

Клинико-эпидемиологические характеристики больных муковисцидозом, проживающих на территории Сибирского федерального округа, по данным национального регистра (2017)

Е.И.Кондратьева¹, Ю.А.Кондакова^{2,✉}, Л.П.Назаренко³, С.А.Красовский^{1,4}, Т.И.Сафонова⁵,
Е.Б.Павлинова⁶, А.В.Черняк⁴, Ю.С.Пинегина⁷, И.А.Киришина⁵

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»: 630007, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 3

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук: 634009, Россия, Томск, Кооперативный пер., 5

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

⁵ Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница»: 644001, Россия, Омск, ул. Куйбышева, 77

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, 12

⁷ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»: 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немирова-Данченко, 130

Резюме

По результатам анализа данных Национального регистра больных муковисцидозом (МВ) оценивалось качество оказания медицинской помощи детям и взрослым с МВ как в целом по стране, так и по отдельно взятому федеральному округу. Сибирский федеральный округ (СФО) является третьим в Российской Федерации (РФ) по численности больных МВ. Целью исследования явилось определение клинических и эпидемиологических характеристик больных МВ, проживающих в СФО (2017) для совершенствования подходов к оказанию медицинской помощи в регионе. **Материалы и методы.** Оценивались основные разделы Национального регистра больных МВ (2017), характеризующие пациентов СФО — демографические данные, диагностика, генетика, микрофлора дыхательных путей, функция легких, нутритивный статус, осложнения заболевания, лечение. Данные по СФО сопоставлялись с таковыми всероссийского регистра за 2017 г. **Результаты.** Представлена информация о больных МВ ($n = 433$) жителях СФО. При сравнении данных СФО и РФ не обнаружено отличий по частоте встречаемости заболевания, мутаций F508del и CFTRdele2,3(21kb), микробиологическому профилю, функции легких и нутритивному статусу. Среди особенностей больных МВ, проживающих в СФО, следует выделить более молодой средний возраст больных, обнаружение редких мутаций у пациентов из групп коренных малочисленных народов Севера, преобладание «тяжелых» генотипов, выраженную вариабельность частоты хронической инфекции *Pseudomonas aeruginosa* по субъектам округа, значительное увеличение частоты высева *Burkholderia cepacia complex*. Отмечен недостаточный уровень лабораторной диагностики метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*, нетуберкулезного микобактериоза. **Заключение.** В регионах СФО требуются строгое соблюдение санитарно-противоэпидемиологических мероприятий с целью контроля над хронической респираторной инфекцией, тщательное выполнение рекомендаций национального консенсуса по вопросам диагностики и лечения МВ.

Ключевые слова: муковисцидоз, регистр, Сибирский федеральный округ.

Финансирование. Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании АО «Генериум».

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность оргкомитету проекта «Регистр больных муковисцидозом РФ» в составе: д. м. н., проф. Каширской Н.Ю. (рабочий руководитель проекта), к. м. н. Амелиной Е.Л., к. м. н. Воронковой А.Ю., н. с. Стариновой М.А.; группы врачей, подготовивших раздел «Генетика»: д. б. н. Петровой Н.В., н. с. Мельянской Ю.Л., н. с. Зодьбиной А.Э. Отдельная благодарность коллегам из регионов СФО — участникам регистра СФО (2017) за кропотливую работу по внесению данных: Ильенковой Н.А., Бондаренко Т.П., Гаймоленко И.Н., Гончаровой С.Г., Даулетовой Я.А., Корнеевой Т.Ю., Мухачевой В.В., Одиноквой О.Н., Очировой Н.И., Потаповой Н.Л., Петровой А.И., Протасовой Т.А., Реуцкой Е.М., Романенко Н.И., Смирновой И.И., Сероклинову В.Н., Тогочаковой О.К., Филимоновой М.Н., Чукунову В.В., Шевляковой А.А., Шинкаревой В.М.

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Кондакова Ю.А., Назаренко Л.П., Красовский С.А., Сафонова Т.И., Павлинова Е.Б., Черняк А.В., Пинегина Ю.С., Киришина И.А. Клинико-эпидемиологические характеристики больных муковисцидозом, проживающих на территории Сибирского федерального округа, по данным национального регистра (2017). *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 764–775. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-764-775

Clinical and epidemiological characteristics of cystic fibrosis patients living in the Siberian Federal District, according to the National Register (2017)

Elena I. Kondratyeva¹, Yuliya A. Kondakova^{2,✉}, Lyudmila P. Nazarenko³, Stanislav A. Krasovskiy^{1,4},
Tatyana I. Safonova⁵, Elena B. Pavlinova⁶, Aleksandr V. Chernyak⁴, Yuliya S. Pinegina⁷, Irina A. Kirshina⁶

- ¹ Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, Russia
- ² City Children's Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Novosibirsk Region: Krasnyy Prospekt 3, Novosibirsk, 630007, Russia
- ³ Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences: Kooperativnyy prospect 5, Tomsk, 634009, Russia
- ⁴ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia
- ⁵ Regional Children's Clinical Hospital, Omsk region: ul. Kuybysheva 77, Omsk, 644001, Russia
- ⁶ Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Lenina 12, Omsk, 644099, Russia
- ⁷ State Novosibirsk regional clinical hospital, Novosibirsk region: ul. Nemirovicha-Danchenko 130, Novosibirsk, 630087, Russia

Abstract

Analysis of data of the National Cystic Fibrosis (CF) Register allows evaluating the quality of medical care for children and adults with CF in the whole country and in a single Federal District. The Siberian Federal District (SFD) has the third-highest number of CF patients in the Russian Federation (RF). The study aimed to determine the clinical and epidemiological characteristics of CF patients in the SFD in 2017 to improve the approaches to medical care in the region. **Methods.** The National CF Register's main sections for 2017 were evaluated: demographic data, diagnostics, genetics, airway microflora, lung function, nutritional status, complications of the disease, and treatment. The SFD data were compared with the data of the All-Russian Register in 2017. **Results.** The information was provided on 433 CF patients from the SFD. No differences were found between the SFD and the RF in the incidence of the disease, F508del and CFTRdele2,3(21kb) mutations, the microbiological profile, lung function, and nutritional status. The SFD was characterized by the lower average age, the detection of rare mutations in patients from indigenous groups of the North, the predominance of "severe" genotypes, the noticeable variability in the frequency of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections, and a significant increase in the *Burkholderia cepacia* complex detection. An insufficient level of laboratory diagnosis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and non-tuberculous mycobacteriosis was noted. **Conclusion.** Strict adherence to sanitary and anti-epidemiological measures is required to control the chronic respiratory infections in the regions of the SFD. Careful implementation of the national consensus recommendations on the diagnosis and treatment of CF is also required.

Key words: cystic fibrosis, register, Siberian Federal District.

Funding. The publication were sponsored by JSC "Generium".

Acknowledgements. The authors expresses gratitude to the Organizing Committee of the project «Register of patients with cystic fibrosis of the Russian Federation» consisting of: Kashirskaya N.Yu. (working project manager), Doctor of Medicine, Professor; Amelina E.L., Candidate of Medicine; Voronkova A.Yu., Candidate of Medicine; Starinova M.A. To the group of doctors who prepared the section "Genetics": Petrova N.V., Doctor of Biology; Mel'yanovskaya Y.L.; Zodb'binova A.E. Special thanks to colleagues from the regions of the Siberian Federal District – participants in the register of the Siberian Federal District (2017) for the painstaking work on entering data: Il'enkova N.A., Bondarenko T.P., Gaymolentko I.N., Goncharova S.G., Dauletova Ya.A., Korneeva T.Yu., Mukhacheva V.V., Odinkova O.N., Ochirova N.I., Potapova N.L., Petrova A.I., Protasova T.A., Reutskaya E.M., Romanenko N.I., Smirnova I.I., Seroklinova V.N., Togochakova O.K., Filimonova M.N., Chikunova V.V., Shevlyakova A.A., Shinkareva V.M.

