

В.Д. ШЕРМАН^{1,2}, к.м.н., Е.И. КОНДРАТЬЕВА^{1,2}, д.м.н., профессор, А.Ю. ВОРОНКОВА^{1,2}, к.м.н., Н.Ю. КАШИРСКАЯ¹, д.м.н., профессор, Л.А. ШАБАЛОВА^{1,2}, к.м.н., В.С. НИКОНОВА^{1,2}, к.м.н., Е.К. ЖЕКАЙТЕ^{1,2}, С.И. КУЦЕВ¹, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

¹ Медико-генетический научный центр, Москва

² Московский областной консультативно-диагностический научный центр для детей, Москва

ВЛИЯНИЕ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА НА ТЕЧЕНИЕ МУКОВИСЦИДОЗА

НА ПРИМЕРЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ МОСКОВСКОГО РЕГИОНА

Цель исследования: сравнительная оценка клинического статуса пациентов с муковисцидозом (МВ) 6–9 лет, диагноз которым был установлен до начала неонатального скрининга (НС) на МВ в Московском регионе и в аналогичной возрастной группе с момента начала НС по данным регистра 2012 и 2015 гг.

Пациенты и методы. Пациенты были разделены на 2 группы: I – 45 детей 6–9 лет, диагностированных до начала НС, II – 86 детей 6–9 лет, выявленных после начала НС.

Результаты. При сравнительной оценке возраста установки диагноза получено достоверное различие между I и II группами. Средний возраст установления диагноза в группе I составил 2,29 ($\pm 2,29$) года, в группе II средний возраст установления диагноза – 0,66 ($\pm 1,13$) года ($p = 0,0000$). По данным микробиологического статуса группа пациентов, диагностированных по программе НС (группа II), достоверно реже имела хроническое инфицирование дыхательных путей *Ps. aeruginosa* (37,78% пациентов в группе I против 14,10% в группе II) ($p = 0,0026$). В группе больных, выявленных по программе скрининга новорожденных (группа II), отмечено статистически значимое уменьшение объема проводимой внутривенной ($p = 0,0000$) и ингаляционной антибактериальной терапии ($p = 0,0139$) и снижение по сравнению с группой I числа пациентов, принимающих бронхолитики ($p = 0,0322$).

Заключение. Продемонстрировано положительное влияние неонатального скрининга на МВ на возраст установки диагноза и ряд важных показателей течения заболевания.

Ключевые слова: муковисцидоз, неонатальный скрининг, потовая проба.

V.D. SHERMAN^{1,2}, PhD in medicine, E.I. KONDRATIEVA^{1,2}, MD, Prof., A.Y.VORONKOVA^{1,2}, PhD in medicine, N.Y. KASHIRSKAYA¹, MD, Prof., L.A. SHABALOVA^{1,2}, PhD in medicine, V.S. NIKONOVA^{1,2}, PhD in medicine, E.K. ZHEKAITE^{1,2}, S.I. KUTSEV¹, MD, Prof., Corresponding Member of RAS

¹ Medico-Genetic Scientific Center, Moscow

² Moscow Regional Consultative Diagnostic Scientific Center for Children, Moscow

INFLUENCE OF NEONATAL SCREENING FOR CYSTIC FIBROSIS BY THE EXAMPLE OF PATIENTS OF THE MOSCOW REGION

Study objective: comparative evaluation of clinical status of patients with cystic fibrosis (CF) 6–9 years, the diagnosis of which was established before the start of neonatal screening (NS) for MV in the Moscow region and in same age group since the start of the NS according to the register 2012 and 2015.

Patients and methods. The patients were divided into 2 groups: I – 45 children aged 6–9 years, diagnosed before the beginning of the NS, II – 86 children aged 6–9 years, identified after the start of the NS.

Results. A comparative assessment of the age of diagnosis had a significant difference between groups I and II. The average age of diagnosis in group I was 2.29 (± 2.29) years, in group II the average age of diagnosis – 0.66 (± 1.13) years ($p = 0.0000$). According to the microbiological status diagnosed according to the NS program (group II), chronic infection of the respiratory tract by *Ps. aeruginosa* was less frequent in this group (37.78% of patients in group I vs. 14.10% in group II) ($p = 0.0026$). In the group of patients identified by the newborns screening program directed at newborns (group II) a statistically significant decrease of the ongoing intravenous ($p = 0.0000$) and inhaled antibiotic therapy ($p = 0.0139$) and reduced compared with group I patients receiving bronchodilators ($p = 0.0322$).

