

Оригинальные исследования / Original research



© КРАСОВСКИЙ С. А., АМЕЛИНА Е. Л., КАШИРСКАЯ Н. Ю., ВОРОНКОВА А. Ю., ЗОНЕНКО О. Г.

УДК 616.24

DOI: 10.20333/2500136-2019-2-14-18

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ НАЦИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ ЗА 2011-2017 ГОДА

С. А. Красовский^{1,2}, Е. Л. Амелина¹, Н. Ю. Каширская², А. Ю. Воронкова³, О. Г. Зоненко³

¹ НИИ Пульмонологии, Москва 115682, Российская Федерация

² Медико-генетический научный центр, Москва 115478, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва 117997, Российская Федерация

Цель исследования. Оценка динамики показателей национального регистра больных МВ за 2011-2017 гг.

Материал и методы. Проанализированы данные семи регистров больных муковисцидозом в России с 2011 по 2017 гг.

Результаты. Отмечено увеличение общего числа пациентов, доли пациентов с диагнозом по неонатальному скринингу, охвата генетическим исследованием, доли выявленных мутаций и их числа. Выявлены изменения в назначаемой терапии: увеличение применения гипертонического раствора натрия хлорида и ингаляционных антибиотиков, уменьшение использования бронхолитиков и внутривенных антибиотиков. В динамике ингаляционные стероиды и урсодезоксихолевая кислота стали меньше назначаться у взрослых, в то время как системные стероиды стали меньше использоваться у детей. Не отмечено существенной динамики в средних показателях возраста, доли взрослых, антропометрических показателях и респираторной функции.

Заключение. Оценка динамики показателей регистра является важнейшей в организации и оптимизации медицинской помощи.

Ключевые слова: регистр, динамика, генетика, микробиология, антропометрия, терапия, респираторная функция, осложнения.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Красовский СА, Амелина ЕЛ, Каширская НЮ, Воронкова АЮ, Зоненко ОГ. Динамика показателей национального регистра больных муковисцидозом за 2011-2017 года. *Сибирское медицинское обозрение.* 2019;(2):14-18. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-14-18

DYNAMICS OF INDICATORS FROM NATIONAL REGISTRY ON PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS DURING 2011-2017

S. A. Krasovskiy^{1,2}, E. L. Amelina¹, N. Y. Kashirskaya², A. Y. Voronkova², O. G. Zonenko³

¹ Pulmonology Scientific Research Institute, Moscow 115682, Russian Federation

² Medical Genetic Research Center, Moscow 115478, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Medical Research Medical University, Moscow 117997, Russian Federation

The aim of the research is to assess the dynamics of indicators from national register on patients with CF during 2011-2017.

Material and methods. The data of seven registers on patients with cystic fibrosis in Russia during 2011 - 2017 have been analysed.

Results. There was an increase in total number of patients, proportion of patients diagnosed as a result of neonatal screening, coverage by genetic research, proportion of mutations identified and their number. The following changes in the prescribed therapy are revealed: increase in the use of hypertonic sodium chloride solution and inhaled antibiotics, decrease in the use of bronchodilators and intravenous antibiotics. Inhaled steroids and ursodeoxycholic acid are less often prescribed in dynamics for adults, while systemic steroids started to be used less in children. There is no significant change in average age, proportion of adults, anthropometric indicators, and respiratory function.

Conclusion. Assessment of register indicators dynamics is the most important thing in organization and optimization of medical care.

Key words: register, dynamics, genetics, microbiology, anthropometry, therapy, respiratory function, complications.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Krasovskiy SA, Amelina EL, Kashirskaya NY, Voronkova AY, Zonenko OG. Dynamics of indicators from national registry on patients with cystic fibrosis during 2011-2017. *Siberian Medical Review.* 2019;(2):14-18. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-14-18

Введение

Муковисцидоз (МВ) – тяжелая наследственная патология, возникающая вследствие системной дисфункции экзокринных желез. Успехи в лечении МВ очевидны: в середине прошлого века продолжительность жизни этих пациентов составляла несколько лет, в настоящее время на фоне значительного роста выживаемости ежегодно увеличивается когорта взрослых пациентов, их качество жизни и прогноз. Эти успехи, безусловно, стали результатом накопления опыта в центрах МВ, внедрения в них

