

Результаты внедрения неонатального скрининга на муковисцидоз (18-летнее наблюдение)

И.Р.Фатхуллина^{1,2} ✉, Е.И. Кондратьева^{1,2}, Н.Д.Одинаева², А.Ю.Воронкова^{1,2}, Е.К.Жекайте^{1,2}, С.В.Воронин¹, 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»: 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1

Резюме

При ранней диагностике муковисцидоза (МВ) с помощью неонатального скрининга (НС) появляется возможность раннего старта терапии и регулярного динамического наблюдения за пациентами. **Целью** исследования явился сравнительный анализ показателей здоровья детей 12–18 лет с МВ, проживающих в Московской области, до и после внедрения НС в Российской Федерации. **Материалы и методы.** Пациенты ($n = 63$; возраст — 12–18 лет) с МВ, генотип F508del/F508del, жители Московской области, были распределены на 2 группы: у пациентов 1-й группы ($n = 21$) диагноз установлен по клиническим проявлениям до введения программы НС в Российской Федерации (данные регистров пациентов с МВ за 2011 и 2012 гг.); у больных 2-й группы ($n = 42$) — по результатам НС (данные регистра пациентов с МВ за 2022 г.). **Результаты.** После внедрения НС медиана (Me) возраста установления диагноза снизилась с 3,0 (0,5; 3,5) лет у пациентов 1-й группы, до 0,2 (0,1; 0,4) года — 2-й группы ($p = 0,001$). Отмечено значимое улучшение показателей функции внешнего дыхания во 2-й группе: Me (Q1–Q3) показателя форсированной жизненной емкости легких составила 89,0 (80,0; 100,0) %_{дож.} vs 78,0 (63,7; 89,9) %_{дож.} в 1-й группе ($p = 0,015$), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду — 87,0 (73,0; 99,0) %_{дож.} во 2-й группе vs 64,0 (52,1; 82,0) %_{дож.} в 1-й группе ($p = 0,004$). Выявлено снижение случаев хронической инфекции *Pseudomonas aeruginosa* — у 6 (28,6 %) пациентов 1-й группы vs 1 (2,4 %) пациента 2-й группы ($p = 0,002$). Во 2-й группе не зарегистрировано случаев хронической инфекции *Burkholderia cepacia complex*, тогда как в 1-й группе таких пациентов было 23,8 % ($p = 0,001$). Также отмечено снижение применения ингаляционных антибактериальных препаратов (АБП) с 71,4 % в 2011 г. до 46,3 % — в 2022 г. ($p = 0,049$), внутривенной антибактериальной терапии — с 90,5 до 22,0 % ($p < 0,001$), таблетированных АБП ($p = 0,005$) и урсодезоксихолевой кислоты ($p = 0,032$). Частота хронического риносинусита уменьшилась с 57,1 % до 31,0 % ($p = 0,045$). **Заключение.** НС на МВ является эффективным инструментом для повышения качества медицинской помощи пациентам с МВ. Ранняя диагностика заболевания и динамическое наблюдение с рождения позволяют достичь у подростков целевых значений физического развития и легочной функции. Благодаря полученным результатам подтверждена необходимость дальнейшего развития программ скрининга и внедрения современных методов лечения.

Ключевые слова: муковисцидоз, неонатальный скрининг, новорожденный, потовая проба, функция внешнего дыхания, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, антибактериальная терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации «Комплексный анализ гено-фенотипических корреляций при муковисцидозе и первичной цилиарной дискинезии 122032300396-1».

Этическая экспертиза. Проект «Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации» и информированное добровольное согласие одобрены Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 20.12.12.

© Фатхуллина И.Р. и соавт., 2025

Для цитирования: Фатхуллина И.Р., Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К., Воронин С.В., Куцев С.И. Результаты внедрения неонатального скрининга на муковисцидоз (18-летнее наблюдение). *Пульмонология*. 2025; 35 (2): 221–229. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-221-229

Results of neonatal screening for cystic fibrosis (18-year follow-up)

Irina R. Fatkhullina^{1,2} ✉, Elena I. Kondratyeva^{1,2}, Nuriniso D. Odinaeva², Anna Yu. Voronkova^{1,2}, Elena K. Zhekaite^{1,2}, Sergey V. Voronin¹, 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 State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region: ul. Komintern 124A, build. 1, Moskovskaya obl., Mytishchi, 141009, Russia

