Ashby D., Smyth R. Ursodeoxycholic acid for Cystic Fibrosis-related liver disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Cochrane Database Syst. Rev*. 2014; (12): CD000222. DOI: 10.1002/14651858.CD000222.pub3.
31. Smyth A.R., Bell S.C., Wojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J. Cystic Fibrosis*. 2014; 13 (Suppl. 1): S23–S42.
32. Debray D., Kelly D., Houwen R. et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J. Cyst. Fibros*. 2011; 10 (2): S29–36.
33. Капустина Т.Ю. Изменения печени и их коррекция при муковисцидозе у детей на современном этапе: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2001.
34. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. Особенности муковисцидоза взрослых, по данным национального регистра 2013 года. *Consillium Medicum*. 2015; 17 (11): 53–59.

Поступила 12.09.16
УДК 616.24-003-004

References

1. Kashirskaya N.Yu., Krasovskiy S.A., Chernyak A.V. et al. Change in life expectancy of cystic fibrosis patients living in Moscow and a relationship with the treatment: a retrospective analysis (1993 – 2013). *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2015; 14 (4): 503–508 (in Russia).
2. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Kashirskaya N.Yu. et al. Cystic fibrosis in Russia: development of the National Register. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2014; 93 (4): 44–55 (in Russia).
3. Sirotkin E.A. Cystic fibrosis: diagnosis, clinical and molecular characterization, local features, pathogenesis, medical and social problems, and prevention: Diss. Saratov; 1999 (in Russia).
4. Romanenko N.I. Differential approach to treatment and rehabilitation of children with cystic fibrosis in Siberian region: Diss. Novosibirsk; 2007 (in Russia).
5. Asherova I.K. Severity attenuation, improvement in survival and quality of life of cystic fibrosis patients using interdisciplinary medical care: Diss. Moscow; 2012 (in Russia).
6. Radionovich A.M. Clinical significance of long-term treatment with suboptimal doses of macrolides in patients with cystic fibrosis and chronic Pseudomonas aeruginosa infection: Diss. Moscow; 2004 (in Russia).
7. Voronkova A.Yu. Clinical efficacy and safety of dornase alfa in cystic fibrosis children with chronic airway disease: Diss. Moscow; 2004 (in Russia).
8. Perederko L.V. Corticosteroids and non-steroid anti-inflammatory agents in long-term therapy of cystic fibrosis in children: Diss. Moscow; 2007 (in Russia).
9. Amelina E.L. Cystic fibrosis in adults: outpatient management, survival and quality of life: Diss. Moscow; 2000 (in Russia).
10. Tsyganok A.V. Improvement in diagnosis and treatment of cystic fibrosis in children: Diss. Moscow; 2012 (in Russia).
11. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. Cystic Fibrosis. Moscow: Medpraktika; 2014 (in Russia).
12. Kondrat'eva E.I. Innovative methods in treatment of cystic fibrosis. *Vrach*. 2016; 2: 77–81 (in Russia).
13. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report 2014. Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Maryland; 2015. <http://www.cff.org>
14. UK Cystic Fibrosis Registry. Annual Data Report 2014. Cystic Fibrosis Trust; 2015. <http://www.cftrust.org.uk>
15. ECFS Patient Registry. Annual Data Report 2013. <http://www.ecfs.eu>
16. Heijerman H., Westerman E., Conway S. et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients

- with cystic fibrosis: A European consensus. *J. Cystic Fibrosis*. 2009; 8 (5): 295–315.
17. Mogayzel P. J. Jr., Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 680–689.
 18. Asherova I.K., Kapranov N.I. A register as a way to improve medical care quality for patients with cystic fibrosis. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2012; 3: 96–100 (in Russia).
 19. Baranov A.A., Baranova-Namazova L.S., Simonova O.I. et al. A current view on diagnosis and treatment of patients with cystic fibrosis. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2015; 12 (5): 589–604 (in Russia).
 20. Amelina E.L., Asherova I.K., Volkov I.K. et al. A project of the National Consensus on Cystic Fibrosis (definition, diagnostic criteria, therapy). The chapter "Inhaled Therapy". *Voprosy sovremennoy terapii*. 2014; 13 (6): 89–95 (in Russia).
 21. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD): GINA. 2010.
 22. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Chernyak A.V. et al. Cystic fibrosis in adults: increased survival of patients in Moscow and the Moscow region. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; 3: 54–58 (in Russia).
 23. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R. et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (3): 229–240.
 24. Amelina E.L., Asherova I.K., Volkov I.K. et al. A project of the National Consensus on Cystic Fibrosis (definition, diagnostic criteria, therapy). The chapter "Antibacterial therapy". *Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2014; 93 (4): 107–112 (in Russia).
 25. Cystic Fibrosis in Australia 2013. 16th Annual Report Australian Cystic Fibrosis Data Registry. <http://www.cysticfibrosis.org.au>
 26. Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu., Chernyak A.V. et al. Genetic characterization of cystic fibrosis patients in Russian Federation according to the National Register, 2014. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (2): 133–151 (in Russia).
 27. Siano M., De Gregorio F., Boggia B. et al. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with cystic fibrosis at risk for liver disease. *Dig. Liver Dis.* 2010; 42: 428–431.
 28. Lamireau T., Monnereau S., Martin S. et al. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J. Hepatol.* 2004; 41: 920–925.
 29. Kappler M., Espach C., Schweiger-Kabesch A. et al. Ursodeoxycholic Acid Therapy in Cystic Fibrosis Liver Disease. A Retrospective Long-term Follow-up Case-Control Study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 36 (3): 266–273.
 30. Cheng K., Ashby D., Smyth R. Ursodeoxycholic acid for Cystic Fibrosis-related liver disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (12): CD000222. DOI: 10.1002/14651858.CD000222.pub3.
 31. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J. Cystic Fibrosis*. 2014; 13 (Suppl. 1): S23–S42.
 32. Debray D., Kelly D., Houwen R. et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (2): S29–36.
 33. Kapustina T.Yu. Liver disease and its current treatment in children with cystic fibrosis: Diss. Moscow; 2001 (in Russia).
 34. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu. et al. Particularities of cystic fibrosis in adults according to the National Register, 2013. *Consillium Medicum*. 2015; 17 (11): 53–59 (in Russia).