медикаментозной и немедикаментозной терапии [1]. Одной из важнейшей организационной составляющей является создание национальных регистров, т.е. искусственных документов, направленных на сосредоточение данных для дальнейшего их оптимального использования в улучшении ведения пациентов. В большинстве европейских стран, США, Канаде и Австралии существуют и эффективно функционируют национальные регистры больных МВ. В России национальный регистр создан и ежегодно обновляется с 2011 года. Общая

и стандартизированная информация, включая российские данные, суммируется также и в общеевропейском регистре [2, 3, 4, 5].

Формат большинства регистров схож и включает в себя демографические показатели, данные, касающиеся диагностики и генетики МВ, антропометрические параметры, респираторную функцию, характер бронхолегочной инфекции дыхательных путей, легочные и внелегочные осложнения, медикаментозное и немедикаментозное лечение.

Настоящая статья посвящена оценке динамики показателей национального регистра больных МВ за 2011–2017 гг.

Материал и методы

С момента создания национального регистра тесно интегрирован в работу Европейского регистра больных МВ и является не только основой для включения российских показателей в общеевропейские, но и самостоятельным инструментом для обобщения и анализа данных в России. В связи с этим, форма заполнения отечественного Регистра продолжает содержать все параметры, требуемые для включения данных в Европейский регистр. Наряду с этим, включены некоторые дополнительные показатели. Таким образом, в настоящий момент, в российском регистре данные представлены более широко, чем в европейском [6, 7, 8, 9, 10].

Врачам, ведущим больных МВ, была предложена форма для заполнения по каждому пациенту. Обязательным критерием включения в регистр продолжает являться подтвержденный диагноз МВ на основании клинической картины, данных положительной потовой пробы и/или генетического исследования. Форма для заполнения отражала следующие данные за отчетный год: возраст, пол, состояние – жив/мертв, возраст, когда был установлен диагноз, наличие мекониевого илеуса (в этой графе предлагалось выбрать один из следующих вариантов: нет, да – оперирован, да – не оперирован, да – неизвестно, была ли операция), результат генетического исследования на поиск мутаций МВ, результат потового теста и метод, который использовался для получения пота. Учитывались: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и форсированная жизненная емкость (ФЖЕЛ) в абсолютных величинах, рост и масса тела пациента, измеренные в день проведения спирометрии. Отражалось наличие хронической инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia complex*, нетуберкулезного микобактериоза, следующих осложнений: аллергического бронхолегочного аспергиллеза, диабета и пневмоторакса. В графе поражение печени необходимо было выбрать один из следующих вариантов: нет, цирроз печени с портальной гипертензией, цирроз печени без портальной гипертензии, поражение печени без цирроза. Фиксировалось развитие легочного кровотечения в объеме более 250 мл. Для оценки панкреатической недостаточности требовалось отразить уровень эластазы-1 и нейтрального жира в стуле. Предлагалось описать терапию,

которую получали пациенты: гипертонический раствор натрия хлорида, внутривенные антибиотики, бронходилататоры, дорназа альфа, азитромицин в субингибирующей дозе, урсодезоксихолевая кислота, панкреатические ферменты, кислородотерапия. Отдельные графы посвящены наличию онкологического заболевания и трансплантации печени и легких.

Наряду с вышеперечисленными данными, требующимися для заполнения европейского регистра, в создании отечественного регистра дополнительно оценивались следующие показатели: терапия ингаляционными, пероральными и внутривенными антибиотиками, прием жирорастворимых витаминов и проведение кинезиотерапии, инфицирование *Achromobacter spp.*, *MRSA*, наличие интермиттирующей инфекции *P.aeruginosa*, другой грамотрицательной флоры, у считывались такие осложнения как остеопороз, электролитные расстройства, полипоз носа, амилоидоз.