Abstract

Early diagnosis of cystic fibrosis (CF) using neonatal screening (NS) allows for early initiation of therapy and regular follow-up. **The aim** of the study was to compare health indicators of 12–18-year-old children with CF in the Moscow region before and after the introduction of the NS in the Russian Federation. **Methods.** Patients ($n = 63$; age 12 – 18 years) with CF, genotype F508del/F508del, residents of the Moscow region, were divided into 2 groups: the diagnosis in patients of group 1 ($n = 21$) was established based on clinical manifestations before the introduction of the NS program in the Russian Federation (data from the CF patient registers for 2011 and 2012); the diagnosis in group 2 ($n = 42$) was based on the NS results (data from the CF patient register for 2022). **Results.** After the introduction of the NS, the median (*Me*) age at diagnosis decreased from 3.0 (0.5; 3.5) years in patients of group 1 to 0.2 (0.1; 0.4) years in group 2 ($p = 0.001$). A significant improvement in the parameters of external respiration function was noted in the 2nd group: the *Me* (Q1 – Q3) of the forced vital capacity was 89.0% (80.0; 100.0) predicted vs. 78.0% (63.7; 89.9) predicted in the 1st group ($p = 0.015$), the forced expiratory volume in 1 second was 87.0% (73.0; 99.0) predicted in the group 2 vs 64.0% (52.1; 82.0) predicted in group 1 ($p = 0.004$). A decrease in the incidence of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection was revealed: 6% (28.6) patients in group 1 vs 1 (2.4%) in group 2 ($p = 0.002$). No cases of chronic *Burkholderia cepacia complex* infection were registered in group 2, while in group 1 there were 23.8% of such patients ($p = 0.001$). The use of inhaled antibacterial drugs (ABD) decreased from 71.4% in 2011 to 46.3% in 2022 ($p = 0.049$), intravenous antibacterial therapy from 90.5% to 22.0% ($p < 0.001$) and oral ABD ($p = 0.005$). The use of ursodeoxycholic acid decreased ($p = 0.032$). The number of patients with chronic polypous rhinosinusitis decreased from 57.1% to 31.0% ($p = 0.045$). **Conclusion.** NS for CF is an effective tool for improving the quality of medical care for patients with CF. Early diagnosis of the disease and follow-up from birth allow achieving target values of physical development and pulmonary function in adolescents. Our findings confirm the need for further development of screening programs and the introduction of modern treatment methods.

Key words: cystic fibrosis, neonatal screening, newborn, sweat test, respiratory function, forced expiratory volume in 1 sec, antibacterial therapy.

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

Funding. The study was conducted within the framework of the state assignment “Comprehensive analysis of geno-phenotypic correlations in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia 122032300396-1” of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics” of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Ethical review. The project “Register of patients with cystic fibrosis of the Russian Federation” and informed voluntary consent were 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, 20.12.12.

© Fatkhullina I.R. et al., 2025

For citation: Fatkhullina I.R., Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Voronkova A.Yu., Zhekaite E.K., Voronin S.V., Kutsev S.I. Results of neonatal screening for cystic fibrosis (18-year follow-up). *Pul'monologiya*. 2025; 35 (2): 221–229 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-221-229

Программа неонатального скрининга (НС) на муковисцидоз (МВ) стартовала в Российской Федерации в 2006 г. в ряде регионов, включая Московскую область, а с января 2007 г. охватила всю Россию. На 1-м этапе исследования проводится определение уровня иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) в период 24–48 ч (до 2023 г. – на 4–5-й день) жизни у доношенных новорожденных и на 7–8-е сутки – у недоношенных детей [1, 2]. В случае превышения пороговых значений (*cut-off*), составлявших в разные периоды времени 65–70 нг / мл, рекомендовано повторное тестирование (ИРТ2) на 21–28-й день жизни (*cut-off* – 40 нг / мл). После получения повышенного значения ИРТ2 ребенок направляется на потовую пробу для уточнения диагноза [3].

Введение НС позволило сократить время с момента рождения до установления диагноза и своевременно начать лечение, при этом существенно улучшилось качество медицинской помощи. Благодаря диагностике заболевания в неонатальный период стало возможным раннее назначение базисной терапии, а после получения результатов молекулярно-генетического исследования – этиопатогенетической терапии CFTR-модуляторами, при этом значительно улучшаются здоровье пациентов и их прогноз на будущее [4]. Ранее в Российской Федерации показано положительное влияние НС на примере группы детей 6–9 лет, проживающих в Московском регионе. Продemonстрировано положительное влияние НС на возраст установления диагноза и ряд важных характеристик здоровья пациентов. Показано, что средний возраст установления диагноза в группе до введения

скрининга составил 2,29 ($\pm 2,29$) года, в группе после скрининга – 0,66 ($\pm 1,13$) года ($p < 0,001$) [5, 6].

Диагноз по НС у новорожденных впервые в Российской Федерации установлен в 2006–2007 гг. и в 2024–2025 гг. эти дети, достигнув 18 лет, должны перейти под наблюдение в терапевтическую сеть. Таким образом, становится актуальной оценка состояния здоровья этих детей.

Целью исследования являлся сравнительный анализ показателей здоровья детей с МВ в возрасте 12–18 лет в Московском регионе, у которых диагноз был установлен до и после внедрения НС в Российской Федерации.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с МВ ($n = 63$; возраст – 12–18 лет) с генотипом F508del/F508del, проживающие в Московском регионе.

Пациенты были разделены на 2 группы:

- диагноз пациентам 1-й группы ($n = 21$: 11 (52,4 %) девочек, 10 (47,6 %) мальчиков) установлен на основании клинических проявлений до введения программы НС в Российской Федерации (данные регистра пациентов с МВ за 2011, 2012 гг.);
- диагноз пациентам 2-й группы ($n = 42$: 20 (47,6 %) девочек, 22 (52,4 %) мальчика), рожденных после 2006 г., установлен благодаря НС (данные регистра пациентов с МВ за 2022 г.).

Средний возраст пациентов обеих групп значительно не различался: в 1-й группе – 15,3 года, во 2-й – 14,04 года ($p = 0,064$).

У пациентов 1-й группы диагноз устанавливался на основании характерных клинических симптомов для МВ, таких как частые респираторные инфекции, низкая прибавка массы тела, полифекалия и видимая стеаторея в стуле и др. Диагноз подтверждался получением положительного результата потовой пробы. Диагноз у детей 2-й группы, родившихся после 2006 г., устанавливался по алгоритму НС: ИРТ1 / ИРТ2 / потовая проба [7].