For citation: Kondratyeva E.I., Kondakova Yu.A., Nazarenko L.P., Krasovskiy S.A., Safonova T.I., Pavlina E.B., Chernyak A.V., Pinegina Yu.S., Kirshina I.A. Clinical and epidemiological characteristics of cystic fibrosis patients living in the Siberian Federal District, according to the National Register (2017). *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 764–775 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-764-775

В Российской Федерации (РФ) с 2011 г. проводится активная работа по ведению Национального регистра больных муковисцидозом (МВ). В 2015 г. в Регистре впервые представлены данные по всем федеральным округам. В настоящей статье обсуждаются клинические и эпидемиологические данные больных МВ, проживающих в Сибирском федеральном округе (СФО,) за 2017 г.

СФО занимает 25,47 % территории России. Центром СФО является город Новосибирск. В 2017 г. в состав СФО вошли 4 республики (Бурятия, Алтай, Хакасия, Тыва), 3 края (Забайкальский, Алтайский, Красноярский), 5 областей (Иркутская, Кемеровская, Новосибирская, Омская и Томская). Численность населения на 01.01.18 составляла 19 287 474 человек, или 13,1 % численности населения России¹. На территории СФО проживают ≥ 31 национальности, включая коренные малочисленные народы. Согласно последней переписи (2010), национальный состав СФО выглядит следующим образом: русские – 85,9 %, буряты – 2,3 %, тувинцы – 1,3 %, украинцы – 1,2 %, татары – 1,1 %, немцы – 1,0 %, каза-

хи – 0,6 %, алтайцы – 0,4 %, хакасы – 0,4 %, армяне – 0,3 %, азербайджанцы – 0,3 %, белорусы – 0,2 %, узбеки – 0,2 %, чуваша – 0,2 %, таджики – 0,2 %, киргизы – 0,2 %, мордва – 0,1 %, цыгане – 0,08 %, башкиры – 0,07 %, шорцы – 0,06 %, корейцы – 0,06 %, молдаване – 0,06 %, эвенки – 0,05 %, евреи – 0,05 %, марийцы – 0,05 %, китайцы – 0,05 %, удмурты – 0,05 %, поляки – 0,04 %, грузины – 0,04 %, эстонцы – 0,04 %, долганы – 0,03 %².

Материалы и методы

В Регистр СФО (2017) вошли 10 регионов, которые представили сведения о своих пациентах в возрасте от 0 до 18 лет и взрослых – республики Бурятия и Хакасия, Иркутская, Кемеровская, Новосибирская, Омская и Томская области, Алтайский, Красноярский и Забайкальский края. В 2017 г. не представлены данные о больных МВ, проживающих в Республике Алтай. Из Республики Тыва переданы данные только об 1 пациенте. В представленных субъектах России, входящих в СФО, проживают

¹ Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям: на 1 января 2018 года. Доступно на: http://old.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/afcf8ea004d56a39ab251f2bafcf3a6f6ce [Дата обращения: 03.11.19]

² Итоги Всероссийской переписи населения 2010 года. Том 4. Национальный состав и владение языками, гражданство. Доступно на: https://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/Documents/Vol4/pub-04-04.pdf [Дата обращения: 03.11.2019]

18 769 164 человека, что составляет 97,2 % общего населения в СФО в 2017 г. ($n = 19\,306\,835$). Доля пациентов с МВ в СФО в общем регистре РФ составила 14,02 %. В 2017 г. в регистр СФО внесены данные о больных МВ ($n = 434$) — 426 живых и 8 умерших (3 взрослых и 5 детей). В Иркутской области отсутствуют полные данные об одном из пациентов, включая возраст и статус в настоящее время, поэтому в Регистре СФО представлена информация только о пациентах ($n = 433$) округа. В табл. 1 представлены демографические данные по регионам СФО с указанием числа больных МВ в регионах, доли взрослых больных в каждом из них, а также отношение числа пациентов к общей численности населения и экстраполированное число больных в Российской Федерации, исходя из частоты встречаемости заболевания в каждом регионе.

Специалисты, работающие с больными МВ в регионах, вносили сведения о пациентах в общую для всех электронную форму, разработанную рабочей группой Европейского регистра по МВ (<https://www.ecfs.eu/ecfspr>) и используемую при заполнении данных для российского проекта Регистра больных МВ (<https://mukoviscidoz.org/mukovistsidoz-v-rossii.html>).

Информация о каждом пациенте включала демографические данные и данные, связанные с диагностикой МВ, результаты генетического обследования, антропометрические параметры, показатели функции внешнего дыхания, микробиологический профиль респираторного тракта, панкреатический статус, наличие осложнений МВ, объем проводимой медикаментозной и немедикаментозной терапии, сведения о проведенных трансплантациях. Название

мутаций вносили соответственно международной базе данных CFTR1 и CFTR2 (<http://www.genet.sick-kids.on.ca>, <https://cftr2.org/>). Определена аллельная частота всех обнаруженных мутаций и степень тяжести генотипа. Для «тяжелого» генотипа обязательно наличие мутации I–III класса на 2 хромосомах, для «мягкого» генотипа необходимо наличие хотя бы 1 мутации IV–V класса.

Результат потового теста (ПТ) был оценен согласно рекомендациям Национального консенсуса [2]. Уровни хлоридов пота (проба по Гибсону–Куку), не превышающие < 30 ммоль / л, и показатели проводимости < 50 ммоль / л являются нормальными значениями. Положительными при МВ являются уровень хлоридов ≥ 60 ммоль / л и проводимость пота ≥ 80 ммоль / л. Нутритивный статус больных МВ оценивался с помощью показателя индекса массы тела (ИМТ) (масса тела (кг) / рост (m^2) по *Quetelet*) [3]. Для взрослых больных МВ целевые значения ИМТ составляют 22 кг / m^2 — для женщин и 23 кг / m^2 — для мужчин. При оценке нутритивного статуса (ИМТ) детей использовалась система перцентилей. Целевым значением для пациентов 0–18 лет принят 50-й перцентиль, соответствующий нормальным цифрам для здоровых субъектов того же пола и возраста. Для расчета перцентилей ИМТ, роста и массы тела применялись программы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) *WHO Anthro* и *WHO Anthroplus*. Для оценки ростовых показателей у детей до 2 лет использовался массоростовой индекс (целевое значение — > 90 %). Основные величины, которые оценивались при проведении компьютерной спирометрии — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁, л и % долж.).

Таблица 1
Демографические данные по регионам Российской Федерации, вошедшим в регистр
Table 1
Demographic data for the Russian Federation regions included in the register

Регионы (в среднем за 2017 г.), n^*	Население	Больные МВ, n	Взрослые пациенты, n (%)	Частота, 1 случай на 100 тыс.	Больные МВ в России, n
Алтайский край	2 357 880	51	4 (7,8)	2,163	3 176
Забайкальский край	1 075 894	24	4 (16,7)	2,231	3 276
Иркутская область	2 406 548	42	10 (23,8)	1,745	2 563
Кемеровская область	2 701 860	53	5 (9,4)	1,962	2 880
Красноярский край	2 875 899	68	6 (8,8)	2,364	3 472
Новосибирская область	2 784 202	73	19 (26,0)	2,622	3 850
Омская область	1 966 382	60	17 (28,3)	3,051	4 481
Республика Бурятия	984 323	22	5 (22,7)	2,235	3 282
Республика Хакасия	537 591	12	2 (16,7)	2,232	3 278
Томская область	1 078 585	27	2 (7,4)	2,503	3 676
Республика Тыва	320 136	1	0		
Общие показатели СФО	19 306 835	433	74 (15,2)	2,311 (2,234)	3 393
Показатели по РФ**	113 819 606	2 755	633 20,5 (19,0)	2,332 (2,233)	3 425

Примечание: МВ — муковисцидоз; * — расчетные данные общего числа больных муковисцидозом в Российской Федерации, исходя из показателей Федеральной службы государственной статистики (Росстат) о численности населения Российской Федерации по муниципальным образованиям на 01.01.18; ** — данные Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации (2017) [1].

