

## ПЕДИАТРИЯ / PEDIATRICS

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.64>

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ СЕВЕРО-КАВКАЗСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Научная статья

Енина Е.А.<sup>1</sup>, Кондратьева Е.И.<sup>2</sup>, Водовозова Э.В.<sup>3</sup>, Старинова М.А.<sup>4</sup>, Зинченко Р.А.<sup>5</sup>, Леденева Л.Н.<sup>6</sup>, Белаш Т.А.<sup>7</sup>, Пустабаева М.С.<sup>8,\*</sup>, Кириченко А.И.<sup>9</sup><sup>8</sup>ORCID : 0009-0006-1088-9298;<sup>1,9</sup> Краевая детская клиническая больница, Ставрополь, Российская Федерация<sup>2, 4, 5</sup> Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация<sup>3, 6, 7, 8</sup> Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (mpustabaeva[at]list.ru)

**Аннотация**

В проведенной работе представлены данные о больных муковисцидозом по семи субъектам Северо-Кавказского федерального округа. Впервые проведен анализ результатов потового теста, представлена микрофлора дыхательного тракта, проанализированы средний возраст пациентов, возраст верификации диагноза, нутритивный статус, данные спирометрии, осложнения муковисцидоза, лечение заболевания в данном округе. Данные генетического обследования больных позволили назначить таргетную терапию в зависимости от типа мутации. Изученная динамика показателей здоровья пациентов с муковисцидозом и их терапия в данном регионе может использоваться для сопоставления с данными других регионов для расширения возможности терапии с целью улучшения качества жизни и увеличения её продолжительности.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, дети, взрослые, Северо-Кавказский федеральный округ.

## GENERAL CHARACTERISTICS OF CYSTIC FIBROSIS PATIENTS IN THE NORTH CAUCASIAN FEDERAL DISTRICT OF THE RUSSIAN FEDERATION

Research article

Enina E.A.<sup>1</sup>, Kondrateva E.I.<sup>2</sup>, Vodovozova E.V.<sup>3</sup>, Starinova M.A.<sup>4</sup>, Pustabaeva M.A.<sup>5</sup>, Ledeneva L.N.<sup>6</sup>, Belash T.A.<sup>7</sup>, Pustabaeva M.S.<sup>8,\*</sup>, Kirichenko A.I.<sup>9</sup><sup>8</sup>ORCID : 0009-0006-1088-9298;<sup>1,9</sup> Regional Children's Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation<sup>2, 4, 5</sup> Medical and Genetic Scientific Center named after Academician N.P. Bochkov, Moscow, Russian Federation<sup>3, 6, 7, 8</sup> Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

\* Corresponding author (mpustabaeva[at]list.ru)

**Abstract**

The data on cystic fibrosis patients in seven subjects of the North Caucasian Federal District are presented in this work. For the first time, the sweat test results were analysed, the microflora of the respiratory tract were presented, the average age of patients, age of diagnosis verification, nutritional status, spirometry data, complications of cystic fibrosis, and treatment of the disease in this district were analysed. The data of genetic examination of patients allowed to prescribe target therapy depending on the type of mutation. The studied dynamics of health indicators of patients with cystic fibrosis and their therapy in this region can be used for comparison with the data of other regions to expand the possibility of therapy to improve the quality of life and increase its duration.

**Keywords:** cystic fibrosis, children, adults, North Caucasus Federal District.

**Введение**

Муковисцидоз (МВ) включен в список редких (орфанных) хронических заболеваний легких [6]. В Российской Федерации (РФ) этими редкими патологиями страдает не менее 1% детского населения [2], [4]. В настоящее время МВ является одним из наиболее изученных моногенных заболеваний. Генетический полиморфизм представлен более чем 2000 вариантов нуклеотидных последовательностей в гене CFTR [2], [8]. В связи с генетическим дефектом поражаются почти все жизненно важные органы и системы [5], [9]. Клинические проявления заболевания достаточно вариабельны и характеризуются прогрессирующим поражением респираторной системы, хроническим инфицированием, экзокринной недостаточностью поджелудочной железы и поражением гепатобилиарной системы [2], [4], [10]. Медико-социальная значимость муковисцидоза обусловлена низкой продолжительностью жизни, инвалидизацией, высокими затратами на терапию.