Received September 12, 2016
UDC 616.24-003-004

Информация об авторах

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, врач-пульмонолог 2-го пульмонологического отделения ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева» ДЗМ города Москвы, старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Амелина Елена Львовна – к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru

Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@mail.ru

Вороненко Анна Юрьевна – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: voronkova11@yandex.ru

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Горина Юлия Викторовна – к. м. н., старший научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России; тел.: (499) 134-93-31; e-mail: ygorinova@yandex.ru

Усачева Мария Валерьевна – научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: usa-mariya@yandex.ru

Ревель-Муроз Наталья Петровна – к. м. н., зав. отделением пульмонологии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; тел.: (351) 749-37-95; e-mail: natrem@mail.ru

Романенко Наталья Ивановна – к. м. н., зав. педиатрическим отделением ГБУЗ НО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»; тел.: (3832) 23-16-94; e-mail: cfcenter@ngs.ru

Рыбалкина Марина Георгиевна – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (3532) 56-00-19; e-mail: rybalkina_marina80@mail.ru

Сафонова Татьяна Ивановна – зав. пульмонологическим отделением БУЗ Омской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (3812) 37-30-68; e-mail: tatyanasafonova66@mail.ru

Сацук Наталья Анатольевна – зав. пульмонологическим отделением БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница»; тел.: (3466) 49-26-51; e-mail: SatsukNA@odbhmao.ru

Сергиенко Диана Фикретовна – д. м. н., профессор кафедры факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная академия» Минздрава России; тел.: (8512) 52-41-43; e-mail: gazken@rambler.ru

Сероклинов Валерий Николаевич – к. м. н., доцент кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и первичной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (3852) 55-99-20; e-mail: v.seroklinov@mail.ru

Симанова Татьяна Владимировна – д. м. н., заведующая пульмонологическим отделением БУЗ Удмуртской Республики «Республиканская детская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики»; тел.: (3412) 76-28-43; e-mail: tatyana_simanova@mail.ru

Симонова Ольга Игоревна – д. м. н., зав. отделением пульмонологии и аллергологии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России; тел.: (499) 134-93-31; e-mail: oisimonova@mail.ru

Скачкова Маргарита Александровна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (3532) 56-00-19; e-mail: skachkova.margarita@mail.ru

Смирнова Вера Владимировна – к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением ГБУ Рязанской области «Областная детская клиническая больница имени Н.В.Дмитриевой»; тел.: (4912) 36-32-95; e-mail: mbe11966@mail.ru

Смирнова Ирина Ивановна – врач-педиатр ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАН; тел.: (3822) 53-36-25; e-mail: barbarian@vtomske.ru

Стародубцева Оксана Ивановна – к. м. н., зав. пульмонологическим отделением БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница» Минздрава Удмуртской Республики; тел.: (3412) 46-55-80; e-mail: staroduboksan@mail.ru

Шашкевич Татьяна Вадимовна – зав. пульмонологическим отделением ГБУЗ «Брянская областная детская больница»; тел.: (4832) 41-75-92; e-mail: tanyadoc74@yandex.ru

Степаненко Татьяна Александровна – к. м. н., зав. пульмонологическим отделением № 2 Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»; тел.: (812) 338-94-86; e-mail: stepanenko-ta@mail.ru

Баранова Ирина Александровна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России; тел.: (495) 965-45-20; e-mail: iribanova@yandex.ru