Conclusion. A positive impact of neonatal screening for MV at the age of diagnosis and a number of important indicators of the disease was demonstrated.

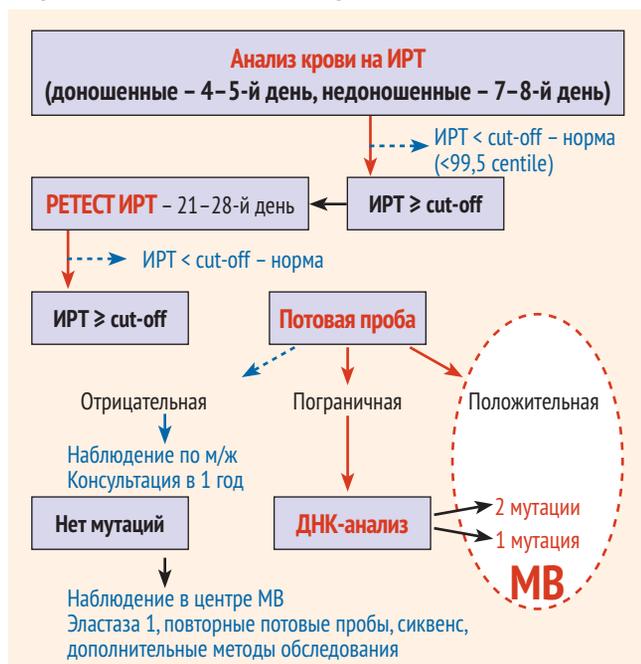
Keywords: cystic fibrosis, neonatal screening, sweat test.

С июня 2006 г. в ряде регионов Российской Федерации (РФ), в т. ч. в Московском, расширен список наследственных заболеваний, подлежащих обязательному неонатальному скринингу. С января 2007 г. массовое обследование новорожденных на фенилкетонурию, гипотиреоз, галактоземия, адреногенитальный синдром и муковисцидоз (МВ) проводится во всей РФ. Протокол скрининга на МВ включает в себя 3 этапа: двукратное определение иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) в крови новорожденных и потовую пробу у младенцев с превышением ИРТ пороговых пока-

зателей первого и второго этапов [1–4] (рис. 1). Для проведения потовой пробы используется система «Нанодакт» (Вескор, США), специально разработанная для обследования новорожденных. Этот экспресс-метод диагностики позволяет быстро получить точный результат, практически без вмешательства в жизнь ребенка [4–7].

За время существования неонатального скрининга на МВ существенно изменился не только подход к диагностике этого заболевания, но и клиническая характеристика пациентов, особенно детского возраста. Благодаря существованию регистров больных МВ в ряде стран, а

Рисунок 1. Схема неонатального скрининга на муковисцидоз в Московском регионе



также ежегодным отчетам европейского и североамериканского регистров, можно оценить, какой существенный вклад неонатальный скрининг вносит в диагностику этого тяжелого заболевания. По данным регистра больных МВ РФ 2015 г., 40% больных, сведения о которых представлены в регистре, диагноз был установлен по результатам неонатального скрининга [8].

Муковисцидоз (*mucus* – слизь, *viscidus* – вязкий), или кистозный фиброз, – наследственное моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, распространенное в основном среди европейцев и жителей Северной Америки. В результате мутаций гена CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – регулятор трансмембранной проводимости при МВ) белок, выполняющий в организме функцию хлорного канала, не функционирует или функция его нарушена таким образом, что существенно повышается вязкость всех вырабатываемых экзокринными железами секретов, в первую очередь бронхиальной слизи, секрета придаточных пазух, поджелудочной железы и печени. Отсюда многообразие клинической картины, так называемый полиорганный характер поражения [1, 4]. Степень нарушения функции белка в некоторой степени определяется типом мутации гена. В настоящее время около 2 тыс. мутаций условно подразделяются на 5 или даже на 6 классов в зависимости от характера