Note: *, Estimated total number of Cystic Fibrosis patients in Russia, according to data of the Federal State Statistics Service on RF population by municipalities to 01.01.18; **, data from the Russian National Register of Cystic Fibrosis patients (2017) [1].

и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, л и %_{долж.}). Спирометрия проводилась и оценивалась в соответствии со стандартными рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного обществ [4, 5].

В качестве сравнения приводились данные Регистра больных МВ в РФ (2017) [1].

Пациенты или их родители (или опекуны / уполномоченные лица) подписывали информированное добровольное согласие, 20.12.12 одобренное Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» (председатель Этического комитета — проф. Л.Ф.Курило) для проекта Регистра больных МВ РФ.

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 (интерквартильный размах) — Me (IQR).

Результаты

В Регистр СФО (2017) внесены сведения о 434 пациентах. Средний возраст больных СФО (2017) составил $10,7 \pm 8,2$ года, медиана возраста — 8,6 (10,0) года. Доля взрослых пациентов старше 18 лет составила 17,05 % (табл. 2). В 2017 г. самый старший пациент (47,6 года) наблюдался в Омске.

В 2017 г. умерли 8 больных (3 — мужского пола), из них 3 взрослых (1 — мужского пола). Причиной смерти всех пациентов являлось бронхолегочное поражение. Средний возраст смерти составил $18,0 \pm 9,2$ года, медиана возраста смерти — 15,9 (11,4) года. Минимальный возраст смерти — 6,3 года, максимальный — 34,7 года.

Средний возраст установления диагноза в СФО составил $2,3 \pm 4,9$ года, медиана возраста установле-

ния диагноза — 0,30 (2,0) года. По округу диагноз МВ установлен после 18 лет 7 пациентам (1,6 % общего числа больных и 9,5 % общего числа взрослых). Генетическое исследование проведено у 5 из этих пациентов, у 4 из них генотип был определен как «мягкий». Минимальный возраст установления диагноза МВ в СФО — при рождении, максимальный — 34 года.

В целом по округу у 57,5 % больных МВ выявлен при неонатальном скрининге. В небольшом проценте случаев ($n = 7$) результат скрининга был ложно-отрицательным в некоторых регионах СФО, и диагноз был заподозрен по клиническим критериям. У 6 пациентов с отрицательными результатами проведено генетическое обследование, по результатам которого выявлены патогенные генетические варианты гена *CFTR*. У пациента без генетического обследования проведен ПТ методом проводимости, результат оценен как положительный (ПТ-1 — 91 ммоль / л; ПТ-2 — 89 ммоль / л). Стоит отметить, что у 19 пациентов при получении положительного результата неонатального скрининга диагноз установлен только в возрасте старше 1 года, у всех этих пациентов диагноз подтвержден положительными результатами ПТ.

При рождении мекониевый илеус был диагностирован у 33 пациентов (7,6 % общего числа больных). Оперативная коррекция данного состояния проведена у 28 пациентов, в 5 случаях эффективной оказалась консервативная терапия.

У 2,1 % больных, состоящих в регистре СФО, нет данных о результатах ПТ. Значения 1 ПТ указаны у 24,3 % пациентов, значения 2 ПТ — у 73,6 %. Независимо от метода проведения ПТ он был дважды положителен у 68,5 % пациентов, один из проведенных ПТ имел положительный результат в 26,1 % случаев, у 5,2 % пациентов ни в одном из проведенных ПТ нет положительного результата.

Методом титрования ПТ-1 проведен у 157 больных, а ПТ 2 — у 85 пациентов. Диапазон значений ПТ-1 и ПТ-2 методом титрования составил 26,5–160 и 42–160 ммоль / л соответственно. ПТ-1 методом проводимости оценен у 254, ПТ-2 — у 228 пациентов. Диапазон значений ПТ-1 и ПТ-2 методом проводимости составил 27–160 и 25–150 ммоль / л соответственно.

Общие данные, характеризующие диагностику МВ в СФО, представлены в табл. 3, для сравнения приведены данные за 2015–2016 гг. и в целом по РФ.

В 2017 г. диагноз МВ впервые установлен у 20 пациентов, средний возраст — $2,78 \pm 7,96$ года, медиана возраста — 0,15 (0,17). При неонатальном скрининге диагноз установлен 16 больным, что составило 80 % от всех случаев МВ за отчетный год, остальным вновь выявленным больным диагноз заподозрен по клиническим данным. У всех пациентов отмечен положительный результат ПТ. Мекониевый илеус диагностирован у 1 пациента (хирургическое лечение). Минимальный возраст установления диагноза в отчетном году — при рождении, максимальный — 34 года. У 16 пациентов про-

Таблица 2
Основные демографические показатели
больных муковисцидозом в Сибирском
федеральном округе (2015–2017)

Table 2

The main demographic indices of Cystic Fibrosis patients
in the Siberian Federal District (2015 – 2017)

Показатель	Год			
	2015	2016	2017	2017 (РФ*)
Общее число	387	433	434	3 096
Возраст, годы				
$M \pm SD$	$9,9 \pm 8,1$	$10,3 \pm 8,2$	$10,7 \pm 8,2$	$12,1 \pm 9,4$
Me (IQR)	7,9 (9,7)	8,1 (10,0)	8,5 (9,6)	9,7 (11,9)
Доля пациентов в возрасте ≥ 18 лет, %	16,02	16,86	17,05	22,3

Примечание: * — данные Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации (2017) [1].

Note: * — data from the Russian National Register of Cystic Fibrosis patients (Russian Federation, 2017) [1].

Таблица 3
Основные показатели больных муковисцидозом, характеризующие диагностику заболевания в Сибирском федеральном округе (2015–2017); %

The main diagnostic indices of Cystic Fibrosis patients in the Siberian Federal District (2015 – 2017); %

Показатель	Год			
	2015	2016	2017	2017 (РФ*)
Возраст установления диагноза, годы				
<i>M</i> ± <i>SD</i>	2,2 ± 4,2	2,3 ± 4,6	2,3 ± 4,8	3,1 ± 6,1
<i>Me</i> (IQR)	0,3 (2,1)	0,5 (1,8)	0,3 (2,0)	0,5 (2,9)
Мекониевый илеус				
Всего	6,7	7,5	7,8	8,1
Хирургическое пособие	5,4	6,3	6,6	7,0
Консервативная терапия	1,3	1,2	1,2	1,1
Диагноз по неонатальному скринингу				
Всего	50,7	53,1	57,5	47,8
Генетическое обследование				
Охват	91,2	91,5	92,2	92,4
Доля выявленных генетических вариантов	82	82,6	84,1	88,3
Два выявленных генетических вариантов	70	70,5	72,7	80,2
Один выявленный генетический вариант	24	24,2	22,7	16,1
Оба генетических вариантов не выявлены	6	5,3	4,6	3,7

Примечание: * – данные Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации (2017) [1].

Note: * data from the Russian National Register of Cystic Fibrosis patients (Russian Federation, 2017) [1].

ведено генетическое обследование, 2 патогенных варианта гена *CFTR* выявлены у 8, один патогенный вариант гена *CFTR* – у 7 пациентов.

Генетическое исследование проведено у большинства больных, проживающих в СФО. У большей части пациентов выявлено 2 генетических варианта гена *CFTR* (см. табл. 3), общая суммарная частота идентифицированных аллелей составила 84,1 %.

Аллельная частота мутаций МВ в СФО (в порядке убывания) представлена в табл. 4. Всего выявлено 39 генетических вариантов гена *CFTR*. Суммарная аллельная частота для первых 10 выявленных мутаций составила 75,62 %; 26 мутаций встретились неоднократно, 13 мутаций выявлены на 1 хромосоме.

