

30 лет научно-клиническому отделу муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»

С.И.Куцев, Е.И.Кондратьева

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

Информация об авторах

Куцев Сергей Иванович – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Российской Федерации по медицинской генетике, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (965) 264-32-72; e-mail: kutsev@mail.ru

Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 587-33-66; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Резюме

В 2020-м году научно-клинический отдел муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» отмечает 30-летие начала своей деятельности. В статье продемонстрированы основные достижения по организации медицинской помощи больным муковисцидозом в России.

Для цитирования: Куцев С.И., Кондратьева Е.И. 30 лет научно-клиническому отделу муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова». *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 367–374. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-367–374

30 years of Research and Clinical Department of Cystic Fibrosis of the Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center

Sergey I. Kutsev, Elena I. Kondrat'eva

Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science: ul. MoskvoRech'e 1, Moscow, 1115478, Russia

Author information

Sergey I. Kutsev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Science, Director of Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: kutsev@mail.ru

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>)

Abstract

In 2020, the Research and Clinical Department of Cystic Fibrosis of the Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science celebrates 30th anniversary from the start of its activities. The article demonstrates the main achievements in the organization of medical care for patients with cystic fibrosis in Russia.

For citation: Kutsev S.I., Kondrat'eva E.I. 30 years of Research and Clinical Department of Cystic Fibrosis of the Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 367–374 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-367–374

В 1990 г. при Институте медицинской генетики по инициативе и при непосредственном участии академика Е.К.Гинтера организован научно-клинический отдел муковисцидоза (МВ). Первым руководителем вплоть до 2015 г. являлся заслуженный деятель науки Российской Федерации профессор Н.И.Капранов, с 2015 г. – профессор Е.И.Кондратьева. Изначально отдел сформирован из научных сотрудников (Н.Ю.Каширская, О.И.Симонова, Д.М.Моин) и врачей-педиатров (Л.А.Шабалова, А.Ю.Воронкова, А.К.Углицкий). Основными направлениями научной деятельности отдела в эти годы являлись проблемы обменных процессов, пищеварения, состояния печени, заместительной ферментной тера-

пии при МВ (профессор Н.Ю.Каширская, к. м. н. Т.Ю.Капустина), микрофлоры дыхательных путей и антибактериальной терапии (к. м. н. Л.А.Шабалова, к. м. н. С.В.Поликарпова, к. м. н. С.Ю.Семькин, профессор С.С.Постников), кинезитерапия при МВ (профессор О.И.Симонова), процессы воспаления (профессор А.Л.Пухальский, к. м. н. Г.В.Шмарина) [1].

Молекулярно-диагностические исследования выполнялись под руководством академика Е.К.Гинтера. Исследования проводились совместно с лабораторией эпидемиологической генетики (профессор Р.А.Зинченко, д. б. н. Н.В.Петрова) и лабораторией ДНК-диагностики (профессор А.В.Поляков). По

¹ Петрова Н.В. Молекулярно-генетические и клинико-генотипические особенности муковисцидоза в российских популяциях: Дисс. ... д-ра биол. наук. М.; 2009.

результатам исследований установлено, что структура генетических вариантов гена *CFTR* в России отличается от такового у лиц, проживающих в странах европейского и американских континентов¹. При этом требовались исследования, касающиеся распространенности новых, ранее не описанных патогенных вариантов в разных регионах и среди разных национальностей Российской Федерации.

Благодаря продуктивной работе научно-клинического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» (ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П.Бочкова») постепенно повысился средний возраст жизни пациентов с МВ. Увеличилось число больных, передаваемых под наблюдение пульмонологов, терапевтам (московская группа под руководством академика А.Г.Чучалина – Е.Л.Амелина, В.А.Самойленко, М.В.Самсонова, А.Л.Черняев, А.В.Черняк, С.Н.Авдеев, С.А.Красовский; группа терапевтов из Санкт-Петербурга – профессор Т.Е.Гембицкая, А.Г.Черменский). Увеличение продолжительности жизни больных МВ, повышение качества жизни диктовало необходимость взаимодействия с эндокринологами, гастроэнтерологами, акушерами-гинекологами, репродуктологами, трансплантологами, микробиологами. Результатом совместной работы специалистов разного профиля стала фундаментальная монография, посвященная муковисцидозу [1].

Первый Национальный конгресс по МВ, ставший с тех пор традиционным, организован по инициативе профессора Н.И.Капранова (1995). Постоянно проходят всероссийские школы МВ, региональные конференции.

С 2011 г. в отделе разрабатываются новые направления в исследовании МВ и продолжают традиционные.