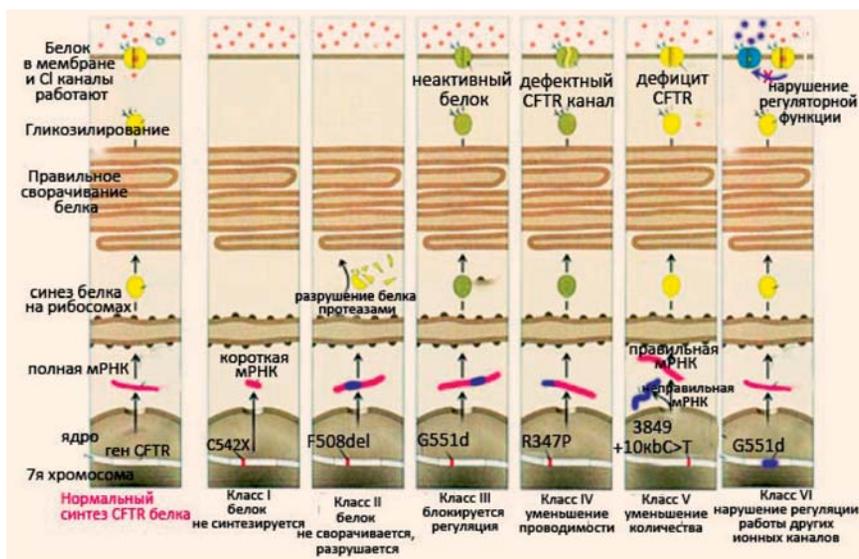
нарушений [4] (рис. 2). Мутации первых 3 классов ассоциированы с классическим МВ, условно считаются «тяжелыми», т. к. приводят к существенным нарушениям внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Мутации I и V классов, при которых функция хлорного канала частично сохранена, относятся к «мягким» [4].

До начала эры неонатального скрининга диагноз МВ устанавливался в основном на основании клинических симптомов. Это было, как правило, сочетание респираторного и кишечного синдромов в сочетании с отставанием физического развития. Благодаря внедрению неонатального скрининга диагноз МВ может и должен быть установлен в первые месяцы жизни [3, 4, 9, 10]. При этом у ребенка могут полностью отсутствовать признаки заболевания. Выявление МВ на доклиническом этапе является основной целью программы неонатального скрининга, поскольку позволяет после комплексной оценки состояния ребенка, назначить адекватную базисную терапию, предотвратить или отсрочить, таким образом, развитие осложнений.

Для оценки эффективности неонатального скрининга проведено множество исследований. Их результаты свидетельствуют о том, что неонатальный скрининг на муковисцидоз положительно влияет на выживаемость больных [11, 12], позволяет предупредить развитие тяжелых осложнений [13, 14], улучшает показатели физического развития [15–20], способствует улучшению функции легких [14, 16, 20–22], снижает потребность в госпитализации [14, 16], а также способствует сокращению числа больных в популяции. Кроме того, скрининг новорожденных является одним из тех редких вмешательств, осуществляемых органами здравоохранения, которые выгодны не только пациентам, но и с экономических позиций обществу в целом [23, 24].

В России также проводилась оценка эффективности неонатального скрининга на МВ. Так, в 2012 г. Кусова З.А. в своем исследовании, проведенном на базе Медико-генетического научного центра (МГНЦ), показала на груп-

Рисунок 2. Классы мутаций гена CFTR



пе московских пациентов с МВ раннего возраста, что клиническое состояние больных, выявленных в первые месяцы жизни по программе неонатального скрининга, при сравнении с детьми, диагностированными в более старшем возрасте, лучше по показателям физического развития, состоянию бронхолегочной системы, микробиологическому статусу, числу обострений кишечного и респираторного синдромов и тяжести течения заболевания [20].

Целью нашего исследования явилась сравнительная оценка клинического статуса и анализ ряда показателей в 4 возрастных группах пациентов с МВ (6; 7; 8; 9 лет), диагноз которым был установлен до начала неонатального скрининга на МВ в Московском регионе и в аналогичных возрастных группах с момента начала неонатального скрининга.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами были проанализированы данные регистров 2012 (дети 6–9 лет, диагностированные до начала скрининга) и 2015 гг. (дети 6–9 лет после начала скрининга) пациентов с МВ, проживающих в Московском регионе, находившихся под наблюдением сотрудников научно-клинического отдела (НКО) муковисцидоза МГНЦ.