В базах *CFTR*-1, -2 отсутствуют 3 генетических варианта гена *CFTR*. Генетический вариант с.3325delA (название по кодирующей ДНК – с.3325delA, по синтезируемому белку – р.(Ile1109Serfs*12)) относится к I классу мутаций гена *CFTR* и определяет «тяжелый» генотип. Второй генетический вариант 3272-16T>A (название по кодирующей ДНК с.3140-16T>A, названия по синтезируемому белку не имеет) относится к V классу мутаций и ассоциирован с «мягким» генотипом; класс 3-го генетического варианта р.Pro205Thr (название по кодирующей ДНК – с.613C>A, по синтезируемому белку – р.(Pro205Thr)) неизвестен и сопряжен с «мягким» генотипом³.

При наличии патогенных вариантов нуклеотидной последовательности или мутации гена *CFTR* I–III классов происходит полное или почти полное

Таблица 4
Аллельная частота генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у больных муковисцидозом в Сибирском федеральном округе; %

Table 4
Allele frequency of pathogenic variants of the nucleotide sequence in the CFTR gene in the Siberian Federal District; %

№	Генетический вариант	Частота	№	Генетический вариант	Частота
1	F508del	57,02	21	4382delA	0,26
2	CFTRdele2,3	6,38	22	R1158X	0,26
3	G542X	2,42	23	3944delGT	0,26
4	2184insA	2,29	24	CFTRdele4-11(4-10*)	0,26
5	N1303K	1,53	25	2184delA	0,26
6	2143delT	1,40	26	R347P	0,26
7	3849+10kbC->T	1,28	27	R117C	0,13
8	394delTT	1,15	28	5T	0,13
9	W1282X	1,15	29	Y569H	0,13
10	E92K	1,02	30	с.3325delA	0,13
11	R334W	1,02	31	CFTRdup7-8(6b,7*)	0,13
12	R1066C	0,77	32	3272-16T>A	0,13
13	L138ins	0,64	33	4040delA	0,13
14	R553X	0,51	34	3791delC	0,13
15	W1282R	0,38	35	CFTRdup7-11(6b-10*)	0,13
16	4015delA	0,38	36	V392G	0,13
17	S466X	0,38	37	р.Pro205Thr	0,13
18	R1162X	0,38	38	W1310X	0,13
19	3821delT	0,38	39	Q98R	0,13
20	2789+5G>A	0,38	40	Неизвестные мутации	15,94

³ Одинокова О.Н. Расширенный поиск мутаций гена *CFTR* в выборке больных муковисцидозом из Сибирского региона. В кн.: Сборник тезисов VII Ежегодной Северо-Западной с международным участием научно-практической конференции по муковисцидозу «Практика лечения муковисцидоза». СПб; 2016: 9–13

прекращение работы хлорных каналов, поэтому их принято относить к «тяжелым» вариантам. При мутациях IV–VI классов частично сохраняется функция хлорных каналов и данные патогенные варианты представляют собой группу «мягких» вариантов. В СФО выделены 84,8 % пациентов с «тяжелым» генотипом и 15,2 % – с «мягким». Среди лиц в возрасте от 0 до 18 лет «мягкий» генотип встречался в 1,7 % случаев, в то время как у взрослых пациентов частота встречаемости «мягкого» генотипа составила 23,9 %.

На рис. 1 представлено процентное соотношение числа пациентов гомозиготных и гетерозиготных по F508del, а также пациентов, в генотипе которых нет данной мутации.

В целом по округу мутация F508del встретила у 74,8 % больных. Наибольшая частота больных, гомозиготных по F508del, зарегистрирована в Томской области (55,6 %), наименьшая – в Забайкальском крае (18,9 %). Генотипы без мутации F508del чаще встречались в Забайкальском крае, с наименьшей частотой – в Красноярском крае (8,9 %), республиках Бурятия (7,7 %) и Хакасия (8,3 %).

Редкие мутации в основном выявлены у коренных малочисленных народов Сибири. Характеристика генетических вариантов CFTR у представителей коренных народностей СФО описана в работах сотрудников Научно-исследовательского института медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. В спектр выявленных патогенных вариантов у этих этнических групп входят следующие мутации: с.1521_1523 delCTT (F508del), с.650A>G (E217G), с.3196C>T(R1066C), с.3484C>T (R1162X), с.293A>G (Q98R), с.682G>C (G228R), 2 последних генетических варианта ранее не описаны³.

В табл. 5 представлены сведения о микробиологическом профиле больных СФО за 2017 г., включая характеристику микрофлоры нижних дыхательных путей у детей и взрослых. Для сравнения представлены данные по региону за 2015–2016 гг. и в целом по РФ.

Наиболее низкий процент хронического высева синегнойной палочки зарегистрирован в Алтайском крае (14,0 %), Томской области (14,8 %) и Рес-

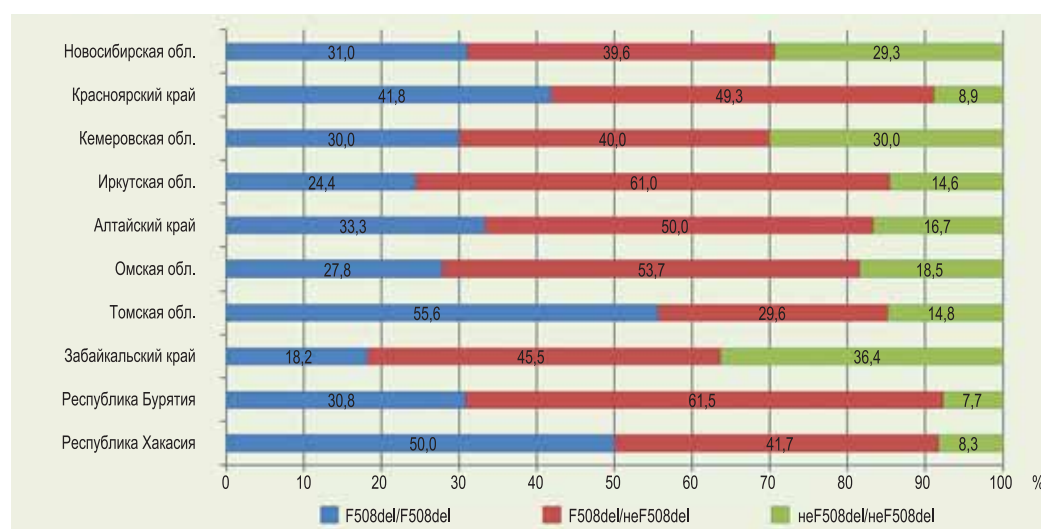


Рис. 1. Соотношение гомозигот и гетерозигот по F508del, а также генотипов без F508del
Figure 1. Homozygous/heterozygous F508del genotypes to non-F508del genotypes ratio

Таблица 5
Микробиологический профиль у больных муковисцидозом в Сибирском федеральном округе (2015–2017); %

Table 5
Microbiological profile of Cystic Fibrosis patients in the Siberian Federal District (2015 – 2017); %

Показатель	Сибирский федеральный округ					РФ 2017*
	2015	2016	2017			
			общие данные	дети	взрослые	
<i>S. aureus</i>	55,7	58,2	55,7	55,5	48,6	57,1
MRSA	–	1,4	0,7	0,9	11,1	4,0
<i>P. aeruginosa:</i>						
• хроническое инфицирование	34,9	34,3	35,7	28,3	65,3	32,4
• интермиттирующий высев	10,8	13,1	16,1	17,8	5,6	14,9
<i>Burkholderia cepacia</i> complex	2,4	2,4	6,7	5,9	9,7	6,2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1,3	3,5	2,9	3,4	6,9	3,5
<i>Achromobacter</i> spp.	3,4	4,7	5,0	5,4	2,8	4,6
Нетуберкулезный микобактериоз	0	0	0	0	0	0,7

Примечание: MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – метициллинрезистентный золотистый стафилококк; * – данные Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации (2017) [1].

Note: *, data from the Russian National Register of Cystic Fibrosis patients (Russian Federation, 2017) [1].