Неонатальный скрининг – внедрение и оценка его влияния на течение муковисцидоза

При участии сотрудников отдела в 2006 г. разработан пилотный проект неонатального скрининга на МВ и предложен его алгоритм, отработаны механизмы взаимодействия на каждом этапе. Впервые в Российской Федерации оценка эффективности скрининга в краткосрочном исследовании проведена З.А.Кусовой под руководством профессора Н.Ю.Каширской, Н.В.Петровой². По истечении 10 лет от начала внедрения скрининга организовано исследование по анализу его эффективности. Показано, что дети 6–9 лет, у которых проведен скрининг, значимо отличались по таким основным показателям, как функция легких, физическое развитие, объем терапии, от детей той же возрастной группы, выявленной по клиническим проявлениям до внедрения скрининга (к. м. н. В.Д.Шерман, профессор Е.И.Кондратьева) [2].

Эпидемиологические особенности и состояние здоровья пациентов с муковисцидозом

Благодаря созданию силами отдела диагностических критериев и лечебных стандартов, организации региональных центров МВ, обучению специалистов, увеличилось число больных, выросла доля взрослых пациентов, что диктовало необходимость создания национального регистра. Регистр больных МВ в Российской Федерации создан в 2011 г. сотрудниками отдела (Н.Ю.Каширская, Е.И.Кондратьева, А.Ю.Воронкова) совместно со специалистами Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства (Е.Л.Амелина, С.А.Красовский, А.В.Черняк) во главе с профессором Н.И.Капрановым и академиком А.Г.Чучалиным. Данные Регистра с момента его основания вошли в Европейский регистр (<http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro>). В 2020 г. опубликован 8-й выпуск Регистра [3]. Число внесенных в Регистр пациентов увеличилось с 1 026 до 3 142, число регионов Российской Федерации – участников регистра – с 16 до 81 [3, 4]. Средний возраст установления диагноза снизился с 1,0 до 0,5 года, увеличилось число лиц, выявленных по неонатальному скринингу, – с 28,8 % в 2011 г. до 48,2 % – в 2018 г. Число пациентов, инфицированных *MSSA*, *MRSA*, *P. aeruginosa*, не изменилось. С 7,0 % в 2011 г. до 5,8 % в 2018 г. уменьшилось число пациентов с *Burkholderia cepacia complex*; нетуберкулезными микобактериями – с 1,6 до 0,9 %, неферментирующей флорой – с 13,4 до 8,9 %. Положительная динамика отмечена в снижении числа лиц с остеопорозом – с 14,5 до 6,9 %, МВ-ассоциированным сахарным диабетом – с 3,2 до 2,7 %, электролитными нарушениями – с 4 до 2,9 %, легочными кровотечениями – с 2,6 до 0,9 %, пневмотораксом – с 1,5 до 0,5 %. При этом с 15 до 28,3 % увеличилось число пациентов с назальными полипами и аллергическим бронхолегочным аспергиллезом – с 1,3 до 2 %. За прошедший период произошли изменения в терапии – число пациентов, применяющих гипертонический раствор NaCl, увеличилось с 8,7 до 67,6 %, снизилась частота применения глюкокортикостероидов: системных – с 8,3 до 3,7 %, ингаляционных – с 26,8 до 14,9 %, с 6,2 до 4,8 % уменьшилось число кислородозависимых больных. Медиана ожидаемой продолжительности жизни для родившихся в 2014–2018 гг. составляет 33,8 (30,6–37,2) года.

Специалистами отдела совместно с региональными центрами МВ проводятся анализ состояния здоровья в федеральных округах [5–7] и регионах [8, 9], сравнение с регистрами других государств [10] с учетом возраста [11]. Изучаются клинико-генетические характеристики и исходы проявлений и осложнений при МВ – цирроз печени [12], мекониевый илеус [13], полипоз носа [14], аллергический бронхолегочный аспергиллез.

² Кусова З.А. Эффективность программы массового обследования новорожденных на муковисцидоз: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2011.

По результатам исследований показано, что Регистр является инструментом планирования организационных и терапевтических мероприятий, в рамках которых выявляется динамика показателей здоровья пациентов с МВ, недостатки при оказании медицинской помощи.

Молекулярно-генетические и клинико-генотипические особенности муковисцидоза

С внедрением в стране в 2016 г. алгоритма молекулярно-генетической диагностики [15] с применением методов секвенирования и MLPA предметом исследований отдела стали редкие генетические варианты гена *CFTR* [16, 17]. Если в 2011 г. охват генетическим исследованием по данным регистра составил 949 (91,8 %) больных, то в 2018 г. — уже 2 964 (94,3 %). Общая суммарная частота идентифицированных аллелей в 2018 г. составила 89,3 % (80,0 % — в 2011 г.).

Два варианта нуклеотидной последовательности гена *CFTR* определены у 82,4 % (69,1 % — в 2011 г.) пациентов, которым проводилось исследование в 2018 г., 1 — у 14,0 %, ни одного генетического варианта не удалось выявить у 3,7 % больных (в 2011 г. 1 — у 21,4 %, ни одного патогенного варианта — у 9,5 %). Всего в 2018 г. выявлено 210 генетических вариантов (в 2011 г. — у 73), 99 из них — неоднократно [3, 4]. Совместно с лабораторией генетической эпидемиологии проводится изучение генетических вариантов гена *CFTR* у представителей разных национальностей [3, 18].

Постоянно накапливаются знания по изучению генетических особенностей МВ в Российской Федерации, изучены патогенные варианты L138ins (с.413_415dupTAC, p.Leu138dup), комплексный аллель S466X-R1070Q (с.[1397C>G; 3209C>A], p.Ser466X; p.Arg1070Gln), E92K (с.274G>A, p.Glu92Lys), 3272–16T>A (с.3140-16T>A), R334W (с.1000C>T, p.Arg334Trp), крупные перестройки CFTRdele12,13del16, CFTRdele19-22(17a-19), CFTRdele8(7*), CFTRdele2-8(2-7*), не описанные в международных базах [19–21]. Впервые в 2020 г. описаны генетические варианты D579Y (с.1735G>T, p.Asp579Tyr), с.831G>A (p.Trp277X), с.1083G>A (p.Trp361X), с.3139G>A (p.Gly1047Ser), с.4298A>G (p.Glu1433Gly), с.3325delA (p.Ile1109SerfsX12), с.451delC (p.Gln151ArgfsX2), с.2619+1G>A, с.743+2T>A, с.252T>A (p.Tyr84X), CFTRdele12,13del16, CFTRdele19-22(17a-19), CFTRdel4-8(4-7); del10-11(9-10).

Внедрение инновационных методов персонализированной диагностики и терапии муковисцидоза

Особое внимание уделяется функциональным методам исследования хлорного канала. Впервые в Российской Федерации профессором Е.И.Кондратьевой с коллегами освоен и внедрен в практику метод определения разности кишечных потенциалов (ОРКП), при помощи которого определяется функциональная активность ионных каналов, в т. ч. хлорных, на мембранах эпителиальных клеток ректальных биоптатов,

полученных от пациента в ответ на введение стимуляторов [16]. Обследованы 48 человек, у 10 из них ошибочно диагностированный диагноз МВ снят. Разработаны референсные группы здоровых добровольцев и пациентов с МВ с панкреатической недостаточностью. При помощи метода ОРКП описаны редкие генетические варианты (с.831G>A (p.Trp277X), с.1083G>A (p.Trp361X), с.1735G>T (p.Asp579Tyr)), ранее не описанные в международных базах данных, и варианты, характерные для Российской Федерации (E92K (с.274G>A, p.Glu92Lys), 3272–16T>A (с.3140-16T>A), R334W (с.1000C>T, p.Arg334Trp) [17]. При использовании данного метода показано восстановление функции CFTR-канала у пациентов, получающих таргетную терапию CFTR [22]. Специалистам отдела принадлежит приоритет опыта применения CFTR-модуляторов в Российской Федерации среди детей (ивакафтор / тезакафтор; элексакафтор / ивакафтор / тезакафтор).

В настоящее время изучается комплексная программа редких генетических вариантов гена *CFTR* или вариантов с неопределенным классом с использованием форсколинового теста на кишечных органоидах (заведующий лабораторией стволовых клеток — профессор Д.В.Гольдштейн, сотрудники — А.С.Ефремова, Т.Б.Бухарова, Н.В.Булатенко) и проведение РНК-анализа паттернов сплайсинга ряда генетических вариантов гена *CFTR* (заведующий лабораторией функциональной геномики — к. б. н. М.Ю.Скоблов).

Благодаря работе совместно с лабораторией стволовых клеток в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П.Бочкова» создан криобанк кишечных органоидов с распространенными и уникальными генетическими вариантами CFTR. Получены стабильные культуры кишечных органоидов от 21 пациента с подтвержденным диагнозом муковисцидоз, диагнозом, требующим уточнения, и подозрением на заболевание. У каждого пациента проведены исследования по оценке функции CFTR и эффективности CFTR-модуляторов с использованием форсколинового теста. Полученные результаты могут стать основанием для персонализированного назначения таргетной терапии [22].

Изучение нутритивного статуса пациентов с муковисцидозом. Оптимизация диеты, ферментной терапии и витаминотерапии

По результатам выдающейся работы Н.Ю.Каширской (1995) показана эффективность использования высокоактивных микрогранулированных панкреатических ферментов. По данным исследований, проведенных с 2011 г. до настоящего времени, продемонстрировано, что дети, особенно подростки, не достигают целевых критериев индекса массы тела [3]. Нутритивные нарушения встречаются у 57 % детей с МВ, отмечаются возрастная динамика, гендерные различия и критические периоды снижения индекса массы тела. Показано, что функция внешнего дыхания определяется в т. ч. нутритивным ста-

тусом [23]. Сотрудниками отдела МВ создана и апробирована в ряде региональных центров программа «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» (№ 2016660762) [24]. Установлено, что дефицит энергетической ценности макронутриентов, преобладание доли липидов при уменьшении доли белка и углеводов в рационе питания, недостаточная эффективность эмпирического метода расчета панкреатина оказывают негативное влияние на состояние здоровья пациентов. При включении в комплексное лечение алгоритма индивидуализированной коррекции диеты и заместительной ферментной терапии улучшаются нутритивный статус и функция легких [25, 26].

В 3 российских регионах изучалась проблема дефицита и недостаточности витамина D при МВ. Показано, что при МВ дефицит витамина D обусловлен как экзогенными факторами (место проживания, время года, возраст, пол, терапия), так и генетическими (полиморфными вариантами (с.1206Т>С (А>G), с.152Т>С и с.1174+283G>А) гена VDR) [27, 28].

Изучение микробиологического статуса пациентов с муковисцидозом и подбор рациональной антибактериальной терапии

Продолжается работа по изучению микробиологической характеристики патогенов дыхательного тракта совместно с сотрудниками отдела нозокомиальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» (ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи») (профессор И.А.Шагинян, М.Ю.Чернуха), начатая профессором Н.И.Капрановым. Впервые изучены российские генотипы *Burkholderia cepacia complex*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. При этом показано, что их персистенция связана как с внутрибольничным заражением, так и с персистенцией в окружающей среде [29, 30]. Начаты исследования микробиоты дыхательного тракта методами секвенирования (лаборатория анализа геномов ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи» заведующая лабораторией – к. б. н. О.Л.Воронина) [31].

В 2016 г. создана «Программа для контроля микробиологического пейзажа дыхательных путей больных муковисцидозом в Российской Федерации и чувствительности к антибактериальным препаратам» (№ 2018660899). Впервые в Российской Федерации проведен мониторинг видового состава микрофлоры дыхательного тракта и резистентности к антибактериальным препаратам у больных МВ (9 774 образца и 16 703 штаммов микроорганизмов) за периоды наблюдения 2000–2015 гг. (С.В.Поли-

карпова, Е.И.Кондратьева) [32] и 2015–2019 гг. (А.Ю.Воронкова, М.Ю.Чернуха).

Фармакогенетика и кинетика антибактериальных препаратов

Изучается влияние полиморфизма генов 1-й и 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков на эффективность антибактериальной терапии и риск развития нежелательных побочных реакций у детей с МВ [33]. По результатам исследования показано, что индивидуальные различия в процессах биотрансформации у пациентов с МВ определяют склонность к грамотрицательной инфекции у быстрых метаболитаторов, что оказывает существенное влияние на функцию легких, частоту бронхолегочных обострений, при которых требуется проведение внутривенной антибактериальной терапии [33]. Изучены особенности фармакокинетики препаратов (ципрофлоксацин – при *P. aeruginosa*, амоксициллин / клавулановая кислота – при *S. aureus*). Показаны возрастные особенности фармакокинетики, зависимость от вида метаболитатора [33, 34]. Данные результаты отмечены первыми премиями на 41-м и 42-м Европейском конгрессе по МВ.

Хроническое воспаление при муковисцидозе

В настоящее время работа по изучению хронического воспаления при МВ (цитокины, металлопротеиназы, ВкДНК, ДНКазы), эффективности и безопасности противовоспалительных средств при хронической инфекции ведется совместно с лабораторией молекулярной биологии (д. б. н. С.В.Костюк) [35]. В 2020 г. стартовало исследование «Изменения комплекса рибосомных генов человека в процессе ускоренного старения на примере МВ».

Организация медицинской помощи пациентам с муковисцидозом

Оценка фармакологических и экономических затрат при МВ в Российской Федерации началась в 2005–2006 гг. Исследования продолжились с учетом новых стандартов терапии и реабилитации. В 2020 г. проведена работа по формированию моделей пациентов и определению затрат на медикаментозную терапию и нутритивную поддержку детям с МВ, на основе которой разработаны методические рекомендации «Модели стоимости терапии муковисцидоза в детском возрасте» (под ред. Е.И.Кондратьевой, Е.Г.Фурмана, В.С.Шадриной, 2020).

Опыт работы отделения показал, что лечение в амбулаторных условиях имеет психологические, медицинские преимущества и экономический эффект³. В 2019 г. сотрудниками отдела инициировано многоцентровое исследование с проведением хронометража рабочего времени врачей-специалистов при

³ Блистинова З.А. Клиническое значение стационарозамещающих технологий при лечении реабилитации и медико-социальной адаптации больных муковисцидозом: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2002.



Рисунок. Сотрудники научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» (2019): на первом плане (слева направо) — менеджер Регистра больных муковисцидозом Российской Федерации М.А.Старинова; руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» (1990–2015) Н.И.Капранов; руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» с 2015 г. по настоящее время Е.И.Кондратьева; ведущие научные сотрудники А.Ю.Воронкова, В.Д.Шерман; на втором плане (слева направо) — научные сотрудники Е.К.Жекайте, Т.Ю.Максимычева, Ю.Л.Мельяновская, старшие научные сотрудники С.А.Красовский, А.Э.Зодьбинова, В.С.Никонова

Figure. Employees of the Research and Clinical Department of Cystic Fibrosis of the Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center (2019): in the foreground (from left to right) — Manager of the Russian Cystic Fibrosis Registry M.A.Starinova; Head of the Scientific-clinical Department of Cystic Fibrosis of FSBSI named after Academician N.P.Bochkov (1990 – 2015) N.I.Kapranov; Head of the Scientific-clinical Department of Cystic Fibrosis of FSBSI named after Academician N.P.Bochkov; From 2015 to present E.I.Kondratyeva; Leading researchers A.Yu. Voronkova, V.D. Sherman; in the background, from left to right — research assistants E.K.Zhekaite, T.Yu.Maksimychyeva, Yu.L.Mel'yanovskaya, senior researchers S.A.Krasovskii, A.E.Zod'binova, V.S.Nikonova

консультировании пациентов с МВ в амбулаторных условиях совместно с сотрудниками отделения нормирования труда медицинских работников Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующая — профессор М.А.Иванова). Благодаря полученным результатам разрабатываются нормативные документы, регламентирующие работу врачей-специалистов при оказании амбулаторной помощи пациентам.

За период работы научно-клинического отдела муковисцидоза защищены 22 кандидатские и 10 докторских диссертаций, подготовлены 10 монографий,

клинические рекомендации (2016, 2019, 2020), Национальный консенсус (2016, 2019), более 300 статей.

Знаменательная дата — 30-летие научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медикогенетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» — является показательной вехой в организации медицинской помощи пациентам с МВ в нашей стране. В содружестве с Федеральным государственным бюджетным учреждением «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства и другими научными, образовательными и медицинскими учреждениями отдел вступает в эру персонализированной диагностики и терапии МВ.

Литература

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014.
- Sherman V., Kondratyeva E., Kashirskaya N. et al. Newborn screening for cystic fibrosis in Russia: a catalyst for improved care. *Int. J. Neonatal Screen.* 2020; 6 (2): 34. DOI: 10.3390/ijns6020034.
- Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. М.: Медпрактика-М; 2020.
- Капранов Н.И., Чучалин А.Г., Красовский С.А. и др. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2011 год. *Пульмонология.* 2014 (Прил.).
- Назаренко Л.П., Кондакова Ю.А., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом Сибирского федерального округа Российской Федерации. 2017 год. М.: Медпрактика-М; 2019.
- Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Красовский С.А. и др. Характеристика больных муковисцидозом Центрального федерального округа Российской Федерации. *Медицинская генетика.* 2020; 19 (1): 24–37. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.01.24-37.
- Шадрина В.В., Кондратьева Е.И., Фурман Е.Г. и др. Основная клиничко-лабораторная и генетическая характеристика пациентов с муковисцидозом, проживающих на территории Пермского края, других регионов

- Приволжского федерального округа и Центрального федерального округа России. *Пермский медицинский журнал*. 2020; 37 (1): 48–62. DOI: 10.17816/pmj 37148–62.
8. Кондратьева Е.И., Ильенкова Н.А., Хачиян М.М. и др. Характеристика муковисцидоза в разных регионах России. *Практическая пульмонология*. 2018; 3: 21–28.
 9. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Ильенкова Н.А. и др. Сравнительная характеристика больных муковисцидозом, проживающих на территории средней полосы европейской части России и Сибири. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2017; 96 (2): 158–163.
 10. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Бобровнический В.И. и др. Клинико-генетическая и микробиологическая характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Московском регионе и Республике Беларусь. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 296–306. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-296-306.
 11. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. Особенности муковисцидоза взрослых, по данным национального регистра 2013 года. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (11): 53–59. DOI: 10.26442/2075-1753_2015.11.53-59.
 12. Кондратьева Е.И., Цирульников О.М., Воронкова А.Ю. и др. Цирроз и опыт трансплантации печени у детей и подростков при муковисцидозе. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2017; 96 (6): 36–47.
 13. Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Амелина Е.Л. и др. Клинико-генетическая характеристика и исходы мекониевого илеуса при муковисцидозе. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61 (6): 77–81. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-77-81.
 14. Поляков Д.П., Дайхес Н.А., Юнусов А.С. и др. Клинические и хирургические аспекты патологии околоносовых пазух у детей с муковисцидозом. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2019; 9 (4): 462–476.
 15. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., коорд. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.; 2016. Доступно на: http://ostrovaru.com/biblioteka/Chiesi_consensus_new_A4.pdf
 16. Кондратьева Е.И., Мельяновская Ю.Л., Шерман В.Д. и др. Функциональные методы диагностики нарушений гена CFTR и его продукта. *Вопросы практической педиатрии*. 2018; 13 (4): 50–64. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-50-64.
 17. Кондратьева Е.И., Мельяновская Ю.Л., Ефремова А.С. и др. Клинико-генетическая характеристика больных муковисцидозом с впервые описанным патогенным вариантом CFTR с.1083G>A (p.Trp361*) и функциональной оценкой работы хлорного канала. *Медицинская генетика*. 2019; 18 (9): 9–18. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.09.9-18.
 18. Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Vasilyeva T.A. et al. Analysis of CFTR mutation spectrum in ethnic Russian cystic fibrosis patients. *Genes*. 2020; 11 (5): 554. DOI: 10.3390/genes11050554.
 19. Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Saydaeva D.K. et al. Spectrum of CFTR mutations in Chechen cystic fibrosis patients: high frequency of c.1545_1546delTA (p.Tyr515X; 1677delTA) and c.274G>A (p.Glu92Lys, E92K) mutations in North Caucasus. *BMC Med. Genet.* 2019; 20: 44. DOI: 10.1186/s12881-019-0785-z.
 20. Петрова Н.В., Каширская Н.Ю., Васильева Т.А. и др. Фенотипические особенности у больных муковисцидозом с мутацией L138ins (p.Leu138dup). *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2017; 96 (6): 64–72.
 21. Кондратьева Е.И., Петрова Н.В., Красовский С.А. и др. Фенотип пациентов с комплексным аллелем s466x-g1070q при муковисцидозе в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 695–703. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-695-703.
 22. Кондратьева Е.И., Мельяновская Ю.Л., Ефремова А.С. и др. Опыт применения методов оценки функциональности анионного канала CFTR у пациентов с установленным и предполагаемым диагнозом муковисцидоза. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; 2 (116): 60–69.
 23. Черняк А.В., Красовский С.А., Горина Ю.В. и др. Функция внешнего дыхания и ее связь с нутритивным и микробиологическим статусом у больных муковисцидозом. *Практическая пульмонология*. 2018; (1): 43–50.
 24. Кондратьева Е.И., Максимычева Т.Ю., Портнов Н.М. и др. Первые результаты применения компьютерной программы «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе». *Вопросы детской диетологии*. 2016; 14 (6): 5–12. DOI: 10.20953/1727-5784-2016-6-5-12.
 25. 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.
 26. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Сорвачева Т.Н., Евдокимова Т.А. Обоснование адекватной заместительной ферментной терапии у детей с муковисцидозом: поперечное исследование. *Фарматека*. 2020; 27 (1): 59–64.
 27. Ильенкова Н.А., Климов Л.Я., Жекайте Е.К. и др. Обеспеченность витамином D детей с муковисцидозом в Российской Федерации в зимнее время года. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; (2): 29–36. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-29-36.
 28. Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Одинаева Н.Д. и др. Динамика показателей обеспеченности витамином D страдающих муковисцидозом детей московского региона за 2016–2018 гг. *Вопросы питания*. 2020; 89 (2): 90–99.
 29. Красовский С.А., Афанасьева М.В., Амелина Е.Л. и др. Инфицирование респираторного тракта микроорганизмами *V. serasia complex* как неблагоприятный прогностический фактор у больных муковисцидозом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; (2): 89–94. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-89-94.
 30. Сиянова Е.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р. и др. Мониторинг хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2018; 97 (2): 77–86. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-77-86.
 31. Поликарпова С.В., Кондратьева Е.И., Шабалова Л.А. и др. Микрофлора дыхательных путей у больных муковисцидозом и чувствительность к антибиотикам в 15-летнем наблюдении (2000–2015 гг.). *Медицинский совет*. 2016; (15): 84–89. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-15-84-89.
 32. Рыжова Н.Н., Воронина О.Л., Лосева Э.В. и др. Микробиом респираторного тракта детей с муковисцидозом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; (2): 19–28. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-19-28.
 33. Новоселова О.Г., Петрова Н.В., Кондратьева Е.И. и др. Влияние полиморфизма генов 1-й фазы метаболизма ксенобиотиков на эффективность антибактериальной терапии у пациентов с муковисцидозом, гомозиготных

по мутации F508DEL гена CFTR. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2018; 97 (2): 94–98. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-94-98.

34. Кондратьева Е.И., Кондакова Ю.А., Зырянов С.К. и др. Возрастные особенности фармакотерапии препаратами амоксициллина у детей, больных муковисцидозом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2019; 98 (4): 179–188. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-179-188.
35. Kondratyeva E.I., Kondakova Yu.A., Kostyuk S.V. et al. Extracellular DNA and plasma nuclease activity effect on the course of the microbial inflammatory process in the process in the respiratory tract in cystic fibrosis. *J. Bioinformatics and Genomics*. 2018; 3 (8). DOI: 10.18454/jbg.2018.3.8.2.

Поступила 01.06.20

References

1. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. [Cystic Fibrosis]. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
2. Sherman V., Kondratyeva E., Kashirskaya N. et al. Newborn screening for cystic fibrosis in Russia: a catalyst for improved care. *Int. J. Neonatal Screen*. 2020; 6 (2): 34. DOI: 10.3390/ijns6020034.
3. Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondrat'eva E.I. et al., eds. [Register of cystic fibrosis patients in the Russian Federation. 2018 year]. Moscow: Medpraktika-M; 2020 (in Russian).
4. Kapranov N.I., Chuchalin A.G., Krasovskiy S.A. et al. [Register of cystic fibrosis patients in the Russian Federation. 2011 year]. *Pul'monologiya*. 2014 (Suppl.) (in Russian).
5. Nazarenko L.P., Kondakova Yu.A., Kondrat'eva E.I. et al., eds. [Register of cystic fibrosis patients of the Siberian Federal District of the Russian Federation. 2017 year]. M.: Medpraktika-M; 2019 (in Russian).
6. Kondrat'eva E.I., Voronkova A.Yu., Krasovskiy S.A. et al. [Characteristics of patients with cystic fibrosis of the Central Federal District of the Russian Federation]. *Meditinskaya genetika*. 2020; 19 (1): 24–37. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.01.24-37 (in Russian).
7. Shadrina V.V., Kondrat'eva E.I., Furman E.G. et al. [Basic clinicolaboratory and genetic characteristic of patients with mucoviscidosis living in Perm krai, other regions of Privolzhsky federal district and Central federal district of Russia]. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2020; 37 (1): 48–62. DOI: 10.17816/pmj37148-62 (in Russian).
8. Kondrat'eva E.I., Il'enkova N.A., Khachiyan M.M. et al. [Cystic fibrosis in different regions of Russia]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018; 3: 21–28 (in Russian).
9. Kondrat'eva E.I., Krasovskiy S.A., Il'enkova N.A. et al. [Comparative characteristics of patients with cystic fibrosis, residing in Central European Russia and Siberia]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2017; 96 (2): 158–163 (in Russian).
10. Kondrat'yeva E.I., Voronkova A.Yu., Bobrovnichiy V.I. et al. [Clinical, molecular, and microbiological characteristics of cystic fibrosis patients at Moscow region and Belarus' Republic]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (3): 296–306. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-296-306 (in Russian).
11. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu. et al. [Features of adult cystic fibrosis, according to the national register in 2013]. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (11): 53–59. DOI: 10.26442/2075-1753_2015.11.53-59 (in Russian).
12. Kondrat'eva E.I., Tsurul'nikova O.M., Voronkova A.Yu. et al. [Cirrhosis and of liver transplantation experience in children and adolescents with cystic fibrosis]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2017; 96 (6): 36–47 (in Russian).
13. Kondrat'eva E.I., Sherman V.D., Amelina E.L. et al. [Clinical and genetic characteristics and outcomes of meconium ileus in cystic fibrosis]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016; 61 (6): 77–81. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-77-81 (in Russian).
14. Polyakov D.P., Daykhes N.A., Yunusov A.S. et al. [Clinical and surgical aspects of the pathology of paranasal sinuses pathology in children with cystic fibrosis]. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa*. 2019; 9 (4): 462–476 (in Russian).
15. Kondrat'eva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., coord. [National Consensus “Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria, Therapy”]. Moscow; 2016. Available at: http://ostrovaru.com/biblioteka/Chiesi_consensus_new_A4.pdf (in Russian).
16. Kondrat'eva E.I., Mel'yanovskaya Yu.L., Sherman V.D. et al. [Functional methods of diagnosing disorders of the CFTR gene and its product]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2018; 13 (4): 50–64. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-50-64 (in Russian).
17. Kondrat'eva E.I., Mel'yanovskaya Yu.L., Efremova A.S. et al. [Clinical and genetic features of cystic fibrosis patients with novel pathogenic variant CFTR c.1083G> A (p.Trp361*) and functional assessment of the activity of the chloride channel]. *Meditinskaya genetika*. 2019; 18 (9): 9–18. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.09.9-18 (in Russian).
18. Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Vasilyeva T.A. et al. Analysis of CFTR mutation spectrum in ethnic Russian cystic fibrosis patients. *Genes*. 2020; 11 (5): 554. DOI: 10.3390/genes11050554.
19. Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Saydaeva D.K. et al. Spectrum of CFTR mutations in Chechen cystic fibrosis patients: high frequency of c.1545_1546delTA (p.Tyr515X; 1677delTA) and c.274G>A (p.Glu92Lys, E92K) mutations in North Caucasus. *BMC Med. Genet*. 2019; 20: 44. DOI: 10.1186/s12881-019-0785-z.
20. Petrova N.V., Kashirskaya N.Yu., Vasil'eva T.A. et al. [Phenotypic features in patients with cystic fibrosis with L138ins (p.Leu138dup) mutation]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2017; 96 (6): 64–72 (in Russian).
21. Kondrat'eva E.I., Petrova N.V., Krasovskiy S.A. et al. [Cystic fibrosis phenotype with the complex allele s466x-r1070q in Russian Federation]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (6): 695–703. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-695-703 (in Russian).
22. Kondrat'eva E.I., Mel'yanovskaya Yu.L., Efremova A.S. et al. [Experience of evaluating functionality of anionic CFR channel methods application in patients with cystic fibrosis diagnosed and suspected]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2019; 2 (116): 60–69 (in Russian).
23. Chernyak A.V., Krasovskiy S.A., Gorinova Yu.V. et al. [The relationship of the pulmonary function with nutritional and microbiological status in patients with cystic fibrosis]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018; (1): 43–50 (in Russian).
24. Kondrat'eva E.I., Maksimycheva T.Yu., Portnov N.M. et al. [First results of using a computer programme “Monitoring of nutritional status, dietary intake and enzyme therapy in cystic fibrosis”]. *Voprosy detskoy dietologii*. 2016; 14 (6): 5–12. DOI: 10.20953/1727-5784-2016-6-5-12 (in Russian).
25. 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).
26. Maksimycheva T.Yu., Kondrat'eva E.I., Sorvacheva T.N., Evdokimova T.A. [Rationale for adequate enzyme replace-

- ment therapy for children with cystic fibrosis: a cross-sectional study]. *Farmateka*. 2020; 27 (1): 59–64 (in Russian).
27. Il'enkova N.A., Klimov L.Ya., Zhekayte E.K. et al. [Vitamin D provision among children with cystic fibrosis in the Russian Federation during winter time]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2019; (2): 29–36. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-29-36 (in Russian).
 28. Kondrat'eva E.I., Zhekayte E.K., Odinaeva N.D. et al. [Dynamics of indicators of vitamin D status in children cystic fibrosis of the Moscow region for 2016–2018]. *Voprosy pitaniya*. 2020; 89 (2): 90–99 (in Russian).
 29. Krasovskiy S.A., Afanas'eva M.V., Amelina E.L. et al. [Respiratory tract infection by microorganisms *B. cepacia* complex as an unfavorable prognostic factor in patients with cystic fibrosis]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2019; (2): 89–94. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-89-94 (in Russian).
 30. Siyanova E.A., Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R. et al. [Monitoring of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis caused by *Pseudomonas aeruginosa*] *Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2018; 97 (2): 77–86. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-77-86 (in Russian).
 31. Polikarpova S.V., Kondrat'eva E.I., Shabalova L.A. et al. [Microflora of the respiratory tract in patients with cystic fibrosis and sensitivity to antibiotics based on a 15-year follow-up (2000 – 2015)]. *Meditsinskiy sovet*. 2016; (15): 84–89. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-15-84-89 (in Russian).
 32. Ryzhova N.N., Voronina O.L., Loseva E.V. et al. [Respiratory tract microbiome in children with cystic fibrosis]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2019; (2): 19–28. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-19-28 (in Russian).
 33. Novoselova O.G., Petrova N.V., Kondrat'eva E.I. et al. [Influence of genes polymorphism of the 1st phase of xenobiotic metabolism on antibacterial therapy efficacy in patients with cystic fibrosis homozygous for F508DEL mutation of CFTR gene]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2018; 97 (2): 94–98. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-94-98 (in Russian).
 34. Kondrat'eva E.I., Kondakova Yu.A., Zyryanov S.K. et al. [Age peculiarities of pharmacotherapy with amoxicillin preparation in children with cystic fibrosis]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2019; 98 (4): 179–188. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-179-188 (in Russian).
 35. Kondratyeva E.I., Kondakova Yu.A., Kostyuk S.V. et al. Extracellular DNA and plasma nuclease activity effect on the course of the microbial inflammatory process in the process in the respiratory tract in cystic fibrosis. *J. Bioinformatics and Genomics*. 2018; 3 (8). DOI: 10.18454/jbg.2018.3.8.2.

Received: June 01, 2020