Сотрудниками НКО муковисцидоза МГНЦ под руководством профессора Н.И. Капранова впервые в РФ внедрено активное диспансерное наблюдение больных МВ, а также отработана схема ведения новорожденных, выявленных по программе неонатального скрининга. Независимо от наличия жалоб, комплексная оценка состояния пациентов осуществляется специалистами центра муковисцидоза не реже одного раза в квартал после 1 года жизни, в 2–3 раза чаще на первом году. Все новорожденные с установленным диагнозом наблюдаются и обследуются исключительно в амбулаторных условиях, госпитализация проводится только по жизненным показаниям.

Все изученные нами пациенты были условно разделены на 2 группы: 1-я – пациенты, диагноз которым был установлен до начала программы скрининга, – 45 человек; 2-я – пациенты, диагностированные по неонатальному скринингу, – 86 человек. Каждая группа включала 4 возрастные подгруппы: 6; 7; 8 и 9 лет (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Возраст	I (до скрининга)		II (после скрининга)	
	девочки	мальчики	девочки	мальчики
6 лет	4 (66,67%)	2 (33,33%)	8 (27,59%)	21 (72,41%)
7 лет	8 (61,54%)	5 (38,46%)	15 (68,18%)	7 (31,82%)
8 лет	7 (53,85%)	6 (46,15%)	14 (56,00%)	11 (44,00%)
9 лет	6 (46,15%)	7 (53,85%)	7 (70,00%)	3 (30,00%)
Всего	25 (55,56%)	20 (44,44%)	44 (51,16%)	42 (48,84%)
	45		86	

В исследуемых группах проводился анализ и сравнение следующих показателей национального регистра: пол, возраст установки диагноза, генотип, число пациентов с нормальным уровнем панкреатической эластазы 1 (>200 мкг/г), наличие стафилококковой и синегнойной инфекции в посевах из верхних дыхательных путей, диабета, поражения печени, легочного кровотечения, остеопороза, полипоза верхних дыхательных путей, амилоидоза, показателей функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ, ОФВ₁), показателей нутритивного статуса (рост, вес, ИМТ в системе перцентилей), а также объем проводимой терапии (заместительная ферментная терапия, муколитическая, антибактериальная, противовоспалительная терапия). Формат регистра соответствовал Европейскому регистру больных МВ.

Две группы больных сравнивались между собой по указанным выше показателям в возрастном диапазоне с 6 до 9 лет включительно.

Обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA. В качестве мер для описания исходной выборки использовались критерии среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), в то время как интерпретация полученных результатов (не имеющих нормального распределения) проводилась с использованием медианы (Me), а также нижнего и верхнего квартилей: Q_1 (25%) и Q_3 (75%). В целях сопоставления полученных выборок по количественному признаку использовался U-критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые группы существенно различались по количеству пациентов. Так, в 1-й группе (до скрининга) насчитывалось всего 45 человек, тогда как в 2-й (скрининг) – уже 86 детей. Это говорит о том, что за определенный интервал времени, благодаря скринингу новорожденных на МВ, было выявлено почти в два раза больше пациентов, чем за аналогичный период до начала программы скрининга. Группы 1 и 2 не различались между собой по полу, в каждой группе было примерно равное количество мальчиков и девочек (табл. 1).

При сравнительной оценке возраста установки диагноза получено достоверное различие между I и II группами. Средний возраст установления диагноза в группе I составил 2,29 ($\pm 2,29$) года, а медиана – 1,17 (0,5–4,08) года, в группе II средний возраст установления диагноза – 0,66 ($\pm 1,13$) года ($p = 0,0000$), медиана – 0,19 (0,11–0,48) года ($p = 0,0000$) (табл. 2). До начала скрининга диагноз в основном устанавливался по клиническим проявлениям, поэтому в группе I преобладали пациенты с «тяжелыми» мутациями. Гомозиготное носительство наиболее часто встречающейся «тяжелой» мутации второго класса – F508del в этой группе составило 44,4% (20 больных из 45), аллельная частота F508del – 62,25%. В группе II (после скрининга) генотип F508del/F508del встречался у 24,4 % больных (21 из 86), а аллельная частота F508del составила 40,7%.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов групп I и II в возрастном диапазоне с 6 до 9 лет