публике Хакасия (16,7 %). Отмечается высокая вариабельность по частоте инфицирования дыхательных путей пациентов золотистым стафилококком — от 23,8 % в Иркутской области до 96,3 % — в Томской. Инфицирование MRSA документировано только в 3 регионах (Новосибирская и Томская области, Алтайский край) в небольшом проценте случаев. В 5 регионах зарегистрированы случаи инфицирования таким высокопатогенным микроорганизмом, как *Burkholderia cepacia*. Высев *Achromobacter spp.* зафиксирован у больных МВ сразу в нескольких регионах, за исключением пациентов, проживающих в Алтайском крае, Томской области и Республике Хакасия.

Оценка функции легких по данным спирометрии является важным критерием эффективности проводимой терапии МВ и характеризует тяжесть течения заболевания. Общее число пациентов в округе, у которых оценивался ОФВ₁, составило 224 (71,1 % общего числа больных в возрасте старше 5 лет (315 человек)). ФЖЕЛ оценена у 220 больных (69,8 % от общего числа пациентов в возрасте старше 5 лет). В табл. 6 представлены средние показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ у пациентов старше 5 лет в целом по СФО, для сравнения приведены данные о больных МВ в РФ.

На рис. 2 представлено распределение показателей ОФВ₁ в зависимости от степени выраженности вентиляционных нарушений у больных МВ. Тяжелые нарушения респираторной функции при ОФВ₁ < 40 % среди педиатрических больных в основном (2,08 %) регистрировались у лиц подросткового возраста.

В регистр СФО (2017) внесены показатели массы тела и роста практически всех пациентов. В отчетном году показатели нутритивного статуса у пациентов от 2 до 18 лет были следующими: медиана (*Me*) (IQR) перцентилей роста — 27,4 (52,7), *Me* (IQR) перцентилей ИМТ — 26,1 (49,9), *Me* (IQR) перцентилей ИМТ у пациентов от 0 до 10 лет — 28,8 (48,8). *Me* (IQR) перцентилей ИМТ у взрослых пациентов — 19,1 (4,0) кг / м². Как у взрослых, так и у детей 2–18 лет

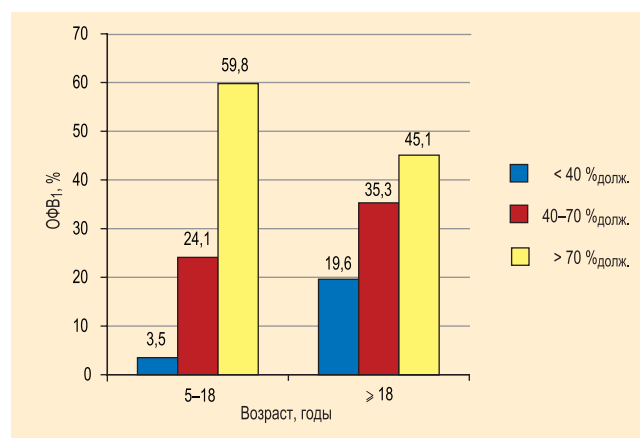


Рис. 2. Распределение ОФВ₁ среди разных возрастных групп больных муковисцидозом в Сибирском федеральном округе

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure 2. Distribution of forced expiratory volume in 1 sec among different age groups of CF patients in the Siberian Federal District

Таблица 6
Средние показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких у больных муковисцидозом (2017)

Table 6
Average forced expiratory volume in 1 sek and forced inhaled vital capacity of Cystic Fibrosis patients (2017)

Регион	Среднее $\pm$ SD, % долж.	
	ОФВ ₁	ФЖЕЛ
Сибирский федеральный округ	77,6 $\pm$ 24,5	85,4 $\pm$ 25,7
Российская Федерация*	75,4 $\pm$ 25,3	84,5 $\pm$ 23,1

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; * — данные Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации (2017) [1].

Note: * data from the Russian National Register of Cystic Fibrosis patients (Russian Federation, 2017) [1].

медианы перцентилей ИМТ не достигают целевых значений, рекомендуемых специалистами-экспертами по МВ. *Me* перцентилей ИМТ снижается по мере взросления пациентов. Так, у большинства детей младшего возраста ИМТ достигает 50-го перцентилей, в то время как у подростков *Me* не превышает порога 20-го перцентилей; низкий нутритивный статус наблюдается у преобладающего числа взрослых пациентов в СФО (рис. 3).

Частота встречаемости различных осложнений МВ в СФО представлена в табл. 7, для сравнения представлены данные за 2015–2017 гг. и в целом по РФ.

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) зарегистрирован в 4 регионах СФО — Красноярском и Забайкальском краях, Омской и Томской областях. Возраст больных с АБЛА в среднем составил $15,67 \pm 6,69$ года (*Me* — 15,96 года). Наиболее высокая частота встречаемости отмечена в Омской области (7,14 %). Сахарный диабет с ежедневным приемом инсулина встречался наиболее часто в Иркутской области (7,14 %). Средний возраст больных с этим осложнением составлял $18,71 \pm 9,08$ года (*Me* — 16,52 года). Частота встречаемости поражения печени с формированием цирроза с портальной гипертензией и / или без таковой, а также поражение печени без формирования цирроза у больных в регионах СФО отображена на рис. 4.

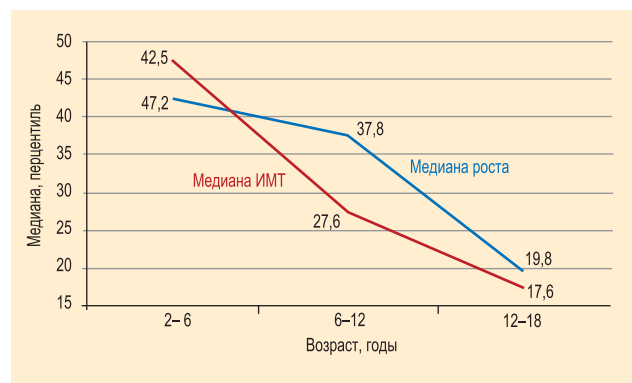


Рис. 3. Медианы перцентилей (IQR) индекса массы тела и роста у больных муковисцидозом разных возрастных групп

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

Figure 3. Medians of BMI and growth percentiles in different age groups of patients with Cystic Fibrosis

Таблица 7
Частота встречаемости различных осложнений у больных муковисцидозом
в Сибирском федеральном округе (2015–2017); %
Table 7
The frequency of various complications in Cystic Fibrosis patients in the Siberian Federal District (2015 – 2017); %

Показатель	Год			
	2015	2016	2017	2017 (РФ*)
АБЛА	0,8	0,9	2,1	1,5
Сахарный диабет с применением инсулина	3,2	3,28	3,8	3,2
Пневмоторакс, при котором потребовалось дренирование	1,1	0,47	0,9	0,6
Цирроз печени:				
• с портальной гипертензией / гиперспленизмом	5	2,81	2,9	4,5
• без портальной гипертензии / гиперспленизма	2,5	2,34	1,7	2,3
• о наличии гипертензии неизвестно	0	0	0,7	0,7
• поражение печени без цирроза	31,9	37,2	23,9	15,9
Легочное кровотечение	0,3	0,9	1,7	1,5
Остеопороз (остеопения)	6,6	6,5	4,0	6,3
Полипоз верхних дыхательных путей	22,1	21,6	27,3	23,6
Электролитные расстройства	4	5,1	2,5	2,9

Примечание: РФ – Российская Федерация; АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез; * – данные Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации (2017) [1].
Note: * data from the Russian National Register of Cystic Fibrosis patients (Russian Federation, 2017) [1].