В настоящее время на фоне значительного роста выживаемости больных ежегодно растет количество взрослых пациентов, при этом улучшается их качество жизни и прогноз. Эти успехи являются результатом накопления опыта в центрах МВ, внедрения в них медикаментозной и немедикаментозной терапии [2], [11].

Наиболее эффективным методом оценки региональных особенностей может быть Национальный регистр больных МВ, который ведется в РФ с 2011 года. В регистре представлены параметры, характеризующие диагностику заболевания, антропометрические данные, микрофлора дыхательного тракта, респираторная функция по округам. Исследование эпидемиологических и гено-фенотипических особенностей МВ у детей на территории Северо-

Кавказского федерального округа (СКФО) имеет важное практическое значение в улучшении организации специализированной медицинской помощи пациентам.

Цель исследования: дать общую характеристику больных МВ СКФО РФ.

### Методы и принципы исследования

Для оценки характеристики больных МВ использовались данные Национального регистра больных с муковисцидозом РФ за 2020 г, «Регистр пациентов с муковисцидозом Северо-Кавказского федерального округа Российской Федерации 2020 год». При анализе оценивали возрастную и половую принадлежность пациентов с МВ, потовый тест, микрофлору, нутритивный статус, респираторную функцию и аллельную частоту генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR. Работа проводилась на базе регионального Центра муковисцидоза, г. Ставрополь.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. Проверка выборок на правильное распределение осуществлялась при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния для количественных данных служили: среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD) (при нормальном распределении); медиана и IQR (интерквартильный размах) (при распределении, отличном от нормального). Формат представления качественных признаков – абсолютные числа с указанием долей (%).

### Основные результаты и их обсуждение

СКФО располагается на юге европейской части РФ. Он включает в себя 7 субъектов и более 60 национальностей (русские – 30,3%, чеченцы – 14,2%, аварцы – 9,2%, осетины, даргинцы, кабардинцы, ингуши – по 5%, другие национальности составляют 0,5-4,5%) [3]. Таким образом, этническое разнообразие региона определяет ряд качественных и количественных особенностей распределения патогенных вариантов CFTR.

В настоящем исследовании были включены данные 184 пациентов из всех 7 регионов СКФО, которые вошли в «Регистр пациентов с муковисцидозом Северо-Кавказского федерального округа Российской Федерации 2020 год» (в РФ – 3722 пациента).

Таблица 1 - Число всех пациентов в регионах СКФО, представленных в регистре

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.64.1>

Субъект РФ	Абсолютное число пациентов, n	Доля в федеральном округе, %	Доля в общем регистре РФ, %
Ставропольский край	73	39,7	2,0
Республика Ингушетия	8	4,3	0,2
Республика Чечня	54	29,3	1,5
Карачаево-Черкесская Республика	21	11,4	0,6
Республика Дагестан	13	7,1	0,3
Республика Северная Осетия-Алания	11	6,0	0,3
Кабардино-Балкарская Республика	4	2,2	0,1

В табл. 1 представлено число пациентов в каждом регионе, их доля от числа пациентов в федеральном округе и от общего количества пациентов в стране.

Средний возраст пациентов с МВ в 2020 году в СКФО составил 10,1±8,2 лет (в РФ 13,7±9,7лет), медиана возраста – 8,3 (4,3-13,3) лет (в РФ 11,4 (6,3-18,7) лет). Средний возраст постановки диагноза составил 3,8 ± 1,6 лет (в РФ 3,2 ± 6,4 лет), медиана возраста установления диагноза – 0,4 (0,2-1,4) лет (в РФ 0,4 (0,1-3) лет). В возрасте после 18 лет заболевание было установлено у 2,7 % от общего числа пациентов (в РФ у 3,2% пациентов) и у 18,5% от числа взрослых (в РФ у 12,1% от числа взрослых). Минимальный возраст установления диагноза – при рождении, максимальный – в 48,0 лет (в РФ в 59,0 лет) (см. табл. 2).