Нутритивный статус определяли по индексу массы тела (ИМТ), который вычисляли по формуле: ИМТ = масса тела (кг)/рост (м²). Для оценки роста, массы тела и ИМТ у детей использовали «Программное средство для развития роста и развития детей во всем мире» Всемирной организации здравоохранения. Для определения вентилиционной способности легких анализировали ОФВ₁ и ФЖЕЛ, представленные в процентах от должных значений (% долж.). У взрослых применяли должные значения Европейского сообщества угля и стали, у детей – должные значения по Polgar. Также в последние редакции регистра включены расчеты об ожидаемой продолжительности жизни пациентов, родившихся в отчетный год [6–10].

Общие показатели

Общие показатели, такие как численность пациентов, доля умерших, возрастные характеристики среди живых и умерших представлены в таблице 1.

Таблица 1

Динамика основных показателей регистра больных муковисцидозом

Table 1

Dynamics of main indicators of register on patients with cystic fibrosis

Показатель	2011 г	2012 г	2013 г	2014 г	2015 г	2016 г	2017 г
Общее число	1026	1271	1739	1847	2916	3049	3096
Статус больных живы, n	1011	1251	1707	1815	2877	2996	3047
умерли, n	15	20	32	32	39	53	49
Исключены из регистра, n	---	---	---	---	---	109	13
Возраст, годы М ± SD	11,5±8,9	11,8±8,9	11,9 ± 9,1	12,2 ± 9,4	12,1 ± 9,5	12,2 ± 9,5	12,1 ± 9,4
Ме (IQR)	9,5 (14,0)	9,5 (14,3)	9,6 (14,1)	9,8 (13,9)	9,7 (13,2)	9,7 (12,9)	9,7 (11,9)
Доля пациентов в возрасте ≥ 18 лет, %	25,0	26,2	25,9	25,7	24,6	24,3	22,3
Смерть Число умерших М ± SD, годы	15 15,9±12,7	20 17,3±8,8	32 17,1 ±8,8	32 14,5±10,4	39 18,9±10,1	53 15,9±11,2	49 22,0 ± 9,9
Ме (IQR), годы	17,4 (25,0)	20,0 (15,3)	19,0 (12,3)	15,6 (18,9)	18,5 (12,8)	15,8 (17,2)	22,5 (13,0)
Причины смерти бронхолегочная, n	13	15	23	29	30	46	41
не бронхолегочная, n	2	5	9	3	9	7	8

В 2011 году в регистр были включены 16 регионов – субъектов Российской Федерации и г. Новосибирск, в последующем число регионов с каждым годом увеличивалось, достигнув показателя в 81 регион в 2016 и 2017 году. Наряду с увеличением числа регионов, закономерно отмечено увеличение абсолютного числа пациентов. Причем значительный рост отмечен с 2012 до 2013 год и с 2014 по 2015 год. Это увеличение связано с особенностями организации работы регистра и включением дополнительного пласта пациентов.

Сложности в организации работы регистра – это не только кропотливое механическое заполнение большого количества данных, но и создание модели регистра, максимально отражающей процессы, происходящие с пациентами. Особенностью МВ как нозологии является ее врожденный и наследственный характер, диагностика преимущественно в детском возрасте и низкая, по сравнению с общей популяцией, продолжительность жизни. Такая природа МВ диктует необходимость отражения в регистре особенностей течения заболевания и объем назначаемой терапии через призму возраста, т.к. именно возрастные изменения тех или иных показателей являются самыми информативными и весомыми. Для максимальной объективизации такого подхода должен быть представлен весь пласт информации по пациентам на уровне каждого региона.