Пневмоторакс, при котором потребовалось дренирование грудной клетки, встречался у небольшого числа пациентов, проживающих на территории Новосибирской области (2,74 %), Алтайского (2,0 %) и Забайкальского (4,17 %) краев. Средний возраст этих больных составил $16,61 \pm 4,48$ года ($Me - 17,12$ года). Так же редко у пациентов, проживающих в СФО, встречалось легочное кровотечение (средний возраст больных – $19,68 \pm 6,06$ года, $Me - 22,27$ года). Остеопороз (низкая костная масса) верифицирован у лиц, средний возраст которых составил $18,67 \pm 7,50$ года ($Me - 17,67$ года). Наиболее часто это осложнение встречалось в Иркутской области

(11,9 %). Электролитные расстройства зафиксированы у лиц младшей возрастной группы, средний возраст – $2,57 \pm 2,03$ года ($Me - 2,17$ года). Из всех осложнений, зарегистрированных у больных, проживающих в СФО, наиболее часто наблюдался полипозный риносинусит (27,3 %) и поражение печени без цирроза (23,9 %).

Объем проводимой терапии МВ в разных возрастных группах представлен в табл. 8, для сравнения приводятся данные по РФ в целом.

По регионам отмечается различная частота назначения гипертонического раствора натрия хлорида – от 16,7 (Забайкальский край) до 100 %

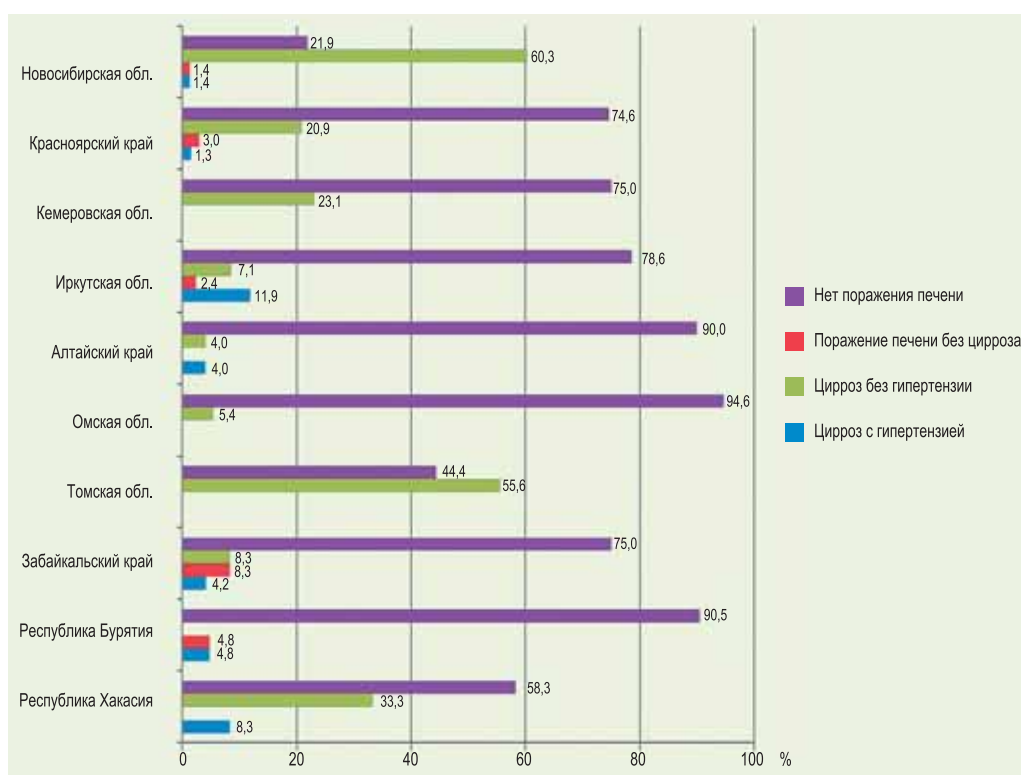


Рис. 4. Частота встречаемости поражения печени с формированием цирроза и без такового у больных муковисцидозом в регионах Сибирского федерального округа

Figure 4. The frequency of liver damage with the formation of cirrhosis and without it in patients in the regions of the Siberian Federal District

Таблица 8
Частота применения различных видов терапии
в разных возрастных группах; %
Table 8
Rate of various drug administration
in different age groups; %

Терапия	РФ*	СФО	Дети	Взрослые
Дорназа альфа	93,4	95,5	98,3	80,3
Гипертонический раствор	63,0	70,8	76,3	43,7
Бронходилататоры	53,4	64,5	61,6	78,9
Антибактериальные препараты:				
• ингаляционные	48,5	52,9	52	57,7
• внутривенные	56,4	65,9	62,9	80,3
• пероральные	70,8	78,8	77,1	85,9
Глюкокортикостероиды:				
• ингаляционные	17,2	21,2	21,2	21,1
• системные	4,7	3,8	3,4	5,6
Азитромицин	30,1	31,2	28,5	21,1
Урсодезоксихолевая кислота	89,6	93,4	95,8	47,9
Панкреатические ферменты	93,5	97,6	98,9	90,1
Жирорастворимые витамины	89,6	91,3	96	66,2
Кинезитерапия	82,8	86,8	92,1	60,56
Кислородотерапия	4,1	3,3	2,2	8,4

Примечание: РФ – Российская Федерация; СФО – Сибирский федеральный округ;
 * – данные Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации (2017) [1].
 Note: * data from the Russian National Register of Cystic Fibrosis patients
 (Russian Federation, 2017) [1].

(Красноярский край и Кемеровская область), бронхолитических препаратов – от 8 (Алтайский край) до 100 % (Омская область), азитромицина – от 4,8 (Республика Бурятия) до 59,6 % (Кемеровская область). Назначение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) отсутствует в ряде регионов, а в других (Омская область) достигает 53,6 %.

За отчетный год в округе трансплантация легких и печени не проводилась. Последняя трансплантация печени выполнена в 2015 г. больному, проживающему в Красноярском крае, в 2017 г. возраст пациента составил 14 лет. Последняя трансплантация легких проведена в 2016 г. больной, проживающей в Алтайском крае, в 2017 г. возраст пациентки составил 34 года.

Обсуждение

СФО является третьим по числу наблюдаемых больных МВ федеральным округом страны [1]. Анализ представленных в регистре данных о больных МВ (2017) позволяет получить представление о клинико-эпидемиологической ситуации в целом по стране и отдельно в СФО, оценить качество оказания медицинской помощи, выявить проблемы диагностики и терапии.

При анализе регистра не установлено существенных различий по частоте МВ между регионами СФО. Высокая распространенность МВ зафиксирована как на территориях с относительно высокой (Новосибирская и Омская области), так и низкой (Томская область и Красноярский край) плотностью населения. В целом по округу частота встречаемости МВ в СФО соответствовала таковой по РФ.

Средний возраст больных СФО составил 10,7 ± 8,2 года (медиана – 8,6 (10,0) года), что ниже аналогичных данных по РФ. Более того, среди всех федеральных округов демографические показатели СФО являются наименьшими, а по относительному числу взрослых пациентов СФО превосходит только Южный федеральный округ, где доля больных старше 18 лет составляет 14,5 % [1]. Учитывая тренд на снижение рождаемости в СФО, подобные результаты заставляют задуматься о вопросах качества организации медицинской помощи в СФО детям и взрослым, страдающим МВ.

В регионах СФО доступна своевременная диагностика МВ. Лишь у 1,15 % пациентов диагноз не подтвержден согласно диагностическим критериям МВ *European Cystic Fibrosis Society* (2014). У этих больных не выявлены патогенные варианты гена *CFTR*, а также отсутствуют или являются отрицательными результаты ПТ [6]. Обращают на себя внимание случаи запоздалой верификации МВ при положительных результатах неонатального скрининга. Ситуация в целом по округу диктует необходимость строгого соблюдения утвержденных в РФ стандартов диагностики заболевания.