У всех пациентов, включенных в исследование, выявлены сниженные показатели панкреатической эластазы-1, что соответствует тяжелой панкреатической недостаточности, характерной для данного генотипа. Меконияльный илеус в период новорожденности отмечен у 1 (4,8 %) пациента в 2011 г. и у 7 (17,1 %) детей в 2022 г. ($p = 0,171$).

Проведен анализ основных показателей, отражающих состояние здоровья пациентов с МВ (возраст установления диагноза, показатели нутритивного статуса, функции внешнего дыхания). Для оценки показателей антропометрии использовались стандартные показатели Всемирной организации здравоохранения для оценки физического развития детей *Antro*, *AntroPlus*, такие как масса тела (кг), масса тела (перцентиль), рост (см), рост (перцентиль), индекс массы тела (ИМТ) по *Quetelet*, рассчитанные по стандартной формуле [8]:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела} / \text{рост}^2, \text{ кг} / \text{м}^2 (\%).$$

Состояние функции внешнего дыхания (ФВД) анализировалось по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), %_{долж.} в соответствии с возрастом и ростом. Измерения проводились с соблюдением стандартов исследования Российского респираторного общества [9]. Также в российском регистре больных МВ в соответствии с европейским регистром анализируется микробиологический статус пациентов, наличие осложнений основного заболевания и объем проводимой терапии [10].

Все показатели пациентов Московского региона были внесены в регистр больных МВ за 2011 [11] и 2022 гг. [12]. Для пациентов 1-й группы в отношении данных по числу пациентов с наличием интермиттирующей инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, использования внутривенной антибактериальной терапии (АБТ), пероральной АБТ, ингаляционных и системных глюкокортикостероидов (ГКС) анализировались данные регистра за 2012 г. [13], т. к. в регистр 2011 г. эти данные не вносились.

Все пациенты / законные представители подписали информированное добровольное согласие (ИДС) на обработку и передачу персональных данных. Проект «Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации» и ИДС одобрены Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 20.12.12. Повторно проект был одобрен 10.02.21 (пред-

седатель Этического комитета — проф. Л.Ф.Курило) в связи с переходом на использование программы сбора информации и защиты персональных данных, разработанной АО «Астон Консалтинг». Новая форма ИДС одобрена 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.

Статистические методы. Для анализа полученных данных использовалось специализированное программное обеспечение IBM SPSS Statistics 26. Для сравнения образцов, полученных в соответствии с количественным критерием, использован непараметрический U-тест Манна–Уитни. Интерпретация результатов проведена с использованием медианы (*Me*) и 1–3-го квартилей (*Q1–Q3*). Для анализа категориальных данных использовался критерий χ^2 Пирсона и анализ долей Z-критерием. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Показано, что *Me* возраста установления диагноза существенно снизилась после внедрения НС: с 3,0 (0,5; 3,5) лет в 1-й группе до 0,2 (0,1; 0,4) года — во 2-й группе ($p = 0,001$). Значимых различий антропометрических показателей (масса тела, рост, ИМТ) не выявлено, но отмечалась тенденция к увеличению всех показателей, особенно перцентиль ИМТ — с 6,9 (1,3; 23,1) до 23,0 (3,7; 39,7) ‰ (табл. 1).

Отмечено значимое улучшение показателей ФВД во 2-й группе: *Me* (*Q1–Q3*) ФЖЕЛ составила 89,0 (80,0; 100,0) %_{долж.} vs 78,0 (63,7; 89,9) %_{долж.} — в 1-й группе ($p = 0,015$). Аналогичная динамика наблюдалась для ОФВ₁ — 87,0 (73,0; 99,0) %_{долж.} в группе после внедрения НС vs 64,0 (52,1; 82,0) %_{долж.} в группе до НС ($p = 0,004$). Таким образом, уровень ФЖЕЛ и ОФВ₁ у пациентов, родившихся после внедрения НС, соответствовал нормальным показателям спирометрии (табл. 1).

Зафиксировано отчетливое снижение числа случаев хронической инфекции *P. aeruginosa* — у 6 (28,6 %) больных 1-й группы и 1 (2,4 %) пациента 2-й группы ($p = 0,002$) (рис. 1). Следует отметить, что во 2-й группе после скрининга не наблюдалось случаев хронической инфекции *Burkholderia cepacia complex*, тогда как в 1-й группе таких пациентов было 5 (23,8 %) ($p = 0,001$). Данные результаты можно объяснить улучшением микробиологического мониторинга микрофлоры респираторного тракта у пациентов с МВ, повышением доступности антибактериальных препаратов (АБП), как внутривенных, так и ингаляционных, а также своевременным назначением курсов эрадикационной АБТ при первичном высеве патогенных микроорганизмов.

По результатам анализа наличия осложнений основного заболевания (табл. 2) отмечено снижение числа пациентов, страдающих хроническим риносинуситом — с 57,1 % в 1-й группе до 31,0 % — во 2-й

Таблица 1
Показатели здоровья пациентов с муковисцидозом в возрасте 12–18 лет; Ме (Q1–Q3)

Table 1
Health outcomes in cystic fibrosis patients aged 12–18 years; Me (Q1 – Q3)

Показатель	1-я группа (n = 21)	2-я группа (n = 42)	p
Год	2011	2022	
Средний возраст, годы	15,3 (12,8; 17,8)	14,0 (12,1; 17,2)	0,064
Возраст установления диагноза, годы	3,0 (0,5; 3,5)	0,2 (0,1; 0,4)	< 0,001
Рост, %	27,8 (10,8; 45,8)	39,7 (23,3; 67,7)	0,141
ИМТ, %	6,9 (1,3; 23,1)	23,0 (3,7; 39,7)	0,095
ОФВ ₁ , % доп.	64,0 (52,1; 82,0)	87,0 (73,0; 99,0)	0,004
ФЖЕЛ, % доп.	78,0 (63,7; 89,9)	89,0 (80,0; 100,0)	0,015

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; применялся U-тест Манна–Уитни; $p < 0,05$.