Настоящая ситуация с ведением МВ в России заключается в том, что центры МВ взрослых представлены далеко не во всех центрах, где существуют детские центры МВ, таким образом субъектов РФ, которые могут представить полноценные данные по детям и взрослым – ограниченное число. Это привело к тому, что в регистрах 2011-2013 гг была представлена двойная статистика: первая – для регионов, которые смогли представить данные по детям и взрослым, вторая – для всех пациентов регистра. В дальнейшем, в результате изменения дизайна, и переходе с описания субъектов РФ на описание федеральных округов, необходимость в двойной статистике исчезла. Однако, для расчета предполагаемого числа пациентов в России продолжают использоваться только данные регионов с полноценным заполнением и детей и взрослых. Средние показатели распространенности МВ в этих регионах экстраполируются на другие регионы, вне зависимости от их представления в регистре и рассчитывается предполагаемое число пациентов в России. Так, в 2013 году расчетное число пациентов составило 3175 человек, в 2014 г – 3380, в 2015 г – 3469, а в 2016 г – 3566 человек. Таким образом, во-первых становится очевидным приблизительное количество пациентов в России, во-вторых, очерчивается примерный ежегодный прирост числа пациентов, который составляет 100-150 человек. Этот прирост подтверждается и получающейся разницей между числом новых диагностированных пациентов и количеством смертей ежегодно, так в 2013 году: 149 диагностировано и 32 умерли, в 2014 году: 123 и 32, в 2015 году: 193 и 39, в 2016 году: 200 и 53 и в 2017 году: 156 и 49 человек, соответственно.

Стабильная динамика новых диагнозов ежегодно, в том числе, обусловлена продолжающейся программой неонатального скрининга. Примерно 2/3-3/4 ежегодно диагностируемых МВ приходится на эту программу. Соответственно, с каждым годом увеличивается число

пациентов, диагноз которым установлен по неонатальному скринингу: с 28,8 % в 2011 году до 47,8 % в году.

Безусловно, тесно ассоциировано с диагностикой МВ генетическое исследование. Внедрение и большая доступность информативных генетических методов в последние годы (секвенирование, анализ на крупные перестройки гена *CFTR*) наряду с увеличением общего числа пациентов в регистре привело к существенному увеличению числа выявляемых мутаций (генетических вариантов) гена *CFTR*: от 73 в 2011 году до 196 в 2017 году. При этом охват генетическим исследованием, составив 91,8 % в 2011 году, в дальнейшие годы имел тенденцию к некоторому снижению: 91,1 %, 87,5 %, 87,7 %, 88,2 % и 90,4 % в 2012-2016 гг, соответственно. Такая тенденция была обусловлена включением в регистр регионов с недостаточным генетическим охватом пациентов. Ситуация в лучшую сторону изменилась в 2017 году, когда доля пациентов, прошедших генетическое тестирование, составила 92,4 %. Данный рост был продиктован более доступной возможностью проведения генетического тестирования с 2017 года: программой бесплатного исследования в МГНЦ, тотального обследования больных в НИИ Пульмонологии и НЦЗД, расширения возможностей региональных генетических лабораторий в Санкт-Петербурге, Томске, Ханты-Мансийском автономном округе. Эти же причины к 2016 и 2017 годам привели к идентификации 84,1 и 88,3 % аллелей, соответственно, в то время как в 2011-2015 гг эта величина составляла 79,1-81,9 %.

Изменения произошли в аллельной частоте некоторых частых мутаций. Так, продолжающаяся улучшаться генетическая диагностика привела к увеличению аллельной частоты E92K до 3,0 %, в 2011-2016 гг она была в пределах 2,43-2,67 %. Включение новых регионов с меньшей долей славянского населения в 2012-2016 годах диктовало снижение частоты *CFTR*dele2,3 с 6,32 % в 2011 г до 5,68 % в 2015 году. В динамике изменение аллельной частоты ряда других мутаций обусловлено такими общими причинами, как большая доступность генетического исследования, техническое усовершенствование методик определения мутаций, расширение диагностических панелей, диагностика МВ среди старших возрастных групп. К локальным причинам можно отнести включение в регистр регионов с этническими особенностями: Северный Кавказ и Приволжье.

Изменение частот мутаций в динамике и предполагаемые причины этого представлены в таблице 2.