Генетическое исследование проведено у 92,2 % больных, эти данные аналогичны таковым по РФ [1]. Общая суммарная частота идентифицированных аллелей составила 81,2 %, в т. ч. для первых 10 выявленных мутаций – 75,62 %. Выявленные *CFTR*-мутации у больных МВ в СФО характерны для славянской популяции: «мажорной» мутацией является F508del (57 %), *CFTR*dele2,3(21kb) – 2-я по распространенности. Полученные результаты согласуются с данными национального регистра (2017), в то же время на территории СФО установлен ряд особенностей распределения генетических вариантов гена *CFTR*. В частности, среди первой пятерки наиболее частых мутаций в СФО не представлено ни одной «мягкой». Мутации 3849+kbC→T и E92K, являющиеся одними из наиболее распространенных генетических вариантов в России гена *CFTR*, у больных МВ, проживающих в СФО, встречаются значительно реже и замыкают первую десятку идентифицированных аллелей. В целом на территории СФО отмечается преобладание «тяжелых» генотипов, «мягкие» мутации идентифицированы у 15,2 % больных.

Обращает на себя внимание относительно высокая частота встречаемости мутации G542X, которая распространена среди жителей стран средиземноморского бассейна, Украины и Армении (<https://www.ecfs.eu/ecfspr>). Среди мутаций, встречающихся у больных МВ в СФО с частотой > 0,5 %, стоит также отметить относительно распространенные R1066C и R553X (0,76 и 0,51 % соответственно). Аллельная частота R1066C и R553X в РФ значительно ниже, чем в СФО, что вызвано исторической концентрацией носителей данных аллелей в Сибири. Мутация R1066C, типичная для жителей Южной Европы, выявлена у представителей коренных малочисленных народов Сибири³, а распространение G542X и R553X, мутации, характерной для центральной

Европы и Прибалтики, вероятнее всего, вызвано как добровольной, так и принудительной миграцией определенных этнических групп, имевшей место в Российской Империи и Советском Союзе.

В СФО значительная доля невыявленных мутаций тесно связана с этнической принадлежностью обследуемых пациентов. Так, максимальное число больных с неидентифицированными генетическими вариантами гена *CFTR* проживают в Забайкальском крае, существенный удельный вес пациентов с 1 верифицированным аллелем отмечен в ряде территорий округа с высокой численностью коренного населения (буряты, хакасы, тувинцы, алтайцы). Учитывая изложенное, перспективным является дальнейший анализ нуклеотидной последовательности гена *CFTR* для улучшения идентификации мутаций, в т. ч. редких патогенных вариантов гена *CFTR* у больных, относящихся к коренным малочисленным народам Сибири.

Спектр выделенных бактериальных патогенов не имеет существенных различий между регионами округа и совпадает с данными по всей стране [1]. Как и в целом по РФ, обращает на себя внимание большая доля инфицирования *Staphylococcus aureus*, при этом у взрослых пациентов наблюдается существенное увеличение частоты встречаемости MRSA и рост числа больных с хронической инфекцией *Pseudomonas aeruginosa*. Стоит отметить, что в СФО MRSA выделен у только у 0,7 % больных МВ, что в 4 раза ниже все-российских данных. Диагностика MRSA не представляет значительных трудностей — отсутствие чувствительности колоний *S. aureus* к оксациллину позволяет расценивать штамм как MRSA. Вероятно, низкая частота MRSA в первую очередь связана с техническими проблемами — некорректным оформлением заключения микробиологической лаборатории, отсутствием или недостаточной настороженностью клиницистов при анализе бактериологического профиля больного в отношении MRSA. Недостаточный уровень лабораторной диагностики, скорее всего, также обуславливает отсутствие случаев выявленного нетуберкулезного микобактериоза на территории СФО.

Частота встречаемости хронической инфекции *P. aeruginosa* имеет значительный разброс по регионам СФО: минимальная — в Алтайском крае и максимальная — в Республике Бурятия. Это позволяет сделать вывод о неравномерном выполнении рекомендаций Национального консенсуса по ранней эрадикации, контролю хронической инфекции и профилактике перекрестного инфицирования в медицинских учреждениях [2]. Ключевое значение должно отводиться разобщению и строгой изоляции больных, что позволит предотвратить распространение не только *P. aeruginosa*, но и высокопатогенной инфекции *B. ceracia*, частота встречаемости которой за 2016–2017 гг. возросла втрое. Таким образом, в СФО существует острая необходимость совершенствования системы организации профилактики перекрестной инфекции среди больных МВ и модернизации существующей системы санитарно-противоэпидемических мероприятий.

Средние величины ОФВ₁ и ФЖЕЛ у больных МВ, проживающих в СФО, сопоставимы с таковыми данными по РФ, как и распределение пациентов в зависимости от степени тяжести вентиляционных нарушений. У 27,6 % пациентов 5–18 лет и 54,9 % взрослых показатели ОФВ₁ < 70 %, причем в когорте детей наибольшая выраженность обструктивных нарушений наблюдается среди подростков. Это отражает известный тренд ухудшения функционального состояния респираторной системы с взрослением больного, в т. ч. за счет присоединения агрессивной бактериальной микрофлоры [7].

Немаловажным фактором, влияющим на функцию легких, является нутритивный статус [8]. Как и в целом по РФ, у большинства пациентов с МВ старше 6 лет, проживающих в СФО, в показатели массы тела и роста ниже целевых значений, отчетливо наблюдается прогрессивное ухудшение нутритивного статуса с возрастом. Одной из причин этого может быть недостаточная энергетическая ценность пищевого рациона с дисбалансом нутриентов за счет недостаточного поступления белка и избыточного — липидов. Подобные погрешности в питании наблюдаются во всех возрастных группах, за исключением детей раннего возраста, и максимально выражены среди подростков [9].

Помимо диетотерапии, обязательным компонентом поддержания оптимального нутритивного статуса является заместительная терапия панкреатическими ферментами. Во всех регионах СФО установлена высокая частота их назначения, что сопоставимо с распространенностью «тяжелых» генотипов, проявляющихся панкреатической недостаточностью. Отмечены сложности с адекватной терапией жирорастворимыми витаминами у больных старше 18 лет, что является актуальной проблемой МВ взрослых в нашей стране на протяжении последних лет [10].

Анализируя объем проводимой терапии у пациентов СФО и в целом по РФ, обращает на себя внимание возрастающая в связи с прогрессированием дыхательной недостаточности потребность взрослых больных в препаратах, влияющих на такие звенья патогенеза, как обструкция и воспаление. Однако у существенного числа больных старше 18 лет не проводится кинезитерапия и не используется простой и эффективный муколитический препарат — гипертонический раствор хлорида натрия. Не исключено, что подобные особенности лечения обусловлены значительным числом больных с тяжелой обструкцией, которая может усугубляться от побочных эффектов терапии 7%-ным раствором хлорида натрия [11]. Слабое развитие мышц на фоне недостаточности питания, лихорадка, дыхательная недостаточность могут явиться ограничениями к проведению кинезитерапии у взрослых пациентов, однако меньшее значение имеет и низкий комплаенс к регулярному выполнению упражнений [12].

Для больных МВ в Сибири характерно широкое применение антибактериальных препаратов как местного, так и системного действия, частота назначения которых в округе несколько выше, чем

в целом по стране. Известно, что использование ингаляционных антибактериальных препаратов преимущественно зависит от удельного веса пациентов с синегнойной инфекцией [10]. Данная закономерность прослеживается среди педиатрических больных, проживающих в СФО, у взрослых пациентов существенно возрастает объем проводимой внутривенной и пероральной терапии, что связано с прогрессированием легочного синдрома и, возможно, недостаточной доступностью ингаляционных препаратов. Широкое применение системных антибактериальных препаратов отмечено также среди детей. Вероятные причины этого, скорее всего, связаны с сохраняющейся преимущественной ориентацией на стационарную, а не амбулаторную помощь, высокой частотой обострений и низким уровнем контроля над хронической инфекцией дыхательных путей [1, 10].

Помимо этого, в терапии МВ по регионам округа отмечается выраженная вариабельность при назначении гипертонического раствора хлорида натрия, бронхолитических препаратов, азитромицина, иГКС, что косвенно может свидетельствовать об отсутствии единого подхода к ведению пациентов.