Note: Mann – Whitney U-test was used; $p < 0.05$.

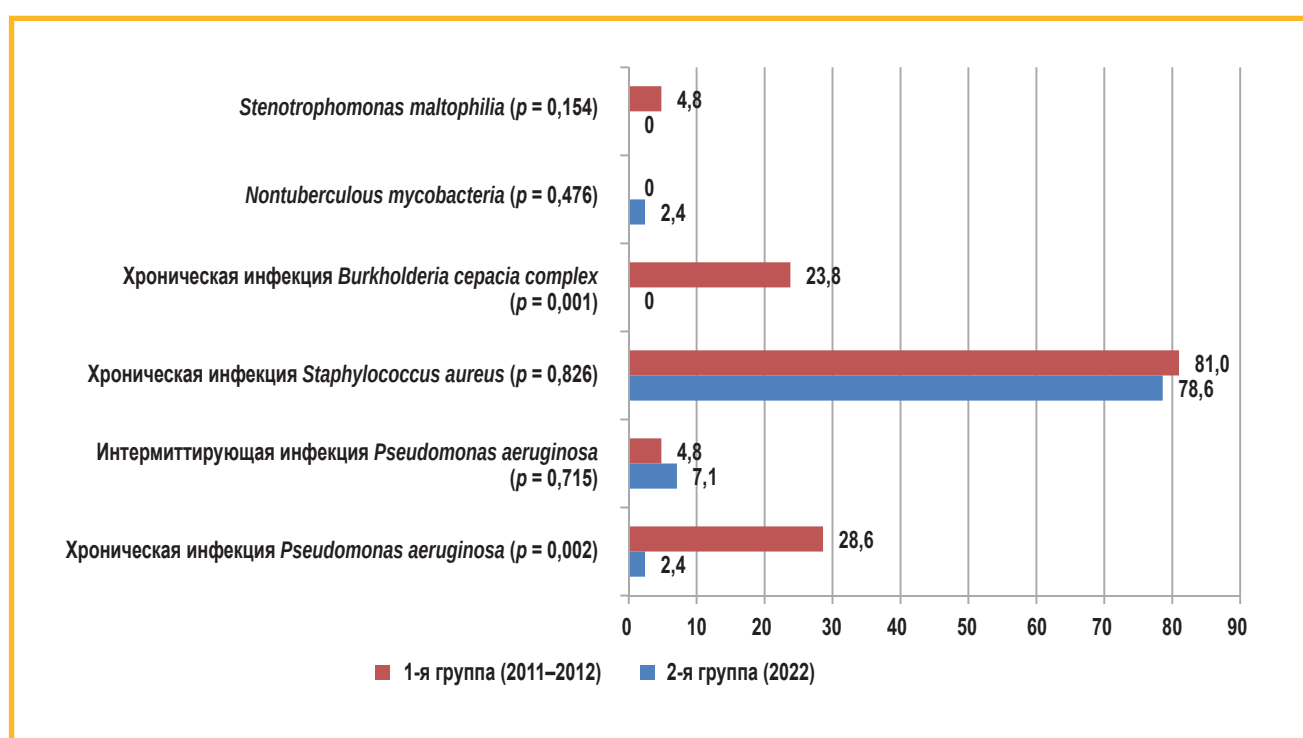


Рис. 1. Динамика микрофлоры респираторного тракта пациентов; %
Примечание: применялся критерий χ^2 ; $p < 0,05$.

Figure 1 Dynamics of the microflora of the respiratory tract of patients; %
Note: the χ^2 criterion was used; $p < 0.05$.

($p = 0,045$). Также у пациентов 2-й группы не зарегистрировано случаев легочных кровотечений. В обеих группах не зафиксировано случаев пневмоторакса, остеопороза, амилоидоза и онкологических заболеваний.

При анализе объема базисной терапии (рис. 2) во 2-й группе наблюдалось значимое увеличение объема муколитической терапии (ингаляций гипертонического раствора NaCl) – с 0,0 до 23 (54,8 %) ($p < 0,001$), что объясняется началом применения его у пациентов Московского региона с 2011 г. В ингаляциях бронходилататоров нуждались всего 6 (14,3 %) пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й, в которой терапия требовалась 19 (90,5 %) больным МВ ($p < 0,001$). Од-

ним из важных компонентов терапии МВ является кинезитерапия, однако в 2022 г. пациенты стали уделять меньше внимания проведению кинезитерапии ($p = 0,040$), что связано со стабильным состоянием бронхолегочной системы, получением этиопатогенетической терапии. Отмечено значимое снижение применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) – у 34 (81,0 %) пациентов 2-й группы vs 21 (100 %) – 1-й группы ($p = 0,032$) (см. рис. 2).