Микробиологический профиль

Мало существенных изменений можно отметить в микробиологическом профиле пациентов МВ в России. Частота основных патогенов в динамике остается приблизительно на том же уровне: *Staphylococcus aureus*: 53,8-58,4 %, *Pseudomonas aeruginosa* (хроническое инфицирование): 31,1-32,4 %, *Burkholderia cepacia complex*: 6,0-7,9 %, *Stenotrophomonas maltophilia*: 3,3-3,9 %, нетуберкулезный микобактериоз: 0,7-1,6 %. С 2014 года в регистре учитывается частота *Achromobacter spp.*, за это время отмечена тенденция к увеличению его распространенности с 3,2 % в 2014 году до 4,6 % в 2017 году. Обращает на себя внимание сохраняющаяся высокая частота патогенов относящихся к *Burkholderia cepacia complex*. Наибольшая ее распространенность в 2011 году отмечалась

Таблица 2

Изменение частоты некоторых мутаций в динамике

Table 2

Changes in frequency of some mutations in dynamics

Название мутации (генетического варианта)	2011 г, частота, %	2017 г, частота, %	Возможная причина
3849+10kbc>T	1,65	2,02	Техническое улучшение методики, диагностика у взрослых и подростков
2143delT	1,65	2,15	Техническое улучшение методики, увеличение численности обследованных больных
W1282X	1,11	1,9	Техническое улучшение методики, включение в регистр регионов Северного Кавказа
1677delTA	0,64	1,81	Техническое улучшение методики, включение в регистр регионов Северного Кавказа
W1282R	0,16	0,55	Увеличение численности обследованных больных, включение в панель частых мутаций
2789+5G>A	0,16	0,48	Увеличение численности обследованных больных, диагностика у взрослых и подростков
1367del5	0,16	0,34	Техническое улучшение методики, увеличение численности обследованных больных, включение в диагностические панели
R1066C	0,05	0,28	Техническое улучшение методики, увеличение численности обследованных больных, включение в диагностические панели
3944delGT	0,05	0,27	Техническое улучшение методики, увеличение численности обследованных больных
W1310X	0,11	0,23	Техническое улучшение методики, увеличение численности обследованных больных
R785X	-	0,20	Техническое улучшение методики, увеличение численности обследованных больных
R1162X	-	0,18	Техническое улучшение методики, увеличение численности обследованных больных
712-1G>T	0,05	0,16	Техническое улучшение методики, увеличение численности обследованных больных

в группе пациентов 20-24 года, тогда как в 2017 году этот «эпидемический пик» перешел в возрастную группу 24-28 лет. Безусловно, тревожным является тенденция к увеличению инфицирования этими микроорганизмами среди детей: 3,6 и 3,0 % в 2011 и 2012 гг, соответственно, и 4,1 и 4,3 % в 2016 и 2017 гг, соответственно. Вероятно, это является следствием сохраняющейся неблагоприятной противозидемической ситуации и недостаточностью мер по профилактике перекрестного инфицирования в отношении микроорганизмов *Burkholderia ceracia complex* в ряде регионов РФ.

Нутритивный статус, респираторная функция, осложнения заболевания

Показатели нутритивного статуса и респираторной функции не претерпели существенных изменений с 2011 по 2017г. Так, средние показатели ИМТ среди взрослых варьировали от 18,8 до 19,4 кг/м², медиана перцентиля ИМТ среди детей в пределах 26,5-31,6 перцентилей. Средние значения ОФВ₁ за годы функционирования регистра отмечены в пределах 74,2-75,4 % от должного, ФЖЕЛ: 83,3-84,6 % от должного.

Частота тех или иных осложнений также мало изменилась за последние годы, исключением здесь может стать частота остеопороза (низкой костной массы), снизившейся с 14,5 % в 2011 до 6,3 % в 2017 году. Однако, можно предположить, что это не реальная динамика показателя, а существующая некоторая терминологическая путаница, связанная с этим осложнением.

Если фенотип болезни, который включает в себя обсуждаемые выше респираторную инфекцию и функцию, нутритивный статус и осложнения достаточно мало меняется на протяжении 7-летнего периода, то изменения в назначении той и иной терапии оказались более существенными. В таблице 3 представлена динамика назначения медикаментозной терапии

Необходимо отметить, что назначение различных видов лечения меняется с годами достаточно разнонаправлено, некоторая терапия стала назначаться чаще, другая наоборот – реже.