Заключение

По данным Регистра СФО (2017), частота МВ существенно не отличается между регионами и соответствует показателю по РФ в целом. Выявленные CFTR-мутации у больных МВ в СФО характерны для славянской популяции, однако встречаются редкие мутации у больных, относящихся к коренным малочисленным народам Сибири. «Мажорная» мутация (57 %) — F508del. В СФО отмечается преобладание «тяжелых» генотипов. Спектр выделенных бактериальных патогенов не имеет существенных различий между регионами округа и совпадает с данными по всей стране. Отмечается значительное увеличение частоты высева *B. ceracia* в сравнении с предыдущим годом, при этом требуются экстренные санитарно-противоэпидемиологические мероприятия. У 27,6 % пациентов 5–18 лет и 54,9 % взрослых показатели ОФВ₁ составляют < 70 %. У большинства пациентов старше 6 лет показатели нутритивного статуса ниже целевых значений, как и в целом по РФ. В терапии МВ по регионам СФО отмечается выраженная вариабельность при назначении гипертонического раствора хлорида натрия, бронхолитических препаратов, азитромицина, иГКС, что косвенно может свидетельствовать об отсутствии единого подхода к ведению пациентов. Высокая частота применения панкреатических ферментов во всех регионах сопоставима с данными по частоте «тяжелых» генотипов.

Литература

1. Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. М.: Медпрактика-М; 2019.

2. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капанов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боррес; 2019. Доступно на: https://mukoviscidosis.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf
3. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2002; 1 (2): 51–75. DOI: 10.1016/s1569-1993(02)00032-2.
4. Polgar G., Varuni P. Pulmonary Function Testing in Children: Techniques and Standards. Philadelphia: Saunders; 1971.
5. Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.005s1693.
6. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society standards of care: Best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (Suppl. 1): S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
7. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Кондратьева Е.И. и др. Респираторная инфекция нижних дыхательных путей у больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным национального регистра (2014). *Пульмонология.* 2016; 26 (4): 421–435. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-421-435.
8. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Воронкова А.Ю. и др. Функция легких детей и подростков больных муковисцидозом в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского.* 2016; 95 (4): 136–142. Доступно на: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=353§ion=4678>
9. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Сорвачева Т.Н. и др. Состояние фактического питания детей, страдающих муковисцидозом. *Вопросы питания.* 2020; 89 (1): 28–36. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10003.
10. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Кондратьева Е.И. и др. Медикаментозное лечение муковисцидоза в России: анализ данных национального регистра (2014). *Пульмонология.* 2016; 26 (5): 539–555. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-539-555.
11. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Наблюдательное исследование по использованию комбинированного раствора 7% раствора натрия хлорида и 0,1% гиалуроновой кислоты у взрослых больных муковисцидозом. *Медицинский совет.* 2018; (21): 72–77. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-72-77.
12. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Усачева М.В. и др. Применение высокочастотной осцилляции грудной клетки при обострении хронического гнойно-обструктивного бронхита у взрослых больных муковисцидозом. *Терапевтический архив.* 2014; 86 (12): 33–36. DOI: 10.17116/terarkh2014861233-36.

Поступила 26.03.20

References

1. Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., eds. [Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2017]. Moscow: Medpraktika-M; 2019 (in Russian).
2. Kondrat'eva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. [National consensus "Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy"]. Moscow: Borges; 2019 (in Russian).
3. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2002; 1 (2): 51–75. DOI: 10.1016/s1569-1993(02)00032-2.

4. Polgar G., Varuni P. Pulmonary Function Testing in Children: Techniques and Standards. Philadelphia: Saunders; 1971.
5. Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.005s1693.
6. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society standards of care: Best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (Suppl. 1): S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
7. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Kondrat'eva E.I. et al. [Lower respiratory infection in patients with cystic fibrosis in Russian Federation according to the National Register, 2014]. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (4): 421–435. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-421-435 (in Russian).
8. Kondrat'eva E.I., Krasovskiy S.A., Voronkova A.Yu. et al. [Lung function of children and adolescents with cystic fibrosis in the Russian Federation]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N.Speranskogo.* 2016; 95 (4): 136–142. Available at: <https://pediatricjournal.ru/archive?show=353§ion=4678> (in Russian).
9. Maksimycheva T.Yu., Kondrat'eva E.I., Sorvacheva T.N. et al. [Dietary intake of children with cystic fibrosis]. *Voprosy pitaniya.* 2020; 89 (1): 28–36. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10003 (in Russian).
10. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Kondrat'eva E.I. et al. [Drug treatment of cystic fibrosis patients in Russian Federation according to the National Register, 2014]. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (5): 539–555. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-539-555 (in Russian).
11. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Chernyak A.V. et al. [Observational study of the use of 7% sodium chloride solution combined with 0.1% hyaluronic acid in therapy of adults with cystic fibrosis]. *Meditinskiy sovet.* 2018; (21): 72–77. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-72-77 (in Russian).
12. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Usacheva M.V. et al. [Use of high-frequency chest wall oscillation in an exacerbation of chronic pyo-obstructive bronchitis in adult patients with cystic fibrosis]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2014; 86 (12): 33–36. DOI: 10.17116/terarkh2014861233-36 (in Russian).

Received: March 26, 2020

Информация об авторах / Author information

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 612-86-07; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondrat'eva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center; tel.: (495)587-33-66; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Кондакова Юлия Александровна — врач-педиатр Городского центра муковисцидоза на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»; тел.: (383) 223-16-94; e-mail: yulakondakova@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1768-845X>)

Yuliya A. Kondakova, pediatrician, City center of cystic fibrosis at the base of City Children's Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Novosibirsk Region; tel.: (383) 223-16-94; e-mail: yulakondakova@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1768-845X>)

Назаренко Людмила Павловна — д. м. н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе Научно-исследовательского института медицинской генетики, руководитель лаборатории наследственной патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук; тел.: (3822) 53-56-83; e-mail: Ludmila.nazarenko@medgenetics.ru

Lyudmila P. Nazarenko, Doctor of Medicine, professor, Deputy Director of Scientific and Clinical Work, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; tel.: (3822) 53-56-83; e-mail: Ludmila.nazarenko@medgenetics.ru

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489, Author ID: 688178, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher of Cystic Fibrosis Department, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center, Senior Researcher of Cystic Fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN: 3385-6489, Author ID: 688178, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Сафонова Татьяна Ивановна — заведующая пульмонологическим отделением Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (3812) 36-16-36; e-mail: oodkb_mail@minzdrav.omskportal.ru (ORCID: oodkb_mail@minzdrav.omskportal.ru)

Tatiana I. Safonova, Head of Pulmonary Department, Regional Children's Clinical Hospital, Omsk region; tel.: (3812) 36-16-36; e-mail: oodkb_mail@minzdrav.omskportal.ru (ORCID: oodkb_mail@minzdrav.omskportal.ru)

Павлинова Елена Борисовна — д. м. н., заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3812) 36-28-35; e-mail: 123elena@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6444-1871>)

Elena V. Pavlinova, Doctor of Medicine, Head of the Hospital Pediatrics Department, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 36-28-35; e-mail: 123elena@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6444-1871>)

Черняк Александр Владимирович — к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (917) 550-06-34; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Aleksandr V. Chernyak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (917) 550-06-34; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Пинегина Юлия Станиславовна — к. м. н., главный детский пульмонолог Новосибирской области, заведующая детским пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»; тел.: (3832) 315-99-99; e-mail: pineg@ngs.ru

Yuliya S. Pinegina, Candidate of medicine, Chief Pediatric Pulmonologist of the Novosibirsk Region, Head of the Pediatric Pulmonology Department, State Novosibirsk regional clinical hospital, Novosibirsk region; tel.: (3832) 315-99-99; e-mail: pineg@ngs.ru

Киришина Ирина Алексеевна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3812) 36-28-35; e-mail: k140@omgm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3081-4676>)

Irina A. Kirshina, Candidate of medicine, assistant of Hospital Pediatrics Department, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 36-28-35; e-mail: k140@omgm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3081-4676>)