При анализе использования АБТ выявлена существенная разница в применении ингаляционных АБП – снижение числа пациентов с 71,4 % в 2011 г. до 46,3 % – в 2022 г. ($p = 0,049$), число пациентов, у которых применялись внутривенные курсы АБТ, –

Таблица 2
Динамика осложнений муковисцидоза; n (%)

Table 2
Dynamics of complications of cystic fibrosis; n (%)

Показатель	1-я группа (n = 21)	2-я группа (n = 42)	p
Год	2011	2022	
Аллергический бронхолегочный аспергиллез	1 (4,8)	4 (9,5)	0,510
Диабет	2 (9,5)	2 (4,8)	0,465
Цирроз печени	5 (23,8)	5 (11,9)	0,223
Легочное кровотечение	1 (4,8)	0 (0,0)	0,154
Синдром потери солей (псевдо-Барттера)	0 (0,0)	1 (2,4)	0,476
Хронический риносинусит	12 (57,1)	13 (31,0)	0,045

Примечание: применялся критерий χ^2 ; $p < 0,05$.

Note: The χ^2 test was used; $p < 0.05$.

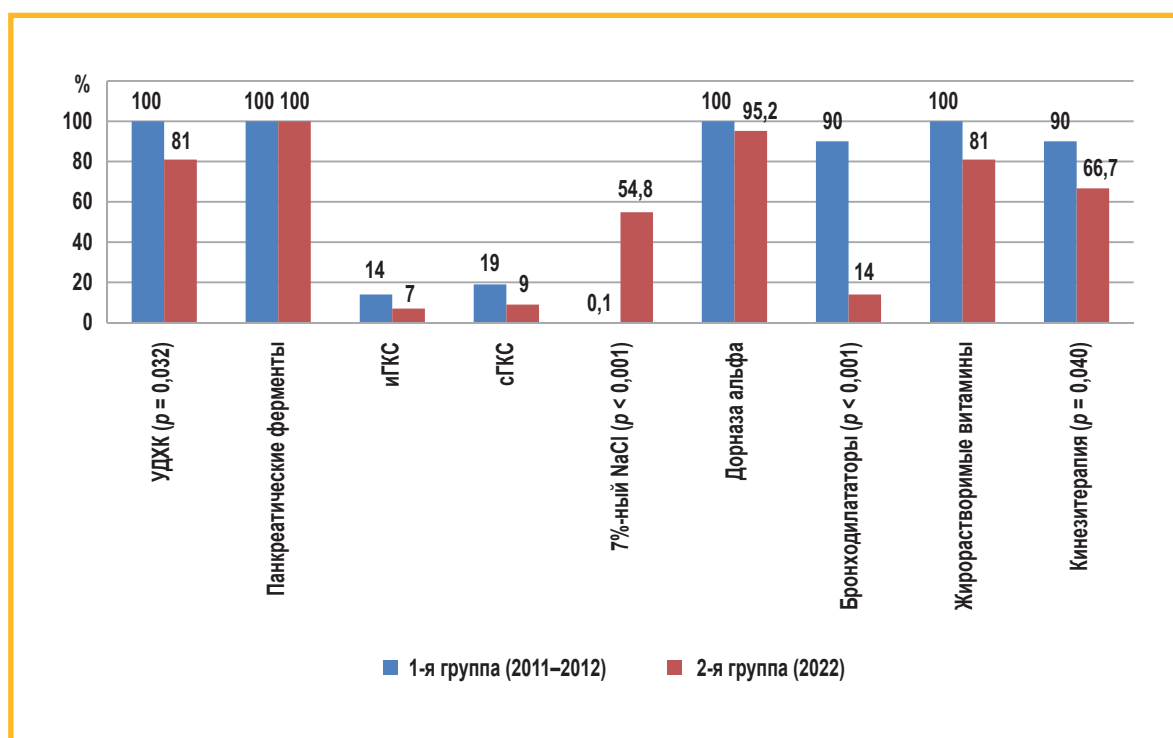


Рис. 2. Частота применения базисной терапии в 2011 и 2022 гг.; %

Примечание: УДХК – урсодезоксихолевая кислота; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; сГКС – системные глюкокортикостероиды; применялся критерий χ^2 ; $p < 0,05$.

Figure 2. Frequency of use of basic therapy in 2011 and 2022; %

Note: the χ^2 criterion was used; $p < 0.05$.

с 90,5 до 22,0 % ($p < 0,001$). Получать курсы пероральной АБТ в 2022 г. стали 62 % пациентов 2-й группы по сравнению со 100 % больных 1-й группы ($p = 0,005$) (рис. 3).

Обсуждение

В исследовании состояния здоровья подростков до и после внедрения НС выявлен ряд значимых преимуществ. Число пациентов 2-й группы было в 2 раза больше, что подчеркивает эффективность программы НС в виде увеличения выявления детей с МВ (всего в Московском регионе, по данным регистра (2012), наблюдались 105 пациентов, а в 2022 г. – 195 пациен-

тов в возрасте до 18 лет). Снижился возраст установления диагноза, что позволило своевременно начинать базисную терапию, проводить динамическое наблюдение за пациентами для своевременной диагностики осложнений, колонизации респираторного тракта патогенной микрофлорой с последующей коррекцией терапии. Данные факторы играют ключевую роль в улучшении прогноза для пациентов с МВ.