Томилова Анна Юрьевна – к. м. н., зав. отделением аллергологии и пульмонологии ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА»; тел.: (499) 324-21-89; e-mail: anhen_lily@mail.ru

Филимонова Татьяна Анатольевна – к. м. н., врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГБУ Рязанской области «Областная детская кли-

ническая больница имени Н.В.Дмитриевой»; тел.: (4912) 36-32-95; e-mail: t080280f@mail.ru

Филлипова Татьяна Андреевна – врач-пульмонолог отделения пульмонологии Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»; тел.: (812) 338-48-95; e-mail: filippova_tatyan@bk.ru

Чукунов Владимир Викторович – к. м. н., ассистент кафедры детских болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого»; тел.: (913) 837-50-27; e-mail: doctorvov@mail.ru

Шабалова Лидия Абрамовна – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: shabalova@list.ru

Голубцова Ольга Игоревна – к. м. н., зав. отделением пульмонологии и аллергологии БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашии; тел.: (8352) 55-01-26; e-mail: vakkina2007@mail.ru

Шадрина Вера Владиславовна – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России; тел.: (342) 221-66-05; e-mail: verashadrina@mail.ru

Зоненко Оксана Григорьевна – ассистент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболкина ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России; тел.: (495) 936-93-74; e-mail: o.zonenko@mail.ru

Шевлякова Анна Александровна – врач пульмонологического отделения БУЗ Омской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (3812) 37-30-68; e-mail: aashevlyakova@mail.ru

Шерман Виктория Давидовна – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: tovika@yandex.ru

Карчевская Наталья Анатольевна – научный сотрудник лаборатории неинвазивной диагностики ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: karchevskaia@mail.ru

Науменко Жанна Константиновна – старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: naumenko_janna@mail.ru

Бутюгина Ирина Николаевна – врач-пульмонолог 2-го пульмонологического отделения БУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева» ДЗМ города Москвы; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: maxibut2@mail.ru

Грачева Ольга Юрьевна – зав. 2-м пульмонологическим отделением БУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева» ДЗМ города Москвы; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: golfa65@yandex.ru

Кеворкова Марина Семеновна – аспирант ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: mskevorkova@gmail.com

Яковлева Вера Борисовна – врач-пульмонолог пульмонологического отделения БУЗ «Самарская областная клиническая больница имени В.Д.Серафимовича»; тел.: (846) 956-43-11; e-mail: Tulipme@mail.ru

Каширская Наталья Юрьевна – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru

Author information

Krasovskiy Stanislav Aleksandrovich, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; pneumologist at the 2nd Pulmonology Department of D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Senior Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Amelina Elena L'vovna, PhD, Head of Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru

Voronkova Anna Yur'evna, PhD, Senior Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: voronkova111@yandex.ru

Kondrat'eva Elena Ivanovna, MD, Professor, Principal Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@mail.ru

Chernyak Aleksandr Vladimirovich, PhD, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84 e-mail: achi2000@mail.ru

Gorinova Yuliya Viktorovna, PhD, Senior Researcher at Division of Pulmonology and Allergy, Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 134-93-31; e-mail: ygorinova@yandex.ru

Usacheva Mariya Valer'evna, Researcher at Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: usa-mariya@yandex.ru

Revel'-Muroz Natal'ya Petrovna, PhD, Head of Department of Pulmonology, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; tel.: (351) 749-37-95; e-mail: natrem@mail.ru

Romanenko Nataliya Ivanovna, PhD, Head of Pediatric Department of Novosibirsk City Pediatric Emergency Clinical Hospital; tel.: (3832) 23-16-94; e-mail: cfcenter@ngs.ru

Rybalkina Marina Georgievna, PhD, Assistant Lecturer at Department of Hospital Pediatrics, Orenburg State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3532) 56-00-19; e-mail: rybalkina_marina80@mail.ru.

Safonova Tat'yana Ivanovna, Head of Pulmonology Department of Omsk Regional Pediatric Clinical Hospital; tel.: (3812) 37-30-68; e-mail: tatyana-safonova66@mail.ru

Satsuk Natal'ya Anatol'evna, Head of Pulmonology Department at Nizhnevartovsk District Pediatric Clinical Hospital, Khanty Mansiysk – Yugra autonomous district; tel.: (3466) 49-26-51; e-mail: SatsukNA@odbbmao.ru

Sergienko Diana Fikretovna, MD, Professor at Department of General Pediatrics, Astrakhan State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8512) 52-41-43; e-mail: gazken@rambler.ru

Seroklinov Valeriy Nikolaevich, PhD, Associate Professor at Department of Pediatrics, Faculty of Postgraduate Physician Training, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3852) 55-99-20; e-mail: v.seroklinov@mail.ru