Динамика назначения некоторых видов лечения отражает симметричные изменения, как у взрослых, так и детей, к ним можно отнести: гипертонический раствор натрия хлорида, антибиотики ингаляционные и бронходилататоры. В то время как снижение применения антибиотиков внутривенных произошло в большей степени за счет уменьшения использования их у детей (71,4 % в 2011 году и 51,8 % в 2017 году). Уменьшение использования гормонов ингаляционных обусловлено уменьшением их применения во взрослой сети (51,9 % в 2011 году и 30,3 % в 2017 году), а гормонов системных – объясняется следствием снижения их использования у детей (8,7 % в 2011 году и 4,0 % в 2017 году). В 2017 году, по сравнению с 2011 годом, среди взрослых отмечено существенное уменьшение использования урсодезокси-холоевой кислоты: 73,0 % и 90,6 %, соответственно, в то время как среди детей назначение данного вида терапии не претерпело существенных изменений.

Нами отмечены динамические изменения в параметрах, связанных с генетической диагностикой МВ, и назначением медикаментозного лечения, некоторые возрастные изменения микробиологического профиля. При этом не отмечено существенной динамики

Таблица 3

Динамика назначения медикаментозной терапии

Table 3

Dynamics of the prescribing drug therapy

Вид лечения	2011 г	2014 г	2017 г
Гипертонический раствор натрия хлорида, %	8,7	47,3	63,0
Антибиотики ингаляционные, %	41,3	42,4	48,5
Антибиотики внутривенные, %	70,9	62,5	56,4
Бронходилататоры, %	63,0	67,2	53,4
Стероиды ингаляционные, %	26,8	20,9	17,2
Стероиды системные, %	8,3	5,7	4,7
Урсодезокси-холоевая кислота, %	93,2	92,3	89,6

в средних показателях возраста, доли взрослых, антропометрических показателей и респираторной функции. Причиной отсутствия динамики фенотипических проявлений большого пласта пациентов, очевидно, заключается в малом времени наблюдения, которое составляет 7 лет и неоднородностью регистра (включением в регистр регионов с различным уровнем медицинской помощи) [6-10].

Заключение

Впервые в России проведена оценка динамики показателей национального регистра больных муковисцидозом.

Такой анализ в дальнейшем необходимо продолжать для оптимизации организации помощи больным муковисцидозом в России.

Выражаем благодарность врачам региональных центров муковисцидоза, заносящим данные в Национальный регистр, а также пациентам, больным муковисцидозом, и их родителям, за участие в Проекте Национального регистра, <http://mukoviscidoz.org/mukovistsidoz-v-rossii.html>

Литература/ References

1. Капранов НИ, Каширская НЮ. Муковисцидоз. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2014. 672 с. [Kapranov NI, Kashirskaya NY. Cystic fibrosis. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2014.672 p. (In Russian)]
2. Красовский СА, Амелина ЕЛ, Черняк АВ, Каширская НЮ, Никонова ВС, Воронкова АЮ, Кондратьева ЕИ, Самойленко ВА, Шерман ВД, Капранов НИ, Усачева МВ, Науменко ЖК, Горинова ЮВ, Чучалин АГ. Роль регистра московского региона в ведении больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2013; (2): 27-32 [Krasovskiy SA, Amelina EL, Cherniak AV, Kashirskaya NYu, Nikonova VS, Voronkova AYu, Kondratieva EI, Samoilenko SA Sherman VD, Kapranov NI, Usacheva MV, Naumenko GK, Gorinova YV, Chuchalin AG. The Role of the Register of the Moscow Region in the Management of Patients with Cystic Fibrosis. *Russian Pulmonology*. 2013; (2): 27-32. (In Russian)]
3. Ашерова ИК, Капранов НИ. Регистр как средство улучшения качества медицинской помощи больным муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (3): 96-100. [Asherova IK, Kapranov NI. Register as a Means of Improving the Quality of Care for Cystic Fibrosis Patients. *Pediatric Pharmacology*. 2012; (3), 9: 96-100.
4. Salvatore D, Buzzetti R, Mastella G. An Overview of International Literature from Cystic Fibrosis Registries. Part 5: Update 2012-2015 on Lung Disease. *Pediatric Pulmonology*. 2016; 51(11): 1251-1263. DOI: 10.1002/ppul.23473
5. Vongthilath R, Richaud Thiriez B, Dehillotte C, Lemonnier L, Guillien A, Degano B, Dalphin ML, Dalphin JC, Plésiat P. Clinical and Microbiological Characteristics of Cystic Fibrosis Adults Never Colonized by *Pseudomonas Aeruginosa*: Analysis of the French CF registry. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210201. DOI: 10.1371/journal.pone.0210201
6. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 год. / Под редакцией СА Красовского, АВ Черняка, АЮ Воронковой, ЕЛ Амелиной,

НЮ Каширской, ЕИ Кондратьевой, ТЕ Гембицкой. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2018. 64 с. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2016 / Edited by SA Krasovsky, AV Chernyak, AYu Voronkova, EL Amelina, NYu Kashirskaya, EI Kondratieva, TE Gembitskaya. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2018. 64 p. (In Russian)]

7. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 год. / Под редакцией Кондратьевой ЕИ, Красовского СА, Воронковой АЮ, Амелиной ЕЛ, Черняка АВ, Каширской НЮ. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2016. 72 с. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2015 / Edited By Kondratieva EI, Krasovskiy SA, Voronkova AYu, Amelina EL, Chernyak AV, Kashirskaya NYu. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2016. 72 p. (In Russian)]

8. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2014 год. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2015. 64 с. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2014. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2015. 64 p. (In Russian)]

9. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2013 год. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2015. 64 с. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2013. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2015. 64 p. (In Russian)]

10. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2012 год. Ссылка активна на 11.03.2019. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2012. Accessed March 11, 2019. (In Russian)] http://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_2012_27.02.pdf

Сведения об авторах

Красовский Станислав Александрович, к.м.н., НИИ Пульмонологии; адрес: Российская Федерация, 115682, г.Москва, Ореховый бульвар, 28; Медико-генетический научный центр; адрес: Российская Федерация, 115478, г. Москва, Москворечье, стр. 1, тел.: +7(926)2737634; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>

Амелина Елена Львовна, к.м.н., НИИ Пульмонологии; адрес: Российская Федерация, 115682, г.Москва, Ореховый бульвар, 28; тел.: +7(926)2050391; e-mail: eamelina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>

Каширская Наталья Юрьевна, д.м.н., проф., Медико-генетический научный центр; адрес: Российская Федерация, 115478, г. Москва, Москворечье, стр. 1; тел.: +7(495)1110203; e-mail: kashirskayanj@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0503-6371>

Воронкова Анна Юрьевна, к.м.н., Медико-генетический научный центр; адрес: Российская Федерация, 115478, г. Москва, Москворечье, стр. 1; тел.: +7(495) 1110303; e-mail: voronkova111@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8183-7990>

Зоненко Оксана Григорьевна, ассистент, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; тел.: +7(495)9369374; e-mail: o.zonenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9142-2318>

Author information

Stanilav A. Krasovskiy, Cand.Med.Sci., Pulmonology Scientific Research Institute; Address: 28,Orekhovy Boulevard, Moscow, Russian Federation 115682; Medical Genetic Research Center; Address: 1, Moskvorechie, Moscow, Russian Federation 115478; Phone: +7(926)2737634; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>

Elena L. Amelina, Cand.Med.Sci., Pulmonology Scientific Research Institute; Address: 28,Orekhovy Boulevard, Moscow, Russian Federation 115682; Phone: +7(926)2050391; e-mail: eamelina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>

Nataliya Y. Kashirskaya, Dr.Med.Sci., Professor, Medical Genetic Research Center; Address: 1, Moskvorechie, Moscow, Russian Federation 115479; Phone: +7(495) 1110303; e-mail: kashirskayanj@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0503-6371>

Anna Yu. Voronkova, Cand.Med.Sci., Medical Genetic Research Center; Address: 1, Moskvorechie, Moscow, Russian Federation 115478; Phone: +7(495) 1110303; e-mail: voronkova111@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8183-7990>

Oxana G. Zonenko, assistant, Pirogov Russian National Medical Research University; Address: 1, Ostrovityanova, Moscow, Russian Federation 117997; Phone: +74959369374; e-mail: o.zonenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9142-2318>

Поступила 01.02.2019 г.

Принята к печати 13.02.2019 г.

Received 01 February 2019

Accepted for publication 13 February 2019