Таблица 2 - Основные показатели, отражающие состояние здоровья пациентов с МВ в СКФО, и организацию им специализированной помощи за 2020 г

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.64.2>

Показатель	СКФО	РФ
Общее число	184	3722
Статус больных:		

живы, <i>n</i>	183	3690
умерли, <i>n</i>	1	32
Возраст, годы:		
<i>M</i> ± <i>SD</i>	10,1 ± 8,2	13,7 ± 9,7
<i>Me</i> ( <i>IQR</i> )	8,3 (9,0)	11,4 (12,4)
Доля пациентов в возрасте ≥ 18 лет, %	14,7	26,5
Возраст установления диагноза, годы:		
<i>M</i> ± <i>SD</i>	2,6 ± 5,7	3,6 ± 6,1
<i>Me</i> ( <i>IQR</i> )	0,4 (1,2)	0,4 (2,8)
Мекониевый илеус:		
Всего, %	5,5	8,9
хирургическое пособие, %	5,5	7,9
консервативная терапия, %	0,0	1,0
Диагноз по неонатальному скринингу		
Всего, %	47,7	52,3
Генетическое исследование		
охват, %:	90,2	93,0
доля выявленных генетических вариантов, %	94,0	89,9
– два выявленных генетических вариантов, %	89,2	83,3
– один выявленный генетический вариант, %	9,6	13,3
– оба генетических варианта не выявлены, %	1,2	3,5
F508del / F508del, %*	11,4	30,0
F508del / не F508del, %*	21,7	45,2
неF508del / неF508del, %*	66,9	24,8
Микробиологическое исследование:		
<i>Staphylococcus aureus</i> , %	58,6	63,1
<i>MRSA</i> , %	3,9	3,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-
– хроническое инфицирование,	20,3	34,1
– интермиттирующий высев, %	18,0	16,9
<i>Burkholderia cepacia complex</i> , %	2,3	5,1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , %	1,6	5,3
<i>Achromobacter spp.</i> , %	7,0	7,6
Легочный микобактериоз (НТМБ), %	0,0	1,7
Трансплантация за отчетный год:		
– легких, <i>n</i>	0	5
– печени, <i>n</i>	0	2
Смерть:		
Число умерших	1	32
<i>M</i> ± <i>SD</i> , годы	3,9 лет	17,3 ± 10,7
<i>Me</i> ( <i>IQR</i> ), годы	-	15,5 (13,1)
Причины смерти:		
бронхолегочная, <i>n</i>	1	31

поражение печени, <i>n</i>	0	1
----------------------------	---	---

По неонатальному скринингу диагноз был установлен 47,7% пациентам (в РФ 52,3 % пациентам). Минимальный возраст установления диагноза в 2020г. – при рождении, максимальный – в 1,6 лет (в РФ минимальный – при рождении, максимальный – в 15,8 лет). В гендерном отношении по СКФО в детском возрасте отмечается незначительное преобладание женского пола – 51%, во взрослом возрасте доля мужского населения возрастает до 55,6%.

Доля взрослых пациентов ( $\geq 18$  лет) составила 14,7% (в РФ 26,5%). Таким образом, отмечается тенденция к увеличению доли взрослого населения (рис. 1). Это связано с ранней диагностикой заболевания, включением программы неонатального скрининга, использованием эффективных методов лечения, что и привело к увеличению средней продолжительности жизни больных МВ.

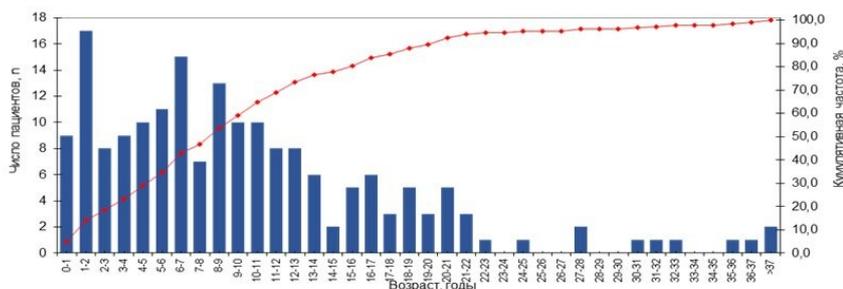


Рисунок 1 - Гистограмма возраста пациентов с МВ в СКФО  
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.64.3>

Наиболее специфичным диагностическим тестом МВ является потовый тест. Потовую пробу можно проводить детям любого возраста. Используют 2 методики – путем проводимости («Nanodact», «Macroduct») и титрования (по Гиббсону-Куку). Для окончательной постановки диагноза необходимо получить положительные результаты при проведении 2-3 потовых проб.

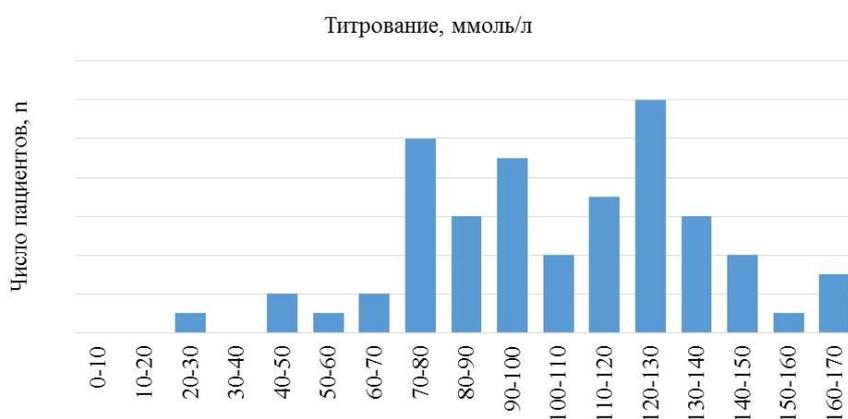


Рисунок 2 - Результаты потовой пробы больных МВ в СКФО методом титрования  
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.64.4>

Для метода титрования положительной потовой пробой считается 60 и более ммоль/л, а для метода проводимости – 80 и более ммоль/л. Пограничные значения: 39 – 59 ммоль/л и 59 – 79 ммоль/л для методов титрования и проводимости, соответственно.

Средние показатели потового теста 1 методом титрования (рис. 2) составили  $98,8 \pm 29,7$  ммоль/л, медиана 102,0 (42,0) ммоль/л, у детей –  $99,6 \pm 31,4$  ммоль/л, медиана 107,9 (47,5) ммоль/л, у взрослых –  $96,2 \pm 24,1$  ммоль/л, медиана 97,5 (35,0) ммоль/л.

Средние показатели потового теста 2 методом титрования составили  $82,1 \pm 28,3$  ммоль/л, медиана 78,0 (42,0) ммоль/л, у детей –  $87,5 \pm 24,7$  ммоль/л, медиана 80,2 (35,0) ммоль/л, у взрослых – 38,7 ммоль/л (1 пациент).

Средние показатели потового теста 1 методом проводимости (рис. 3) составили  $102,0 \pm 27,0$  ммоль/л, медиана 107,5 (39,6) ммоль/л, у детей –  $102,7 \pm 27,5$  ммоль/л, медиана 109,0 (40,0) ммоль/л, у взрослых  $96,0 \pm 21,5$  ммоль/л, медиана 90,0 (35,7) ммоль/л.

Средние показатели потового теста 2 методом проводимости составили  $96,4 \pm 31,0$  ммоль/л, медиана 103,0 (50,0) ммоль/л, у детей –  $96,8 \pm 31,4$  ммоль/л, медиана 105,0 (50,0) ммоль/л, у взрослых –  $92,8 \pm 30,4$  ммоль/л, медиана 83,0 (55,0) ммоль/л.



Рисунок 3 - Результаты потовой пробы больных МВ в СКФО методом проводимости  
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.64.5>

Повышенный интерес к изучению генетических особенностей МВ обусловлен совершенствованием методов выявления патогенных вариантов гена и приоритетным местом таргетной терапии [1], [6]. Охват генетическим исследованием в СКФО составил 90,2% (в РФ – 93,0% пациентов). Детям данное исследование было проведено в 91,7% случаев (в РФ – в 93,7% случаев), взрослым – в 81,5% случаев (в РФ – в 91,3% случаев). Общая суммарная частота идентифицированных аллелей составила 94,0 % (в РФ – 89,9%). Всего было выявлено 35 патогенных вариантов гена *CFTR* (в РФ – 232 патогенных вариантов), из них 23 – неоднократно (в РФ – 112). Наиболее распространенными вариантами в СКФО являются: 1677delTA – 27,1% (общая частота в РФ составляет 2,12%), F508del – 22,3% (общая частота в РФ составляет 52,3%), W1282X – 14,2% (общая частота в РФ составляет 1,73%), E92K – 7,5%, 2184 insA – 2,7%, CFTRdele2.3 – 1,8%, S1159F – 1,5%. Частота 3 849+10kbC→T, A96E, R1066C, S1196X, 3821delT, G542X, R334W, W1282R, 175delC, 2143delT, 394delTT, 681delC, p.3815\_3816insTTG, c.1708\_1712delTTATG, N1303K и остальных 14 патогенных вариантов составила 1,0% и менее.

Выявление полного микробиологического спектра возбудителей при диагностике мокроты представляет трудности, так как микробная флора дыхательных путей у таких пациентов представлена часто ассоциациями, а некоторые микроорганизмы проявляют атипичные для своего вида фенотипические свойства [7]. Частота хронического инфицирования дыхательных путей у пациентов с МВ СКФО: *Staphylococcus aureus* – 58,6% (в РФ – 61,3%), *P. aeruginosa* (хроническое инфицирование) – 20,3% (в РФ – 34,1%), *B. ceracia complex* – 2,3 % (в РФ – 5,%), *Achromobacter spp.* – 7,0 % (в РФ – 7,6%), *MRSA* – 3,9 % (в РФ – 3,1%), *Stenotrophomonas maltophilia* – 1,6% (в РФ – 5,3%). Доля интермиттирующего инфицирования дыхательных путей *P. aeruginosa* в общей группе больных составила 18,0% (в РФ – 16,9%). Доля пациентов, инфицированных нетуберкулезными микобактериями, составила 0,0% (в РФ – 1,7%).

Таблица 3 - Сравнительная характеристика микрофлоры респираторного тракта больных МВ

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.64.6>

Микрофлора	РФ, %	СКФО, %
<i>S. aureus</i>	61,3	58,6
<i>MRSA</i>	3,1	3,9
<i>P. aeruginosa</i> (хроническое инфицирование)	34,1	20,3
<i>P. aeruginosa</i> (интермиттирующий высев)	16,9	18,0
<i>B. ceracia complex</i>	5,1	2,3
<i>S. maltophilia</i>	5,3	1,6
<i>Achromobacter spp.</i>	7,6	7,0
Легочный микобактериоз (НТМБ)	1,7	0,0

Несмотря на применение длительной и агрессивной антибиотикотерапии, наличие хронического воспалительного процесса в легких приводит к снижению их функции.

Спирометрия – функциональный метод оценки респираторной функции у пациентов с МВ. Основными ее показателями являются форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1). Средние показатели ОФВ1 у пациентов СКФО составили  $74,1 \pm 18,4$  % долж. (в РФ  $78,6 \pm 26,5$  % долж.), а ФЖЕЛ –  $72,8 \pm 18,3$  % долж. (в РФ  $85,7 \pm 22,1$  %долж.). Медианы: ОФВ1 - 68,5 (30,5) % долж. (в РФ 81,6 (35,2) %долж.) и ФЖЕЛ - 68,5 (33,3) % долж. (в РФ 87,0 (28,0) %долж.), соответственно.

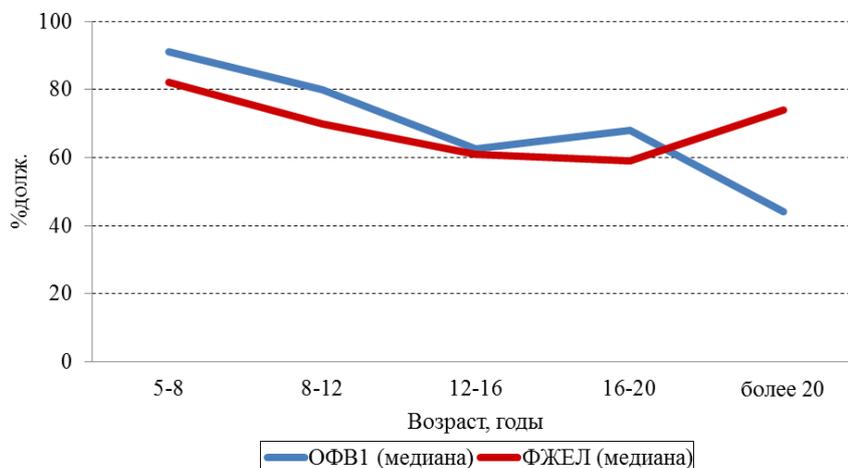


Рисунок 4 - Показатели спирометрии в зависимости от возраста больных  
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.64.7>

В поддержании функции легких важную роль играет нутритивный статус. Дефицит массы тела является частым симптомом МВ. Измерение массы тела и роста было проведено у 99,3% пациентов (детям в 99,2%, взрослым – в 100,0 % случаев). Показатели физического развития детей с МВ в СКФО составили: медиана (IQR) перцентилля массы тела у детей до 10 лет – 27,4 (40,0) (в РФ - 39,7 (56,0)); медиана (IQR) перцентилля роста у детей от 0 до 18 лет – 24,8 (49,0) (в РФ - 39,4 (58,0)); ИМТ у детей от 2 до 18 лет – 32,6 (44,0) (в РФ - 30,2 (52,0)), что соответствует значениям близким к целевым.

Среди осложнений МВ в СКФО чаще встречались: полипозный ринусинусит – 32,5% (в РФ – 33,4%), электролитные расстройства – 10,9% (в РФ – 3,1%), аллергический бронхолегочной аспергиллез – 1,6% (в РФ – 2,5%), сахарный диабет – 0,8% (в РФ – 3,2%). Цирроз печени с портальной гипертензией зафиксирован у 1,6% пациентов (в РФ – у 4,0% пациентов), без портальной гипертензии – у 2,3% (в РФ – у 3,1% пациентов) и поражение печени без цирроза – у 2,3% пациентов (в РФ – у 17,9% пациентов). Такие осложнения, как муковисцидоз – ассоциированный сахарный диабет с ежедневным приемом инсулина (0,8%), остеопороз – низкая костная масса (0,8%), аллергический бронхолегочный аспергиллез (1,6%) регистрируются только в Ставропольском крае. При этом электролитные расстройства в СКФО встречаются в 3 раза чаще, чем в среднем по РФ, что объяснимо жарким климатом регионов и необходимостью тщательного соблюдения профилактических мероприятий. Сравнительный анализ частоты осложнений между детьми и взрослыми представлен в таблице 4.

Таблица 4 - Частота различных осложнений МВ в зависимости от возраста пациентов

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.64.8>

Осложнение	СКФО, %	РФ, %
Аллергический бронхолегочный аспергиллез	1,6	2,5
Сахарный диабет с ежедневным приемом инсулина	0,8	3,2
Пневмоторакс, потребовавший дренирования грудной клетки	0,0	0,7
Цирроз печени с портальной гипертензией/гиперспленизмом	1,6	4,0
Цирроз печени без портальной гипертензии/гиперспленизма	2,3	3,1
Цирроз печени, данных о	0,0	0,5

портальной гипертензии нет		
Поражение печени без цирроза	2,3	17,9
Легочное кровотечение	0,0	1,5
Остеопороз (низкая костная масса)	0,8	5,2
Хронический полипозный риносинусит	32,5	33,4
Электролитные расстройства	10,9	3,1
Наличие онкологического заболевания	0,0	0,1
Амилоидоз	0,8	1,0

Все пациенты СКФО с МВ получают комплексную базисную терапию. Обязательные составляющие лечения – кинезитерапия, диетотерапия, муколитическая терапия, антибактериальная терапия, заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы, витаминотерапия. Объем терапии МВ в округе представлен в табл. 5.

Таблица 5 - Объем терапии у пациентов с МВ

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.64.9>

Лечение	СКФО, %	РФ, %
Гипертонический раствор натрия хлорида	49,2	72,7
Антибактериальные препараты:		
ингаляционные	21,4	45,7
внутривенные	13,3	32,3
пероральные	22,8	57,4
Азитромицин	8,6	26,5
Бронходилататоры	3,1	45,5
Глюкокортикостероиды:		
ингаляционные	0,0	10,3
системные	2,3	3,6
Ингибиторы протонной помпы	11,8	23,5
Дорназа альфа	96,1	95,2
Урсодезоксихолевая кислота	88,9	88,1
Панкреатические ферменты	95,3	93,3
Жирорастворимые витамины	84,7	91,2
Кинезитерапия	54,9	81,6
Кислородотерапия	2,3	4,4

Практика применения гипертонического раствора, антибактериальных препаратов, ингибиторов протонной помпы и кинезитерапии в регионах СКФО ниже, чем в среднем по РФ, что не может не оказывать негативного влияния на качество жизни этих пациентов, респираторную функцию и продолжительность жизни.

### Заключение

Таким образом, в данной статье представлены показатели, характеризующие состояние здоровья детей и взрослых с муковисцидозом по 7 регионам СКФО. В отличие от средних показателей по РФ, в СКФО наблюдается меньшее количество взрослых пациентов и возраст больных ниже средних показателей, имеются различия в показателях ФВД, частоте осложнений и объеме базисной терапии. Имеются существенные отличия по спектру самых частых патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у пациентов с муковисцидозом в СКФО.

Все это диктует необходимость тщательного динамического наблюдения и оценки состояния здоровья у пациентов с МВ, проживающих на территории СКФО, и требует дальнейшего изучения гено-фенотипических взаимосвязей в округе.

**Конфликт интересов**

Не указан.

**Рецензия**

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Review**

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

**Список литературы / References**

1. Красовский С.А. Гено-фенотипические взаимосвязи при муковисцидозе на основе данных национального регистра 2017 года / С.А. Красовский, Е.И. Кондратьева, А.В. Черняк [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2020. — № 15(2). — С. 153-157. — DOI: 10.14300/mnnc.2020.15037
2. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год / Под ред. Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой [и др.] — М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2022. — 68 с.
3. Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям на 1 января 2017 года / Федеральная Служба Государственной Статистики. — М., 2017.
4. Шерман В.Д. Сольтеряющая форма муковисцидоза (синдром псевдо-Берттера) / В.Д. Шерман // Муковисцидоз / Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. — М.: Медпрактика-М, 2014. — С. 363-365.
5. Castellani C. Consensus on the Use and Interpretation of Cystic Fibrosis Mutation Analysis in Clinical Practice / C. Castellani, H. Cuppens, M. Macek [et al.] // J.Cyst.Fibros. — 2008. — № 8. — P. 179-196.
6. Castellani C. ECFS Best Practice Guidelines: the 2018 revision / C. Castellani, A.Ja. Duff, S.C. Bell [et al.] // J Cyst Fibros. — 2018. — № 17(2). — P. 153-178. — DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
7. Proesmans M. Evaluating the «Leeds Criteria» for Pseudomonas Aeruginosa Infection in a Cystic Fibrosis Centre / M. Proesmans, W. Balinska-Miskiewicz, L. Dupont [et al.] // Eur. Resp. J. — 2006. — № 27. — P. 937-943.
8. Quanjer P.H. Lung Volumes and Forced Ventilatory Flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society / P.H. Quanjer, G.J. Tammeling, J.E. Cotes [et al.] // Eur.Respir. J. — 1993. — № 6. — Suppl. 16. — P. 5-40.
9. Stevens D.A. Allergic Bronchopulmonary aspergillosis in Cystic Fibrosis – State of Art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference / D.A. Stevens, R.B. Moss, V.P. Kurup [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2003. — № 37. — Suppl.3. — P. S225-S264.
10. Sunaasappel M. Nutrition in Patients with Cystic Fibrosis: a European Consensus / M. Sunaasappel, M. Stern, J. Littlewood [et al.] // J. Cyst.Fibros. — 2002. — № 1(2). — P. 51-75.
11. WHO. Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. — Geneva: World Health Organization, 1995.

**Список литературы на английском языке / References in English**

1. Krasovskij S.A. Geno-fenotipicheskie vzaimosvjazi pri mukoviscidoze na osnove dannyh nacional'nogo registra 2017 goda [Geno-phenotypic Interrelationships in Cystic Fibrosis Based on Data from the National Register 2017] / S.A. Krasovskij, E.I. Kondrat'eva, A.V. Chernjak [et al.] // Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza [Medical Bulletin of the North Caucasus]. — 2020. — № 15(2). — P. 153-157. — DOI: 10.14300/mnnc.2020.15037 [in Russian]
2. Registr pacientov s mukoviscidozom v Rossijskoj Federacii. 2020 god [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2020] / Ed. by E.I. Kondrat'eva, S.A. Krasovsky, M.A. Starinova [et al.] — М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2022. — 68 p. [in Russian]
3. Chislennost' naselenija Rossijskoj Federacii po municipal'nym obrazovanijam na 1 janvarja 2017 goda [Population of the Russian Federation by municipalities as of 1 January 2017] / Federal State Statistics Service. — М., 2017. [in Russian]
4. Sherman V.D. Sol'terjajushhaja forma mukoviscidoza (sindrom psevd-Berttera) [Solitary Form of Cystic Fibrosis (Pseudo-Burtter syndrome)] / V.D. Sherman // Mukoviscidoz / Ed. by N.I. Kapranov, N.Ju. Kashirskaja. — М.: Medpraktika-M, 2014. — P. 363-365. [in Russian]
5. Castellani C. Consensus on the Use and Interpretation of Cystic Fibrosis Mutation Analysis in Clinical Practice / C. Castellani, H. Cuppens, M. Macek [et al.] // J.Cyst.Fibros. — 2008. — № 8. — P. 179-196.
6. Castellani C. ECFS Best Practice Guidelines: the 2018 revision / C. Castellani, A.Ja. Duff, S.C. Bell [et al.] // J Cyst Fibros. — 2018. — № 17(2). — P. 153-178. — DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
7. Proesmans M. Evaluating the «Leeds Criteria» for Pseudomonas Aeruginosa Infection in a Cystic Fibrosis Centre / M. Proesmans, W. Balinska-Miskiewicz, L. Dupont [et al.] // Eur. Resp. J. — 2006. — № 27. — P. 937-943.
8. Quanjer P.H. Lung Volumes and Forced Ventilatory Flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society / P.H. Quanjer, G.J. Tammeling, J.E. Cotes [et al.] // Eur.Respir. J. — 1993. — № 6. — Suppl. 16. — P. 5-40.
9. Stevens D.A. Allergic Bronchopulmonary aspergillosis in Cystic Fibrosis – State of Art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference / D.A. Stevens, R.B. Moss, V.P. Kurup [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2003. — № 37. — Suppl.3. — P. S225-S264.
10. Sunaasappel M. Nutrition in Patients with Cystic Fibrosis: a European Consensus / M. Sunaasappel, M. Stern, J. Littlewood [et al.] // J. Cyst.Fibros. — 2002. — № 1(2). — P. 51-75.
11. WHO. Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. — Geneva: World Health Organization, 1995.