Simanova Tat'yana Vladimirovna, PhD, Head of Pulmonology Department at Republic Pediatric Clinical Hospital, Healthcare Ministry of the Udmurtia Republic; tel.: (3412) 76-28-43; e-mail: tatyana_simanova@mail.ru

Simonova Olga Igorevna, MD, Head of Department of Pulmonology and Allergology at Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 134-93-31; e-mail: oisimonova@mail.ru

Skachkova Margarita Aleksandrovna, MD, Professor, Head of Department of Hospital Pediatrics, Orenburg State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 8(3532) 56-00-19; e-mail: skachkova.margarita@mail.ru

Smirnova Vera Vladimirovna, PhD, Head of Pulmonology Department at N.V.Dmitrieva Ryazan' Regional Pediatric Clinical Hospital; tel.: (4912) 36-32-95; e-mail: mbe11966@mail.ru

Smirnova Irina Ivanovna, Pediatrician at Federal Research Institute of Medical Genetics, Siberian Department of Russian Academy of Science; tel.: (3822) 53-36-25; e-mail: barbarian@vtomske.ru

Starodubtseva Oksana Ivanovna, PhD, Head of Pulmonology Department at the First Republic Clinical Hospital, Healthcare Ministry of the Udmurtia Republic; tel.: (3412) 46-55-80; e-mail: staroduboksan@mail.ru

Stashkevich Tat'yana Vadimovna, Head of Pulmonology Department at Bryansk Regional Pediatric Hospital; tel.: (4832) 41-75-92; e-mail: tanyadoc74@yandex.ru

Stepanenko Tat'yana Aleksandrovna, PhD, Head of Pulmonology Department at Saint-Petersburg City Multi-Profile Hospital No.2; tel.: (812) 338-94-86; e-mail: stepanenko-ta@mail.ru

Baranova Irina Aleksandrovna, MD, Professor at Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-45-20; e-mail: iribaranova@yandex.ru

Tomilova Anna Yur'evna, PhD, Head of Department of Allergology and Pulmonology at Federal Central Pediatric Clinical Hospital of Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 324-21-89; e-mail: anhen_lily@mail.ru

Filimonova Tat'yana Anatol'evna, PhD, Pneumologist at Pulmonology Department at N.V.Dmitrieva Ryazan' Regional Pediatric Clinical Hospital; tel.: (4912) 36-32-95; e-mail: t080280f@mail.ru

Filippova Tat'yana Andreevna, Pneumologist at Department of Pulmonology, Saint-Petersburg City Multi-Profile Hospital No.2; tel.: (812) 338-48-95; e-mail: filippova_tatyan@bk.ru

Chukunov Vladimir Viktorovich, PhD, Assistant Lecturer at Department of Pediatrics, V.F. Voyno-Yasenevskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 837-50-27; e-mail: doctorvov@mail.ru

Shabalova Lidiya Abramovna, PhD, Senior Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: shabalova@list.ru

Golubtsova Olga Igorevna, PhD, Head of Division of Pulmonology and Allergy, Republic Pediatric Clinical Hospital, Healthcare Ministry of Chuvash Republic; tel.: (8352) 55-01-26; e-mail: vakkina2007@mail.ru

Shadrina Vera Vladislavovna, PhD, Assistant Lecturer at Department of Hospital Pediatrics, E.A.Vagner Perm State Medical Academy Healthcare Ministry of Russia; tel.: (342) 221-66-05; e-mail: verashadrina@mail.ru

Zonenko Oksana Grigor'evna, Assistant Lecturer at Academician V.A. Tabolin Hospital Pediatrics Department, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 936-93-74; e-mail: o.zonenko@mail.ru

Shevlyakova Anna Aleksandrovna, Pneumologist at Omsk Regional Pediatric Clinical Hospital; tel.: (3812) 37-30-68; e-mail: aashevlyakova@mail.ru

Sherman Viktoriya Davidovna, PhD, Senior Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: tovika@yandex.ru

Karchevskaya Natal'ya Anatol'evna, Researcher at Laboratory of Non-invasive Diagnostics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-74-15; e-mail: karchevskaia@mail.ru

Naumenko Zhanna Konstantinovna, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: naumenko_janna@mail.ru

Butyugina Irina Nikolaevna, Pneumologist at the 2nd Pulmonology Department of D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: maxibut2@mail.ru

Gracheva Olga Yur'evna, Head of the 2nd Pulmonology Department of D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: golfa65@yandex.ru

Kevorkova Marina Semenovna, PhD student at N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 465-74-15; e-mail: mskevorkova@gmail.com

Yakovleva Vera Borisovna, Pneumologist at Pulmonology Department of V.D.Seredavin Samara State Regional Clinical Hospital; tel.: (846) 956-43-11; e-mail: Tulipme@mail.ru

Kashirskaya Nataliya Yur'evna, MD, Professor, Principal Researcher at Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru