



Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы

Е.И.Кондратьева^{1,2} ✉, А.Ю.Воронкова^{1,2}, Н.Ю.Каширская^{1,3}, С.А.Красовский^{1,4}, М.А.Старинова¹, Е.Л.Амелина⁴, С.Н.Авдеев^{4,5}, С.И.Куцев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

С 2011 г. ежегодно формируется регистр больных муковисцидозом (МВ) Российской Федерации. Анализ данных национального регистра, в котором аккумулированы большие объемы клинических и лабораторных показателей, является инструментом для понимания изменений демографических показателей, планирования мер по улучшению качества медицинской помощи и оценки их эффективности. **Целью** исследования явился анализ состояния здоровья российских пациентов с МВ и динамики основных клинико-лабораторных показателей за 2011–2021 гг. **Материалы и методы.** Проанализировано состояние здоровья российских пациентов с МВ на основании данных регистра больных МВ (2011–2021). **Результаты.** По данным анализа установлено увеличение общего числа пациентов с 1 026 до 3 969, а также числа больных, выявленных при помощи неонатального скрининга, до 53,5 % (2021) vs 28,8 % (2011). В 2011 г. генетическое исследование выполнено у 91,8 % пациентов, а в 2021 г. — у 93,6 %, при этом количество выявленных мутаций увеличилось с 80 до 90,5 % соответственно, а число пациентов с невыявленными мутациями снизилось с 9,5 до 3,2 % соответственно. Средний возраст установления диагноза МВ не претерпел изменений (3,3 ± 5,5 года (2011) vs 3,1 ± 6,2 года (2021)), несмотря на увеличение числа пациентов, диагноз у которых установлен при неонатальном скрининге. Разница среднего возраста (M ± SD) пациентов составила 11,5 ± 8,9 года (2011) vs 14 ± 9,8 года (2021)), доля взрослых больных — 24,95 % (2011) vs 27,4 % (2021). В течение 11 лет также претерпела изменения терапия — с 70,9 до 36,4 снизилось число курсов внутривенной терапии, с 8,7 до 70,7 % увеличилось число пациентов, применяющих гипертонический раствор натрия хлорида, до 45 % — ингаляционную противосинегнойную терапию, уменьшилось число случаев использования глюкокортикостероидов. Таргетная терапия применяется с 2018 г., при этом число пациентов, получающих патогенетические препараты, возрастает. **Заключение.** Динамика показателей регистра является показателем здоровья и динамики состояния российских пациентов с МВ. По результатам анализа данных регистра улучшается организация медицинской помощи, прогноз и проведение санитарно-эпидемиологических мероприятий, планирование терапии, оказание помощи регионам в организации амбулаторного наблюдения и микробиологического контроля. Задачей анализа регистра является организация помощи взрослым пациентам. **Ключевые слова:** муковисцидоз, регистр, патогенные варианты гена *CFTR*, спирометрия, таргетная терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании *Solopharm*.

Этическая экспертиза. Проект «Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации» одобрен 20.12.12 Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Пациенты и / или их представители подписали добровольное информированное согласие. В связи с переходом на новый формат регистра добровольное информированное согласие с изменениями было одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 21.02.21, протокол № 1 / 2.

© Кондратьева Е.И. и соавт., 2023

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Старинова М.А., Амелина Е.Л., Авдеев С.Н., Куцев С.И. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 171–181. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181

Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives

Elena I. Kondratyeva^{1,2} ✉, Anna Yu. Voronkova^{1,2}, Nataliya Yu. Kashirskaya^{1,3}, Stanislav A. Krasovsky^{1,4}, Marina A. Starinova¹, Elena L. Amelina⁴, Sergey N. Avdeev^{4,5}, Sergey I. Kutsev¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

- ² Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”: ul. Bolshaya Serpukhovskaya 62, Moscow, 115093, Russia
- ³ State Budgetary Health Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F.Vladimirsky”: ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia
- ⁴ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia
- ⁵ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

A registry of patients with cystic fibrosis (CF) of the Russian Federation has been compiled annually since 2011. Analysis of the national registry with large amounts of clinical and laboratory data helps understand changes in demographic indicators, plan measures to improve the quality of medical care and evaluate their effectiveness. **Aim.** To analyze health status of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation and the dynamics of key clinical and laboratory parameters from 2011 to 2021. **Methods.** The health status of CF patients was assessed using the registry data from 2011 to 2021. **Results.** The analysis revealed an increase in the total number of patients from 1,026 in 2011 to 3,969 in 2021, in the number of patients identified by neonatal screening from 28.8% to 53.5%, and in coverage by genetic testing from 91.8 to 93.6%. At the same time, the number of mutations detected dropped from 80 to 90.5% and the number of patients with unidentified mutations decreased from 9.5 to 3.2%. The mean age at diagnosis of cystic fibrosis did not change (3.3 ± 5.5 in 2011 and 3.1 ± 6.2 in 2021) despite an increase in the number of patients diagnosed through neonatal screening. There was a difference in $M \pm SD$ age from 2011 to 2021 (11.5 ± 8.9 in 2011 and 14 ± 9.8 in 2021). The proportion of adult patients was 24.95% in 2011 and 27.4% in 2021. The therapy changed over 11 years – the number of courses of intravenous therapy decreased from 70.9 to 36.4%, the number of patients using inhaled antipseudomonal therapy expanded to 45%, the number of patients using hypertonic sodium chloride solution expanded from 8.7 to 70.7%, the use of glucocorticoids decreased. The targeted therapy was introduced in 2018, and the number of patients receiving pathogenetic drugs is growing. **Conclusion.** The observed changes are indicative of the health status of Russian patients with cystic fibrosis. Analysis of registries helps improve the organization of medical care, predict and implement sanitary and epidemic measures, plan therapy, and assist the regions in organizing outpatient monitoring and microbiological control. The registry is analyzed to organize health care for adult patients.

Key words: cystic fibrosis, registry, pathogenic variants of the *CFTR* gene, spirometry, targeted therapy.

Conflict of interests. The authors did not declare any conflicts of interests.

Funding. The article was prepared with the financial support of Solopharm.

Ethical review. The draft Register of cystic fibrosis patients of the Russian Federation was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation on December 20, 2012. The patients with cystic fibrosis and/or their representatives signed an informed consent. When the new format of the registry was introduced, an updated informed consent was approved by the ethics committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation on February 21, 2021, protocol No.1/2.

© Kondratyeva E.I. et al., 2023

For citation: Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Kashirskaya N.Yu., Krasovsky S.A., Starinova M.A., Amelina E.L., Avdeev S.N., Kutsev S.I. Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 171–181 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181

Появление национальных и многонациональных регистров, в которых аккумулируются большие объемы клинических данных, стало инструментом для улучшения понимания изменений демографических показателей при муковисцидозе (МВ), планирования мер по улучшению качества медицинской помощи, оценки их эффективности. В России с 2011 г. ежегодно формируется регистр больных МВ с единым форматом представления данных, который, однако, дополняется и изменяется в соответствии с требованиями времени и меняющимися реалиями современных знаний о МВ и состояния системы оказания медицинской помощи больным МВ. В большинстве европейских стран, США, Канаде и Австралии существуют и эффективно функционируют национальные регистры больных МВ. Российский регистр интегрирован с момента его создания в европейский регистр [1, 2], содержит основные показатели для оценки состояния течения МВ у российских пациентов по сравнению с таковым у пациентов европейских стран [3, 4].

Европейский регистр существует с 2008 г. В настоящее время данные своих наблюдений за 52 246 пациентами с МВ представляют 40 стран [2]. Средняя

выживаемость пациентов с МВ неуклонно возрастает и в настоящее время в большинстве европейских стран превышает 40 лет [5, 6].

В Российской Федерации (РФ) с 2011 г. анализируются демографические данные пациентов с МВ и их динамика, диагностические критерии (сроки диагностики, число пациентов с мекониевым илеусом, у которых проводился неонатальный скрининг, данные потовой пробы, ДНК-диагностика), показатели респираторной функции, микробиологического пейзажа, осложнений и терапии. Таким образом реализована возможность проводить мониторинг и контроль над течением заболевания. По данным национального регистра оценивается влияние различных факторов на состояние больных, сравнивается организация медицинской помощи и противоэпидемиологических мероприятий в регионах [2, 7–10].

С 2011 г. регистр больных МВ в РФ являлся проектом общероссийской общественной организации «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом» (президент – профессор *Н.И.Капранов*) и Российского респираторного общества (президент – академик Российской академии наук *А.Г.Чучалин*). С 2019 г. регистр нового формата под эгидой Ассоци-

ации медицинских генетиков и Российского респираторного общества называется «База данных «Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации»». Операторами персональных данных и лицами, обрабатывающими персональные данные, являются с 2019 г. Акционерное общество «Астон Консалтинг» (<http://aston-health.com>) и Ассоциация медицинских генетиков. Преимуществом нового формата регистра является защита персональных данных, фиксированные статические показатели, в которые невозможно внести изменения без участия оператора (паспортная часть, генотип, диагностика заболевания, генотип). Удобство и простота введения данных позволяет избежать ошибок внесения данных, в связи с этим ожидается снижение числа некорректно введенных показателей. Передача данных третьим лицам осуществляется в деперсонифицированном (обезличенном) виде.

Целью исследования явилось изучение состояния здоровья российских пациентов с МВ и динамики основных клинико-лабораторных показателей за 2011–2021 г. на основании данных регистров.

Материалы и методы

Проанализированы данные регистров российских пациентов с МВ с 2011 по 2021 гг.

Формат регистра соответствует Европейскому Регистру (*European Cystic Fibrosis Society Patient Registry* (<https://www.ecfs.eu/ecfspr>); дата обращения: 12.12.22).

Проект «Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации» одобрен 20.12.12 Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «МГНЦ» Минобрнауки России). Пациенты и / или их представители подписали добровольное информированное согласие. В связи с переходом на новый формат регистра добровольное информированное согласие с изменениями одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ» Минобрнауки России 21.02.21, протокол № 1 / 2.

АО «Астон «Консалтинг» является сертифицированным оператором персональных данных (номер записи 77-14-002874 в реестре Федеральной службы по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций), имеет аттестат соответствия обеспечения информационной безопасности объекта информатизации подсистемы «Универсальный программный комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределенными и клинико-эпидемиологическими данными» в режиме удаленного доступа *Quinta*[®] требованиям безопасности № 11 / 20-021АТТ.

Результаты

В 1-м издании российского регистра (2011) обобщены данные о пациентах ($n = 1\,015$) из 17 регионов РФ, во 2-м – неопубликованные данные (2021) о пациентах ($n = 3\,969$) из 82 регионов РФ (см. рисунок).

Динамика демографических и диагностических показателей за 2011–2021 гг. представлена в табл. 1. За 11 лет число пациентов, включенных в регистр, увеличилось с 1 026 (2011) до 3 969 (2021). Однако по данным программы «14 высокозатратных нозологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации, примерное число российских пациентов с МВ составляет 4 230 человек. В РФ есть регионы, которые не участвуют или прекратили участие в национальном регистре, поэтому данные представлены неполностью. Однако за последние годы отмечено присоединение новых регионов-участников регистра.

В течение 11 лет установлено увеличение среднего возраста пациентов с МВ с $11,5 \pm 8,9$ до $14,0 \pm 9,8$ года ($M \pm SD$). Доля взрослых пациентов возросла с 25 до 27,4 % (2021).

Доля взрослых пациентов с МВ, включенных в Европейский регистр, составляет 53,13 %, детей – 46,87 %, медиана возраста установления диагноза МВ – 0,3 года [5].

С 2007 г. проводится неонатальный скрининг на МВ, в связи с этим число пациентов, выявленных по неонатальному скринингу, неуклонно растет. Доля



Рисунок. Динамика численности пациентов, включенных в российский регистр (2011–2021)*

Примечание: * – в т. ч. пациенты ($n = 1\,123$), которые не наблюдались в 2021 г.

Figure. Dynamics of the number of patients included in the Russian register (2011 – 2021)*

Note: *, incl. ($n = 1\,123$) patients that were not followed-up in 2021.

Таблица 1
Динамика демографических и диагностических показателей за период 2011–2021 гг.Table 1
Demographic and diagnostic characteristics in 2011 – 2021

Показатель	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018г	2019	2020	2021
Общее число больных, <i>n</i>	1 026	1 271	1 739	1 847	2 916	3 049	3 096	3 142	3 169	3 722	3 969
Статус больных:											
• живы, <i>n</i>	1 011	1 251	1 707	1 815	2 877	2 996	3 047	3 091	3 117	2 567	3 923
• умерли, <i>n</i> (%)	15 (1,46)	20 (1,57)	32 (1,84)	32 (1,73)	39 (1,33)	53 (1,73)	49 (1,60)	51 (1,62)	52 (1,57)	32 (0,85)	46 (1,15)
Возраст, годы, <i>M</i> ± <i>SD</i>	11,5 ± 8,9	11,8 ± 8,9	11,9 ± 9,1	12,2 ± 9,4	12,1 ± 9,5	12,2 ± 9,5	12,1 ± 9,4	12,8 ± 9,6	13,2 ± 9,8	13,7 ± 9,7	14,0 ± 9,8
Доля пациентов в возрасте ≥ 18 лет, %	25,0	26,2	25,9	25,7	24,6	24,3	22,3	24,7	25,5	26,5	27,4
Возраст установления диагноза, годы, <i>M</i> ± <i>SD</i>	3,3 ± 5,5	3,5 ± 5,6	3,4 ± 6,1	3,3 ± 5,8	3,2 ± 5,8	3,1 ± 5,8	3,1 ± 6,2	3,1 ± 6,1	3,2 ± 6,4	3,6 ± 6,1	3,1 ± 6,2
Мекониевый илеус, всего, %	5,4	5,7	6,4	7,0	7,3	7,7	8,1	8,5	8,7	8,9	9,2
Диагноз по неонатальному скринингу, %:											
• всего	28,8	32,4	36,0	38,5	40,0	44,7	47,8	48,2	49,7	52,3	53,5
• в отчетном году	78,3	73,8	75,0	79,8	74,6	73,0	66,0	72,9	64,9	80,2	65,8
Умерли, <i>n</i>	15	20	32	32	39	53	49	51	52	32	48
Возраст смерти, годы, <i>M</i> ± <i>SD</i>	15,9 ± 12,7	17,3 ± 8,8	17,1 ± 8,8	14,5 ± 10,4	18,9 ± 10,1	15,9 ± 11,2	22,0 ± 9,9	22,6 ± 9,9	22,5 ± 12,2	17,3 ± 10,7	23,7 ± 10,3

пациентов, выявленных по неонатальному скринингу, увеличилась с 28 (2011) до 53 % (2021).

Средний возраст установления диагноза остается без динамики – $3,3 \pm 5,5$ и $3,1 \pm 6,2$ года ($M \pm SD$) соответственно.

Средний возраст смерти пациентов увеличился с $15,9 \pm 12,7$ (2011) до $23,7 \pm 10,3$ года (2021), однако в 2020 г. составил $17,3 \pm 10,7$ года.

Отмечается положительная динамика охвата генетическим исследованием и снижение доли невыявленных генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в 2011–2021 гг., в то время как суммарная частота идентифицированных аллелей увеличилась с 80 до 90,5 % за счет оптимизации генетических исследований – создания алгоритма

ДНК-диагностики, включая расширение генетических вариантов на 1-м этапе, секвенирования и поиска крупных перестроек [10] (табл. 2). С течением времени с 69,1 до 84,2 % увеличилось число пациентов с двумя идентифицированными патогенными вариантами, с 9,5 (2011) до 3,2 % (2021) снизилось число пациентов с двумя невыявленными мутациями (табл. 2).

В 2021 г. выявлено 230 патогенных вариантов гена *CFTR*, причем 58 из них уникальны, т. к. отсутствуют в международных базах *CFTR*. При этом для определения патогенности неописанных генетических вариантов, согласно европейским и отечественным клиническим рекомендациям, требуется применение функциональных методов исследования хлорного канала [11, 12].

Таблица 2
Динамика доли пациентов, у которых проведена ДНК-диагностика, и число выявленных патогенных вариантов в течение 11 лет наблюдения, %Table 2
The proportion of patients who underwent DNA diagnostics and % of detected pathogenic variants during 11 years of follow-up, %

Год	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Число пациентов, <i>n</i>	1 026	1 309	1 968	2 131	2 916	3 049	3 096	3 142	3 169	3 722	3 969
Охват генетическим исследованием	91,8	91,1	87,5	87,7	88,2	90,4	92,4	94,3	95,0	93,0	93,6
Доля выявленных мутаций*	80,0	80,4	79,1	79,5	81,9	84,1	88,3	89,3	90,2	89,9	90,5
Выявлено мутаций:											
• 2*	69,1	69,2	66,1	66,5	70,4	73,4	80,2	82,4	83,5	83,3	84,2
• 1*	21,4	22,4	25,9	25,2	23,1	20,8	16,1	14,0	13,3	13,3	12,7
Обе мутации не выявлены*	9,5	8,4	8,0	8,3	6,5	5,8	3,7	3,7	3,2	3,5	3,2

Примечание: * – доля больных, у которых проведено генетическое исследование.

Note: *, the proportion of patients who underwent a genetic study.

За время наблюдения за российскими пациентами с МВ по мере расширения возможностей ДНК-диагностики, внедрения трехэтапного обследования пациентов с МВ, проведения программы ФГБНУ «МГНЦ» Минобрнауки России и фонда «Острова» по повышению охвата пациентов с МВ ДНК-диагностикой (2018–2019) (до пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2) и числа обследованных пациентов изменилась структура первых 10 наиболее часто встречающихся патогенных вариантов гена *CFTR* среди российских пациентов с МВ (табл. 3).

В течение 10 лет первые 2 позиции неизменно остаются за патогенными вариантами F508del и CFTRdele2,3 соответственно без явной динамики по частоте. На 3-й позиции остается «чувакская мутация» E92K, но частота ее выявляемости среди обследованных пациентов увеличилась и составила 3,46 % vs 2,65 % (2011). На 4-е место по распространенности среди российских пациентов в 2021 г. вышла т. н. кавказская мутация 1677delT>A (2,25 %), в то время как в 2011 г. ее не было в списке 10 частых патогенных вариантов. Патогенный вариант 2184insA, ранее не выявленный среди частых, в 2021 г. занял 7-е место, его частота составила 1,94 %, а ранее занимавший 7-ю позицию в таблице частых вариантов G542X теперь не выявляется среди 10 частых вариантов гена *CFTR*.

При сравнении наиболее частых мутаций у российских больных с европейскими странами и США показано, что на 1-м месте остается патогенный вариант F508del, но отмечена разница в его распространении: 51,55 (в РФ), 60,41 (в Европе) и 85,8 % (в США). В то же время 2-я по частоте мутация CFTRdele2,3 в РФ в европейских странах составляет всего 0,96 %, а в США не входит в 1-ю десятку по распространенности патогенных вариантов. Второй по частоте вариант G542X в США (4,5 %) и Европе (2,75 %) в РФ занимал в 2011 г. лишь 7-е место (1,33 %), а в 2021 г.

он не входит в список 10 самых частых патогенных вариантов [6, 13].

В регистр вносятся и анализируются основные показатели, характеризующие здоровье пациентов и течение МВ. В табл. 4 представлена динамика (2011–2021) основных клинических и лабораторных показателей.

За период 2011–2021 гг. у пациентов с МВ изменился микробный пейзаж – уменьшилось количество резистентной флоры: доля MRSA составляла 6,4 % (2015), а в 2021 г. снизилась до 4,9 %, доля *Burkholderia cepacia complex* – 7 % (2011) vs 5,5 % (2021). Отмечен рост *Achromobacter spp.* с 3,2 (2014) до 7,6 % (2021). В течение изучаемого периода доля пациентов с микобактериозом несколько уменьшилась – с 1,6 до 1,2 %. В отношении числа пациентов, у которых выявлена *Pseudomonas aeruginosa* (как хронического, так и рецидивирующего течения), и респираторной функции ($M \pm SD$) (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 84,6 ± 30,1 % (2011) vs 86,6 ± 23,3 % (2021)) положительная динамика не отмечена. Повышение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) с течением времени было несколько больше – 74,6 ± 29,4 (2011) vs 79,2 ± 28,9 (2021). Нутритивный статус у детей и взрослых не претерпел значимых изменений за весь период наблюдения. Данный факт можно связать с увеличением числа пациентов из регионов, где система динамического наблюдения пациентов отсутствует.

У пациентов с осложнениями МВ установлена положительная динамика в снижении доли лиц с электролитными расстройствами, что связано с профилактическими мерами, проводимыми сразу после установления диагноза МВ в виде повышенной дотации соли, своевременной коррекции электролитных нарушений в случаях повышенного потоотделения, обучения родителей.

Таблица 3
Частые генетические варианты гена *CFTR* по данным регистров российских пациентов с муковисцидозом в 2011 и 2021 гг. по сравнению с таковыми у пациентов из Европы и США (2020)

Table 3
Common genetic variants of the *CFTR* gene according to the 2011 and 2021 cystic fibrosis patient registries of the Russian Federation compared with common variants in Europe and the USA (2020)

№ п/п	Генетический вариант, %							
	Российская Федерация				Европа		США	
	2011		2021		2020		2020	
1	F508del	52,79	F508del	51,55	F508del	60,41	F508del	85,8
2	CFTRdele2,3	6,32	CFTRdele2,3	6,11	G542X	2,75	G542X	4,5
3	E92K	2,65	E92K	3,46	N1303K	2,18	G551D	4,3
4	2184insA	2,02	1677delT>A	2,25	G551D	1,26	R117H	3,3
5	3849+10kbC>T	1,65	3849+10kbC>T	2,22	W1282X	1,07	N1303K	2,4
6	2143delT	1,65	2143delT	1,98	2789+5G->A	1,07	W1282X	2,2
7	G542X	1,33	2184insA	1,94	3849+10kbC->T	1,0	3849+10kbC->T	1,9
8	N1303K	1,33	W1282X	1,72	CFTRdele2,3	0,96	R553X	1,8
9	W1282X	1,11	L138ins	1,64	R117H	0,95	1717-1G->T	1,6
10	L138ins	1,06	N1303K	1,52	1717-1G->T	0,88	621+1G->T	1,6

Таблица 4
Динамика основных клинических и лабораторных показателей у российских пациентов с муковисцидозом (2011–2021)

Table 4
Dynamics of the main clinical and laboratory parameters from 2011 to 2021 in Russian patients with cystic fibrosis (2011 – 2021)

Показатели	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Микробиологический статус											
<i>Staphylococcus aureus</i> , %	58,4	58,4	53,8	55,3	56,0	58,0	57,1	58,4	61,5	63,1	63,1
MRSA, %	–	–	–	–	6,4	4,0	4,0	4,1	4,1	3,1	4,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , %:											
• хроническое инфицирование	32,3	30,8	31,8	31,1	32,1	31,6	32,4	33,0	34,3	34,1	33,6
• интермиттирующий высев	15,1	14,5	14,8	14,6	15,1	15,2	14,9	15,0	15,8	16,9	15,4
<i>Burkholderia cepacia</i> complex, %	7,0	6,3	7,9	6,9	6,6	6,0	6,2	5,8	5,5	5,1	5,5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , %	3,4	3,8	3,9	3,3	3,4	3,5	3,5	4,3	5,9	5,3	4,3
<i>Achromobacter</i> spp., %	–	–	–	3,2	3,9	4,4	4,6	5,8	6,6	7,6	7,6
Непсевдомонадная грамотрицательная флора, %	13,4	14,9	11,4	10,3	7,5	8,4	14,1	8,9	11,0	–	–
Легочный (нетуберкулезный) микобактериоз, %	1,6	1,2	0,8	0,8	0,9	0,7	0,7	0,9	1,0	1,7	1,2
Респираторная функция, %_{дож.}, M ± SD											
ФЖЕЛ	84,6 ± 30,1	83,9 ± 26,4	84,5 ± 24,5	84,8 ± 25,0	83,4 ± 24,6	83,3 ± 23,5	84,5 ± 23,1	84,6 ± 21,8	84,6 ± 21,6	85,7 ± 22,1	86,6 ± 23,3
ОФВ ₁	74,6 ± 29,4	73,4 ± 28,5	75,2 ± 26,9	75,4 ± 26,9	77,6 ± 26,1	77,6 ± 26,1	77,6 ± 26,1	77,6 ± 26,1	77,6 ± 26,2	78,6 ± 26,5	79,2 ± 28,9
Нутритивный статус											
Медиана перцентиля ИМТ:											
• среди детей	29,0 (55,6)	24,3 (47,4)	31,1 (55,9)	31,6 (51,0)	29,1 (48,8)	26,5 (44,4)	29,5 (50,1)	29,1 (48,9)	30,5 (49,5)	30,2 (52,0)	Н/Д
• среди взрослых	18,8 (3,9)	19,1 (3,6)	18,9 (3,7)	19,0 (4,0)	19,1 (3,9)	19,4 (3,8)	19,1 (3,8)	19,0 (4,2)	19,1 (3,8)	19,1 (3,7)	Н/Д

Примечание: MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus*) – метициллинрезистентный золотистый стафилококк; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИМТ – индекс массы тела; Н/Д – нет данных.

Снижение числа случаев поражения печени без цирроза связано с появлением четких критериев заполнения данного раздела в регистре. Отмечено снижение числа пациентов с остеопорозом с 14,5 (2011) до 6,4 % (2021). Доля пациентов, у которых наблюдались легочное кровотечение и пневмоторакс, снизилась до 0,6 % (2021). С 3,2 до 4,2 % возросла заболеваемость сахарным диабетом и с 15,0 % (2011) до 36,7 % (2021) – полипозом носа. Динамика частоты осложнений течения МВ среди российских пациентов представлена в табл. 5.

Динамика проводимой терапии и внедрения новых методов лечения пациентов с МВ в РФ представлена в табл. 6. За анализируемый период наблюдения с 8,7 до 70,7 % возросло число пациентов, у которых применяется 7%-ный гипертонический раствор (ГР) натрия хлорида. В РФ 7%-ный ГР с 0,1%-ным раствором гиалуроната натрия зарегистрирован как средство медикаментозного назначения, что затрудняет его закупку для пациентов с МВ региональными органами здравоохранения. В сложившейся ситуации особое значение приобретает стоимость данной комбинации, что делает более доступным применение средства меди-

цинского назначения 7%-ный ГР с 1%-ным раствором гиалуроната натрия Ингасалин® (ООО «Гротекс», Россия).

С 2019 г. в качестве муколитической терапии у пациентов с МВ применяется ингаляционный маннитол 400 мг 2 раза в день, за 3 года эта цифра увеличилась до 5,8 %. Традиционно сохраняется высокая доля лиц, у которых применяется дорназа альфа – 93,4 % (2011) vs 95,1 % (2021). Отмечено снижение с 70,9 (2011) до 36,4 % доли пациентов, у которых проводится внутривенная антибактериальная терапия. Несколько снизилось число случаев назначения азитромицина в субингибирующих дозировках – с 34,7 (2011) до 25,9 % (2021). Таргетная терапия (ТТ) вносится в регистр с 2018 г., при этом за 4 года доля пациентов, получающих различные патогенетические препараты, увеличилась до 7,5 % (2021).

В течение 11 лет прогрессивно увеличивается число трансплантаций органов у больных МВ (табл. 7). За отчетный период проведено 53 трансплантации легких (на 31.12.21 живы 38 пациентов), 17 трансплантаций печени (живы 14 пациентов), 1 трансплантация почек (пациент жив).

Таблица 5
Динамика осложнений муковисцидоза среди российских пациентов (2011–2021); %

Table 5
Cystic fibrosis complications in Russian patients (2011 – 2021); %

Осложнения заболевания в отчетном году	2011	2018	2019	2020	2021
Аллергический бронхолегочный аспергиллез	1,3	2,0	2,3	2,5	2,2
Сахарный диабет с применением инсулина	3,2	2,7	3,3	3,2	4,2
Пневмоторакс, при котором потребовалось дренирование	1,5	0,5	0,7	0,7	0,6
Легочное кровотечение	2,6	0,9	1,0	1,5	0,6
Цирроз печени:					
• с портальной гипертензией / гиперспленизмом	4,2	3,9	4,9	4,0	3,9
• без портальной гипертензии / гиперспленизма	4,3	2,2	2,3	3,1	3,4
• о наличии гипертензии неизвестно	0,3	0,4	0,3	0,5	0,1
Поражение печени без цирроза	23,2	11,9	13,0	17,9	15,5
Остеопороз (низкая костная масса)	14,5	6,9	6,4	5,2	6,4
Полипоз верхних дыхательных путей	15,0	28,3	33,4	31,8	36,7
Электролитные расстройства	4,0	2,9	3,2	3,1	3,7

Таблица 6
Динамика применяемой терапии у пациентов с муковисцидозом (2011–2021); %

Table 6
Therapy used by patients with cystic fibrosis (2011 – 2021); %

Терапия в отчетном году	2011	2018	2019	2020	2021
Гипертонический раствор натрия хлорида	8,7	67,6	71,5	72,7	70,7
АБП:					
• ингаляционные	41,3	45,9	46,7	45,7	45,0
• внутривенные	70,9	38,0	33,2	32,3	36,4
• пероральные	69,1	59,4	55,0	57,4	61,4
Бронходилататоры	63,0	49,9	50,5	45,5	47,5
ГКС:					
• ингаляционные	26,8	14,9	14,6	10,3	11,3
• системные	8,3	3,7	3,4	3,6	3,4
Дорназа альфа	93,4	95,7	95,8	95,2	95,1
Азитромицин в субингибирующей дозе	34,7	31,9	30,6	26,5	25,9
Урсодезоксихолевая кислота	93,2	88,6	87,9	88,1	86,4
Панкреатические ферменты	94,2	92,2	90,8	93,3	89,8
Жирорастворимые витамины	88,1	88,9	88,3	91,2	84,2
Кинезитерапия	79,9	80,0	79,4	81,6	73,1
Кислородотерапия	6,2	4,5	4,5	4,4	5,4
Ингибиторы протонной помпы	–	18,8	20,3	23,5	21,2
Ингаляционный маннитол	–	–	3,2	3,9	5,8
ТТ	–	0,35	0,48	0,9	7,35

Примечание: АБП – антибактериальные препараты; ГКС – глюкокортикостероиды; ТТ – таргетная терапия.

Таблица 7
Динамика трансплантаций органов у российских больных муковисцидозом; n (%)

Table 7
Dynamics of organ transplants in Russian patients with cystic fibrosis; n (%)

Трансплантация	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Всего
Легких	1 (1)	2 (2)	2 (1)	1 (0)	9 (7)	6 (6)	8 (6)	9 (7)	7 (4)	5 (1)	3 (3)	53 (38)
Печени	0	1 (1)	0	0	3 (3)	0	0	4 (3)	2 (2)	2 (0)	4 (0)	17 (14)
Почек	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)

Обсуждение

За 11 лет число пациентов с МВ, включенных в российский регистр, увеличилось с 1 026 (2011) до 3 969 (2021). Однако по данным программы «14 высокочрезвычайных нозологий» Минздрава России примерное число пациентов с МВ в РФ составляет 4 230. С 25 (2011) до 27,4 % (2021) возросла доля взрослых пациентов. В течение 11 лет с $11,5 \pm 8,9$ до $14,0 \pm 9,8$ года ($M \pm SD$) увеличился средний возраст пациентов. Однако с учетом того, что по данным Европейского регистра число взрослых пациентов составляет 53,13 % [6], РФ значительно отстает по этому показателю от европейских стран. Незначительное увеличение доли взрослых пациентов, включенных в российский регистр, в целом связано с добавлением в регистр новых регионов, в которых еще отсутствует динамическое наблюдение за пациентами с МВ, не налажена служба амбулаторной помощи, в большинстве регионов страны не созданы условия для наблюдения за взрослыми пациентами с МВ, которые вынуждены обращаться в московский центр по мере возможности.

Несмотря на увеличение с 28 (2011) до 53 % (2021) доли больных МВ, выявленных при неонатальном скрининге, средний возраст установления диагноза остается без динамики — $3,3 \pm 5,5$ года vs $3,1 \pm 6,2$ года ($M \pm SD$) соответственно, что, возможно, связано с совершенствованием начатости врачей и большим числом пациентов с диагнозом, установленным по клиническим проявлениям, родившихся до внедрения неонатального скрининга.

Средний возраст смерти пациентов повысился с $15,9 \pm 12,7$ (2011) до $23,7 \pm 10,3$ года (2021), однако в 2020 г. он составил $17,3 \pm 10,7$ года. Возможно, в 2020 г. снижение возраста смерти связано с пандемией новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Увеличение суммарной частоты идентифицированных аллелей с 80 до 90,5 % произошло за счет оптимизации генетических исследований — создания алгоритма ДНК-диагностики, включая расширение генетических вариантов на 1-м этапе, секвенирование и поиск крупных перестроек. С течением времени доля пациентов с 2 идентифицированными патогенными вариантами увеличилась с 69,1 до 84,2 %, а с 2 невыявленными мутациями — снизилась с 9,5 до 3,2 %. В течение 10 лет первые 2 позиции неизменно остаются за патогенными вариантами F508del и CFTRdele2,3 соответственно, без явной динамики частоты. Выявляемость «чувашской мутации» E92K по сравнению с 2011 г. увеличилась и составила 3,46 %. Увеличение распространенности патогенного варианта 1677delT>A до 2,25 % связано с включением в регистр данных пациентов из кавказских республик и работой лаборатории эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ» Минобрнауки России. При сравнении наиболее частых мутаций у пациентов из РФ, европейских стран и США отмечена разница в распространенности патогенного варианта F508del: 51,55 (в РФ), 60,41 (в Европе) и 85,8 % (в США). Патогенный вариант CFTR dele2,3 в РФ и европейских странах составляет всего 0,96 %, а в США не входит в 1-ю десятку [6].

За период 2011–2021 гг. уменьшилось количество резистентной флоры: доля MRSA в 2015 г. составляла 6,4 %, а в 2021 г. снизилась до 4,9 %, доля *Burkholderia cepacia complex* — с 7 (2011) до 5,5 % (2021), что, безусловно, говорит об эффективности противоэпидемиологических мер, принимаемых врачебным сообществом (микробиологический мониторинг, разделение потоков пациентов, агрессивная антибактериальная терапия при первом высеве *Burkholderia cepacia complex* и т. д.). Настораживает рост *Achromobacter spp.* с 3,2 (2014) до 7,6 % (2021). Возможно, это связано с улучшением диагностических возможностей микробиологических лабораторий и повышением их информированности. В течение изучаемого периода число пациентов с микобактериозом снизилось с 1,6 до 1,2 %, хотя число лиц, направляемых на это обследование, растет с каждым годом. К сожалению, не отмечено отчетливой положительной динамики доли пациентов, инфицированных *P. aeruginosa* как хронического, так и рецидивирующего течения.

Факт отсутствия положительной динамики нутритивного статуса пациентов с МВ (как взрослых, так и детей) можно связать с увеличением доли пациентов из регионов, где отсутствует система динамического наблюдения.

При анализе числа пациентов с осложнениями МВ отмечена положительная динамика в снижении доли пациентов с электролитными расстройствами, что связано с введением неонатального скрининга, профилактическими мерами, проводимыми сразу после установления диагноза в виде повышенной дотации соли, своевременной коррекции электролитных нарушений в случаях повышенного потоотделения, а также обучением родителей. Снижение числа пациентов с поражением печени без цирроза связано с появлением четких критериев заполнения данного раздела в регистре. Снижение числа пациентов с остеопорозом с 14,5 (2011) до 6,4 % (2021) связано с профилактическими мероприятиями в виде повышенными дотациями витамина D, препаратов кальция, коррекцией кишечного синдрома. Увеличение числа пациентов с сахарным диабетом с 3,2 до 4,2 % соответствует росту числа взрослых пациентов. Увеличение числа случаев полипоза носа с 15,0 % (2011) до 36,7 % (2021) связано не только с совершенствованием диагностики и начатости врачей, но и регулярным динамическим наблюдением.

Изменение схемы терапии связано с внесением в протоколы ведения пациентов новых ее видов. С 8,7 до 70,7 % возросло число пациентов, у которых применяется 7%-ный ГР натрия хлорида. Это связано также с информированием врачей и пациентов о быстром муколитическом эффекте 7%-го ГР как регидранта и его способностью ингибировать рост *P. aeruginosa* в биопленках. По результатам исследований показано, что уже 3%-ный ГР способен ингибировать рост *P. aeruginosa* в биопленках, которые обнаруживались на эндотрахеальных трубках через 24 ч после их установки [14, 15].

Кроме того, ГР ингибирует синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов [16].

Следует отметить, что в состав медицинского изделия Ингасалин® также входит высокомолекулярная гиалуроновая кислота массой > 1 млн Да, что обуславливает ее высокую противовоспалительную активность, при которой снижается риск нежелательных реакций [17].

При использовании ингаляционного медицинского изделия Ингасалин® форте 7 % на модели блеомицинового фиброза легких у крыс продемонстрирована способность на 87,5 % уменьшать выраженность алтерационных и фибротических изменений в органе, вызываемых токсикантом. Таким образом, при применении препарата Ингасалин® форте 7 % минимизируется выраженность интерстициально-десквамативных и фиброзных изменений в легких [18].

Дополнительным удобством является возможность применения препарата Ингасалин® 3- и 7%-ной концентраций раствора NaCl. В раннем детском возрасте, как правило, терапия начинается с 3%-ной концентрации раствора и последовательно повышается до 7%-ной.

С 2019 г. в качестве муколитической терапии у пациентов с МВ применяется маннитол; за 3 года число случаев его применения увеличилось до 5,8 %. Доля пациентов, которым назначается дорназа альфа, на фоне появления на российском рынке отечественного биоаналога (2020–2021) не снизилась и остается по-прежнему высокой. Снижение применения глюкокортикостероидной терапии свидетельствует о некотором улучшении состояния здоровья пациентов. При включении в базисную терапию ингаляционных противосинегнойных препаратов у пациентов, инфицированных *P. aeruginosa*, число курсов внутривенной антибактериальной терапии понизилось с 70,9 (2011) до 36,4. Применение азитромицина с противовоспалительной целью снизилось с 34,7 (2011) до 25,9 % (2021), хотя доля пациентов с хронической *P. aeruginosa*, при которой азитромицин назначается в субингибирующих дозировках, не уменьшилась с течением времени.

Особый интерес представляет увеличение числа пациентов, получающих ТТ (эти данные вносятся в регистр с 2018 г.). За эти 4 года доля пациентов, получающих различные патогенетические препараты, прогрессивно увеличивается и составляет 7,5 % (2021). ТТ в 2021 г. в основном получали дети, которые обеспечиваются через Фонд поддержки детей с жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в т. ч. редкими (орфанными) заболеваниями «Круг добра». В РФ в целом ТТ стартовала на 1 десятилетие позднее, чем в экономически развитых странах Европы и Северной Америки.

Заключение

В регистре пациентов с МВ содержится информация, которая позволяет врачам и организаторам здравоохранения не только объективно оценивать состояние здоровья пациентов с МВ, эффективность разных методов терапии МВ и объем доступной медицинской помощи в разных регионах РФ, но и совершенство-

вать организацию помощи пациентам и разрабатывать клинические рекомендации. По результатам анализа данных регистра установлено, что основной задачей является не только создание специализированных центров, особенно для взрослых пациентов, но и обеспечение их ТТ, при этом требуются организация ежеквартального динамического наблюдения за пациентами квалифицированных специалистов и разработка организационных решений по внедрению необходимых методов исследования. При решении организационных проблем и доступности применения ТТ у взрослых больных МВ, несомненно, увеличится не только доля взрослых пациентов, но и продолжительность жизни российских больных МВ.

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

Литература

1. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А. и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. М.: Медпрактика-М; 2022. Доступно на: https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf [Дата обращения: 05.12.22].
2. European Cystic Fibrosis Society. ECFS patient registry. Updated: February 13, 2019. Available at: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/project> [Accessed: December 12, 2022].
3. Salvatore D., Buzzetti R., Mastella G. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 5: Update 2012–2015 on lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51 (11): 1251–1263. DOI: 10.1002/ppul.23473.
4. Vongthilath R., Richaud Thiriez B., Dehillotte C. et al. Clinical and microbiological characteristics of cystic fibrosis adults never colonized by pseudomonas aeruginosa: analysis of the french CF registry. *PLoS One.* 2019; 14 (1): e0210201. DOI: 10.1371/journal.pone.0210201.
5. McKone E.F., Ariti C., Jackson A. et al. Survival estimates in European cystic fibrosis patients and the impact of socioeconomic factors: a retrospective registry cohort study. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (3): 2002288. DOI: 10.1183/13993003.02288-2020.
6. European Cystic Fibrosis Society. ECFS patient registry annual data report. 2020. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSR_Report_2020_v1.0%20%2807Jun2022%29_website.pdf [Accessed: December 10, 2022].
7. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Роль регистра московского региона в ведении больных муковисцидозом. *Пульмонология.* 2013; (2): 27–32. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-2-27-32.
8. Ашерова И.К., Капранов Н.И. Регистр как средство улучшения качества медицинской помощи больным муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология.* 2012; 9 (3): 96–100. DOI: 10.15690/pf.v9i3.330.
9. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Бобровнический В.И. и др. Клиничко-генетическая и микробиологическая характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Московском регионе и Республике Беларусь. *Пульмонология.* 2018; 28 (3): 296–306. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-296-306.
10. Красовский С.А., Черняк А.В., Воронков А.Ю. и др. (ред.). Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016. М.: Медпрактика-М; 2018. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registre_2016%20стр.pdf [Дата обращения: 05.12.22].
11. Кистозный фиброз (муковисцидоз). Клинические рекомендации. 2021. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> [Дата обращения: 10.12.22].

12. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
13. European Cystic Fibrosis Society. Patient Registry. 2021. Available at: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry> [Accessed: December 10, 2022].
14. Michon A.L., Jumas-Bilak E., Chiron R. et al. Advances toward the elucidation of hypertonic saline effects on *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e90164. DOI: 10.1371/journal.pone.0090164.
15. Thorarindottir H.R., Kander T., Holmberg A. et al. Biofilm formation on three different endotracheal tubes: a prospective clinical trial. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 382. DOI: 10.1186/s13054-020-03092-1.
16. Mitra S., Schiller D., Anderson C. et al. Hypertonic saline attenuates the cytokine-induced pro-inflammatory signature in primary human lung epithelia. *PLoS One.* 2017; 12 (12): e0189536. DOI: 10.1371/journal.pone.0189536.
17. Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A. et al. Hyaluronic acid improves “pleasantness” and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv. Ther.* 2010; 27 (11): 870–878. DOI: 10.1007/s12325-010-0076-8.
18. Семивеличенко Е.Д., Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В., Карев В.Е. Эффективность медицинского изделия на основе гипертонического раствора натрия хлорида (7 %) и натрия гиалуроната (0,1 %) на модели экспериментального фиброза легких. *Фарматека.* 2022; 29 (10): 31–36. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.10.31-36.
6. European Cystic Fibrosis Society. ECFS patient registry annual data report. 2020. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFS_PR_Report_2020_v1.0%20%2807Jun2022%29_website.pdf [Accessed: December 10, 2022].
7. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Chernyak A.V. et al. [A role of Moscow regional register for management of cystic fibrosis patients]. *Pul'monologiya.* 2013; (2): 27–32. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-2-27-32 (in Russian).
8. Asherova I.K., Kapranov N.I. [The register as a means of improving the quality of mucoviscidosis patients' treatment]. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2012; 9 (3): 96–100. DOI: 10.15690/pf.v9i3.330 (in Russian).
9. Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Bobrovnichiy V.I. et al. [Clinical, molecular, and microbiological characteristics of cystic fibrosis patients at Moscow region and Belarus' Republic]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (3): 296–306. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-296-306 (in Russian).
10. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Voronkov A.Yu. et al. (eds.). [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2016]. Moscow: Medpraktika-M; 2018. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registre_2016%20ctp.pdf [Accessed: December 05, 2022] (in Russian).
11. [Cystic fibrosis (cystic fibrosis)]. Clinical guidelines. 2021. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> [Accessed: December 10, 2022] (in Russian).
12. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
13. European Cystic Fibrosis Society. Patient Registry. 2021. Available at: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry> [Accessed: December 10, 2022].
14. Michon A.L., Jumas-Bilak E., Chiron R. et al. Advances toward the elucidation of hypertonic saline effects on *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e90164. DOI: 10.1371/journal.pone.0090164.
15. Thorarindottir H.R., Kander T., Holmberg A. et al. Biofilm formation on three different endotracheal tubes: a prospective clinical trial. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 382. DOI: 10.1186/s13054-020-03092-1.
16. Mitra S., Schiller D., Anderson C. et al. Hypertonic saline attenuates the cytokine-induced pro-inflammatory signature in primary human lung epithelia. *PLoS One.* 2017; 12 (12): e0189536. DOI: 10.1371/journal.pone.0189536.
17. Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A. et al. Hyaluronic acid improves “pleasantness” and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv. Ther.* 2010; 27 (11): 870–878. DOI: 10.1007/s12325-010-0076-8.
18. Semivelichenko E.D., Ivkin D.Yu., Okovity S.V. et al. Efficiency of a medical product based on hypertonic sodium chloride (7%) and sodium hyaluronate (0.1%) in experimental pulmonary fibrosis model. *Farmateka.* 2022; 29 (10): 31–36. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.10.31-36 (in Russian).

Поступила: 22.12.22
Принята к печати: 21.01.23

References

1. Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A. et al., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2020]. Moscow: Medpraktika-M; 2022. Available at: https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf [Accessed: December 05, 2022] (in Russian).
2. European Cystic Fibrosis Society. ECFS patient registry. Updated: February 13, 2019. Available at: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/project> [Accessed: December 12, 2022].
3. Salvatore D., Buzzetti R., Mastella G. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 5: Update 2012–2015 on lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51 (11): 1251–1263. DOI: 10.1002/ppul.23473.
4. Vongthilath R., Richaud Thiriez B., Dehillotte C. et al. Clinical and microbiological characteristics of cystic fibrosis adults never colonized by *Pseudomonas aeruginosa*: analysis of the french CF registry. *PLoS One.* 2019; 14 (1): e0210201. DOI: 10.1371/journal.pone.0210201.
5. McKone E.F., Ariti C., Jackson A. et al. Survival estimates in European cystic fibrosis patients and the impact of socioeconomic factors: a retrospective registry cohort study. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (3): 2002288. DOI: 10.1183/13993003.02288-2020.

Received: December 22, 2022
Accepted for publication: January 21, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заместитель директора по науке Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of cystic fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Director for Science, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Воронкова Анна Юрьевна – к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; ведущий научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Anna Yu. Voronkova, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Leading Researcher, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Каширская Наталия Юрьевна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; профессор кафедры педиатрии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Nataliya Yu. Kashirskaya, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Genetic Epidemiology Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Professor of the Department of Pediatrics, State Budgetary Health Institution of the Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F.Vladimirsky"; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovsky, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Leading Researcher, Scientific and Clinical Department, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Старинова Марина Александровна — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 612-86-07; e-mail: registrycfrf@gmail.com
Marina A. Starinova, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: registrycfrf@gmail.com

Амелина Елена Львовна — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-

исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 410-67-00; e-mail: eamelina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 410-67-00; e-mail: eamelina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Director, National Medical Research Center for the profile "Pulmonology", Vice-Recto for Research and Innovation, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Куцев Сергей Иванович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Sergey I. Kutsev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Chief Freelance Specialist in Medical Genetics of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Участие авторов

Кондратьева Е.И. — концепция и дизайн исследования
Воронкова А.Ю., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Амелина Е.Л. — набор клинического материала
Старинова М.Ю. — обработка баз данных
Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю. — написание текста
Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Куцев С.И., Авдеев С.И. — редактирование

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Kondratyeva E.I. — the concept and design of the study
Voronkova A.Yu., Krasovsky S.A., Kashirskaya N.Yu., Amelina E.L. — a set of clinical material
Starinova M.Yu. — database processing
Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu. — writing the text
Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Kashirskaya N.Yu., Kutsev S.I., Avdeev S.N. — editing

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.