Самым важным результатом НС является значимое повышение показателей ФВД до нормальных значений, так, например, ОФВ₁ повысился с 64 до 87 %^{долж.} (см. табл. 1). По результатам зарубежных исследований и данным европейского регистра благодаря НС подтвердилось снижение возраста

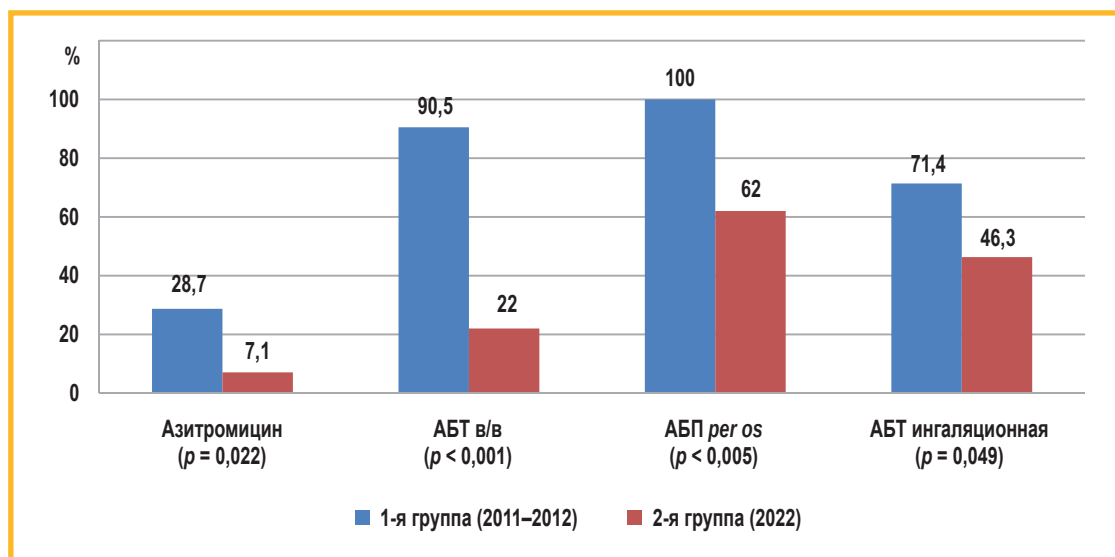


Рис. 3. Применение антибактериальной терапии и азитромицина в интермиттирующем режиме в субингибирующей дозировке в 2011 и 2022 гг.; %

Примечание: АБТ – антибактериальная терапия; применялся критерий χ^2 ; $p < 0,05$.

Figure 3. Use of antibacterial therapy and azithromycin in an intermittent regimen of subinhibitory dosage in 2011 and 2022; %

Note: the χ^2 criterion was used; $p < 0.05$.

установления диагноза и улучшение функций легких у пациентов [10, 14, 15], что определяет прогноз течения заболевания [16].

Снижение числа пациентов с хроническим риносинуситом с полипозом у подростков по сравнению с 2011 г. связано с ранней диагностикой поражения верхних дыхательных путей, особенно околоносовых пазух, применением превентивных мер, направленных на сохранение носового дыхания (назальный душ, топические ГКС, дорназа-альфа с пульсирующей подачей аэрозоля интраназально, применение этиопатогенетической терапии у пациентов с 12 лет, начиная с 2021–2022 гг.) [17].

Отсутствие случаев легочных кровотечений связано со снижением числа детей с тяжелыми структурными поражениями легких, улучшением ФВД и снижением числа пациентов с хроническими грамотрицательными инфекциями, таким как *P. aeruginosa* и *B. ceratiae complex* [15], что связано в т. ч. с ранним назначением базисной терапии, динамическим наблюдением, своевременным проведением эрадикационных курсов АБТ при 1-м высеве и регулярным контролем за микробиотой респираторного тракта.

Кроме широкого охвата терапией препаратом дорназа альфа в течение всего периода наблюдения (в 2011 г. – 100 %, в 2022 г. – 95,2 %), в связи с изменением подхода к базисной терапии заболевания и результатами исследований, посвященных его эффективности, значительно изменилась частота использования ингаляционного гипертонического раствора в качестве муколитического средства (см. рис. 2) – с 0,1 % в 2011 г. до 54,8 % – в 2022 г. [18].

В связи со снижением числа случаев хронической грамотрицательной инфекции и повышением показателей ФВД уменьшилась необходимость применения азитромицина как противовоспалительного средства, также отмечено снижение числа случаев применения

АБТ, в т. ч. ингаляционной и внутривенной. Статистически значимое снижение применения бронходилататоров у пациентов, выявленных по результатам НС, также может свидетельствовать о меньшей частоте обострений хронического бронхолегочного процесса у них, снижении потребности в ингаляционной АБТ и повышении ФВД.

До внедрения НС всем 100 % пациентов 1-й группы рекомендовано использование УДХК. Однако после появления данных исследований, свидетельствующих о недостаточной эффективности УДХК в предотвращении появления и прогрессирования цирроза при МВ [19], число случаев применения УДХК во 2-й группе снизилось [3, 20, 21] до 81,0 % ($p = 0,032$).

Таким образом, доказана эффективность программы НС на МВ за 18 лет применения в Московском регионе, при этом отмечено улучшение состояния здоровья детей 12–18 лет с МВ.

Заключение

НС на МВ является эффективным инструментом для повышения качества медицинской помощи пациентам с МВ. Ранняя диагностика заболевания, динамическое наблюдение и адекватная терапия с рождения позволяют достичь подросткам целевых значений физического развития и легочной функции, что имеет большое значение во взрослой жизни. Эти результаты подтверждают необходимость дальнейшего развития программ скрининга и внедрения современных методов лечения.

Литература

1. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Приказ от 22.03.06 № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания». Доступно на: <https://docs.cntd.ru/document/901974446>

2. Министерства здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 21.04.22 № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями». Доступно на: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202207130023>
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_2
4. Green D.M., Lahiri T., Raraigh K.S. et al. Cystic fibrosis foundation evidence-based guideline for the management of CRMS/CFSPID. *Pediatrics*. 2024; 153 (5): e2023064657. DOI: 10.1542/peds.2023-064657.
5. Шерман В.Д., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю. и др. Влияние неонатального скрининга на течение муковисцидоза на примере группы пациентов Московского региона. *Медицинский совет*. 2017; (18): 124–128. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-18-124-128.
6. Sherman V.D., Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Y. et al. Newborn screening for cystic fibrosis in Russia: a catalyst for Improved care. *Int. J. Neonatal Screening*. 2020; 6 (2): 34. DOI: 10.3390/ijns6020034.
7. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146.
8. World Health Organization. WHO AnthroPlus software. Available at: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>
9. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р. и др. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество» Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики» Общероссийская общественная организация «Российское научно-медицинское общество терапевтов». *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 307–340. DOI: 10.18093/08690189-2023-33-3-307-340.
10. European Cystic Fibrosis Society. ECFSPR Annual Report 2022. Zolin A., Adamoli A., Bakkeheim E. et al. The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR). Denmark, Karup; 2024. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual_Report_2022_ECFSPR_20240603.pdf
11. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2011 год. *Пульмонология*. 2014; Прил.: 9–40. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_end_2011.pdf
12. Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. (ред.). Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2022 год. М.: Медпрактика-М; 2024.
13. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2012. *Пульмонология*. 2015; Прил.: 1–58. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_2012_27.02.pdf
14. Stahl M., Steinke E., Graeber S.Y. et al. Magnetic resonance imaging detects progression of lung disease and impact of newborn screening in preschool children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2021; 204 (8): 943–953. DOI: 10.1164/rccm.202102-0278OC.
15. Coffey M.J., Whitaker V., Gentin N. et al. Differences in outcomes between early and late diagnosis of cystic fibrosis in the newborn screening era. *J. Pediatr*. 2017; 181: 137–145.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.10.045.
16. Фурман Е.Г., Кондратьева Е.И., Черняк А.В., Шадрина В.В. Возрастные особенности оценки функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом моложе 6 лет. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 739–744. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-739-744.
17. Поляков Д.П., Дайхес Н.А., Юнусов А.С. и др. Хронический полипозный риносинусит и функция легких в структуре полиорганной патологии при муковисцидозе у детей в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 207–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-207-215.
18. Каширская Н.Ю., Шерман В.Д., Капранов Н.И. и др. Место гипертонического раствора хлорида натрия в терапии муковисцидоза. *Пульмонология*. 2016; 26 (5): 584–590. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-584-590.
19. Colombo C., Alicandro G., Oliver M. et al. Ursodeoxycholic acid and liver disease associated with cystic fibrosis: a multicenter cohort study. *J. Cyst. Fibros*. 2022; 21 (2): 220–226. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.03.014.
20. 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.
21. Cheng K., Ashby D., Smyth R.L. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2000; (2): CD000222. DOI: 10.1002/14651858.cd000222.

Поступила: 02.03.25
Принята к печати: 13.03.25

References

1. Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. [Order dated March 22, 2006, No185 “On mass screening of newborns for hereditary diseases”]. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/901974446> (in Russian).
2. Ministry of Health of the Russian Federation. [Order dated April 21, 2022 No274n “On approval of the Procedure for the provision of medical care to patients with congenital and (or) hereditary diseases”]. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202207130023> (in Russian).
3. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis in children and adults]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_2 (in Russian).
4. Green D.M., Lahiri T., Raraigh K.S. et al. Cystic fibrosis foundation evidence-based guideline for the management of CRMS/CFSPID. *Pediatrics*. 2024; 153 (5): e2023064657. DOI: 10.1542/peds.2023-064657.
5. Sherman V.D., Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu. et al. [Influence of neonatal screening for cystic fibrosis by the example of patients of the Moscow region]. *Meditsinskiy sovet*. 2017; (18): 124–128. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-18-124-128 (in Russian).
6. Sherman V.D., Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Y. et al. Newborn screening for cystic fibrosis in Russia: a catalyst for Improved care. *Int. J. Neonatal Screening*. 2020; 6 (2): 34. DOI: 10.3390/ijns6020034.
7. Kondratyeva E.I., Amelina E.L., Chernukha M.Yu. et al. [Review of clinical guidelines “Cystic fibrosis (mucoviscidosis)” (2020)]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146 (in Russian).
8. World Health Organization. WHO AnthroPlus software. Available at: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>
9. Kamenева M.Yu., Chernyak A.V., Aisanov Z.R. et al. [Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results Interregional Public Organization “Russian Respiratory Society” All-Russian Public Organization “Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics” All-Russian Public Organization “Russian Scientific Medical Society of Therapists”]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (3): 307–340. DOI: 10.18093/08690189-2023-33-3-307-340 (in Russian).
10. European Cystic Fibrosis Society. ECFSPR Annual Report 2022. Zolin A., Adamoli A., Bakkeheim E. et al. The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR). Denmark, Karup; 2024. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual_Report_2022_ECFSPR_20240603.pdf
11. [Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2011]. *Pul'monologiya*. 2014; Suppl.: 9–40. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_end_2011.pdf (in Russian).
12. Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu. et al. (eds.). [Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2022]. Moscow: Medpraktika-M; 2024.
13. [Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2012]. *Pul'monologiya*. 2015; Suppl.: 1–58. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_2012_27.02.pdf (in Russian).
14. Stahl M., Steinke E., Graeber S.Y. et al. Magnetic resonance imaging detects progression of lung disease and impact of newborn screening in preschool children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2021; 204 (8): 943–953. DOI: 10.1164/rccm.202102-0278OC.
15. Coffey M.J., Whitaker V., Gentin N. et al. Differences in outcomes between early and late diagnosis of cystic fibrosis in the newborn screening era. *J. Pediatr*. 2017; 181: 137–145.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.10.045.
16. Furman E.G., Kondratyeva E.I., Chernyak A.V., Shadrina V.V. [The age-related assessment of pulmonary function in children with cystic fibrosis aged below 6 years]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (6): 739–744. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-739-744 (in Russian).

17. Polyakov D.P., Daykhes N.A., Yunusov A.S. et al. [Chronic polyposous rhinosinusitis and lung function in the profile of multi-organ pathology in children with cystic fibrosis in the Russian Federation]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 207–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-207-215 (in Russian).
18. Kashirskaya N.Yu., Sherman V.D., Kapranov N.I. et al. [Role of hypertonic saline solution in treatment of cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (5): 584–590. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-584-590 (in Russian).
19. Colombo C., Alicandro G., Oliver M. et al. Ursodeoxycholic acid and liver disease associated with cystic fibrosis: a multicenter cohort study. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21 (2): 220–226. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.03.014.
20. 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.
21. Cheng K., Ashby D., Smyth R.L. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; (2): CD000222. DOI: 10.1002/14651858.cd000222.

Received: March 02, 2025

Accepted for publication: March 13, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Фатхуллина Ирина Ринатовна — заведующая отделением муковисцидоза, врач-педиатр, научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; 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.: (495) 111-03-03; e-mail: irina_hatmulina@mail.ru (SPIN-код: 9696-0770; Author ID: 1124891; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

Irina R. Fatkhullina, Head of the Cystic Fibrosis Department, pediatrician, research fellow in the Department of Hereditary and Metabolic Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; 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.: (495) 111-03-03; e-mail: irina_hatmulina@mail.ru (SPIN-code: 9696-0770; Author ID: 1124891; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; руководитель Центра муковисцидоза 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 (SPIN-код: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Head of the Cystic Fibrosis Center, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-code: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Одинаева Нуринисо Джумаевна — д. м. н., профессор, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; главный педиатр Министерства здравоохранения Московской области; тел.: (498) 699-53-20; e-mail: nig05@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>)

Nuriniso D. Odinaeva, Doctor of Medicine, Professor, Director, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; Chief Pediatrician of the Ministry of Health of the Moscow Region; tel.: (499) 237-02-23; e-mail: nig05@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>)

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; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: voronkova111@yandex.ru (SPIN-код: 2294-6675; Scopus Author ID: 57189352251; Web of Science Researcher ID: M-7191–2014; 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; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: voronkova111@yandex.ru (SPIN-code: 2294-6675; Scopus Author ID: 57189352251; Web of Science Researcher ID: M-7191–2014; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Жекайте Елена Кястутисовна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (SPIN-код: 2978-5075; Scopus ID: 57216849405; Web of Science Researcher ID: K-2207-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Elena K. Zhekaite, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (SPIN-code: 2978-5075; Scopus ID: 57216849405; Web of Science Researcher ID: K-2207-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Воронин Сергей Владимирович — к. м. н., главный врач, доцент кафедры биохимической генетики и наследственных болезней обмена веществ 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 в Дальневосточном федеральном округе; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: voroninsvld@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9918-9565>)

Sergey V. Voronin, Candidate of Medicine, Chief Physician, Associate Professor, Department of Biochemical Genetics and Hereditary Metabolic Diseases, 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 in the Far Eastern Federal District; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: voroninsvld@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9918-9565>)

Куцев Сергей Иванович — д. м. н., 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, председатель Этического комитета Минздрава России, президент Ассоциации медицинских генетиков; тел.: (495) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (SPIN-код: 5544-8742; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Sergey I. Kutsev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, 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, Ministry of Health of the Russian Federation, Chairman of the Ethics Committee, Ministry of Health of the Russian Federation, President of the Association of Medical Geneticists; tel.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (SPIN-code: 5544-8742; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Участие авторов

Фатхуллина И.Р. — сбор материала, существенный вклад в получение и внесение данных в регистр, анализ данных и интерпретацию результатов, написание статьи

Кондратьева Е.И. — идея статьи, концепция и дизайн исследования, формализация задачи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Одинаева Н.Д. — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Воронкова А.Ю. — сбор материала, существенный вклад в получение и внесение данных в регистр, статистический анализ данных и интерпретацию результатов, коррекция текста

Жекайте Е.К. — сбор материала, существенный вклад в получение и внесение данных в регистр

Воронин С.В. — анализ данных и интерпретацию результатов внесение правок, одобрение финальной версии рукописи

Куцев С.И. — интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors Contribution

Fatkhullina I.R. — significant contribution to obtaining, analyzing data or interpreting the results, collecting the material, writing the article

Kondratyeva E.I. — significant contribution to the concept and design of the study, the idea of the article, formalizing the problem, making significant (important) edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article, approving the final version of the manuscript

Odinaeva D.N. — making significant (important) edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article, approving the final version of the manuscript

Voronkova A.Yu. — collecting the material, significant contribution to obtaining and entering data into the registry, statistical analysis and interpretation of results, text editing

Zhekaite E.K. — collecting the material, significant contribution to obtaining and entering data into the registry

Voronin S.V. — data analysis and interpretation of the results, revisions, approval of the final version of the manuscript

Kutsev S.I. — interpretation of the results, revisions, making significant (important) edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article, approving the final version of the manuscript

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including ensuring that any questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.