Группы (n)	I (до скрининга) (45)	II (после скрининга) (86)	P
Возраст установки диагноза, годы Ме (Q25-Q75)	1,17 (0,50–4,08)	0,19 (0,11–0,48)	0,0000
Панкреатическая эластаза > 200 мкг/г, чел. *	4 (8,89%)	19 (22,09%)	
Хроническая стафилококковая инфекция, чел.	38 (84,44%)	69 (80,23%)	0,5252
Хроническая синегнойная инфекция, чел.	17 (37,78%)	11 (12,79%)	0,0026
Интерmittирующая синегнойная инфекция, чел.	6 (13,33%)	12 (13,95%)	0,6662
Диабет, чел.	1 (2,22%)	-	0,1797
Поражение печени, чел.	3 (6,67%)	7 (8,14%)	0,6954
Полипоз верхних дыхательных путей, чел.	12 (26,67%)	15 (17,44%)	0,2579
ФЖЕЛ, % Ме (Q1-Q3)	86,00 (74,00–98,00)	88,00 (79,00–100,00)	0,4311
ОФВ ₁ , % Ме (Q1-Q3)	87,00 (65,00–93,00)	89,00 (78,00–108,00)	0,2667
Рост, перцентиль Ме (Q1-Q3)	49,75 (17,80–74,00)	52,80(30,70–79,10)	0,2377
Вес, перцентиль Ме (Q1-Q3)	24,00 (20,00–29,00)	23,50 (20,95–25,85)	0,3952
ИМТ, перцентиль Ме (Q1-Q3)	43,15 (11,50–65,00)	37,30 (17,30–68,10)	0,6749

* Достоверность не рассчитывалась в связи с малочисленностью группы.

По показателям нутритивного статуса (масса, рост, ИМТ) между группами I и II в целом и между детьми из аналогичных возрастных подгрупп никаких различий установлено не было. Данный факт можно объяснить изначально большим количеством пациентов с «мягкими» мутациями и сохранной функцией поджелудочной железы во II группе. Панкреатическая эластаза 1 более 200 мкг/г кала (норма) была обнаружена у 4 (8,89%) детей в группе до скрининга и у 19 (22,09%) больных после скрининга (табл. 2).

Особое внимание было уделено изучению различий показателей функции внешнего дыхания (ФВД) как одной из важнейших характеристик течения заболевания и его прогноза у больных МВ. Пациенты, диагноз которым был установлен по программе скрининга, не отличались по показателям ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость

легких) и ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за первую секунду) от своих сверстников, выявленных по клинически симптомам. Средний показатель ФЖЕЛ в группе I составил 82,96 % (\pm 17,99), в группе II – 87,71% (\pm 19,47) ($p = 0,4311$), средний уровень ОФВ₁ в группе I – 77,95% (\pm 22,20), в группе II – 87,13 % (\pm 23,03) ($p = 0,2669$) (табл. 2). Дальнейшие исследования на однородных по классу мутаций группах могут внести коррективы в полученные результаты.

Хроническая инфекция нижних дыхательных путей (НДП) – ключевой признак у больных МВ [4]. Она является ведущим фактором, определяющим тяжесть клинического течения и прогноз заболевания. При изучении микрофлоры НДП в различных возрастных группах детей, больных МВ, исследователями различных стран установлено, что основными возбудителями инфекции легких у больных МВ являются *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *H. influenzae*. В первые годы жизни у больных МВ доминирует золотистый стафилококк, а затем основным возбудителем становится синегнойная палочка [8]. По результатам оценки и сравнения микробиологического статуса (наличие хронической колонизации верхних дыхательных путей золотистым стафилококком, хронической или интерmittирующей синегнойной инфекции) группа пациентов, диагностированных по программе скрининга (группа II), достоверно реже имела в посевах отделяемого из верхних дыхательных путей и мокроты хроническую инфекцию *Ps. aeruginosa* (37,78% инфицированных синегнойной палочкой в группе I против 14,10 % в группе II) ($p = 0,0026$) (табл. 2). Эти данные совпадают с полученными ранее у детей первых 3 лет жизни [20]. При анализе ситуации с хронической синегнойной инфекцией в возрастных подгруппах, зарегистрировано наиболее значимое различие в группах детей 9 лет. Так, частота хронического инфицирования синегнойной палочкой в группе II (после скрининга) составила 10% против 61,54% в группе I (до скрининга) ($p = 0,0208$). В этой же возрастной подгруппе пациенты, выявленные по программе скрининга, достоверно реже получали внутривенную антибактериальную терапию (10% в группе II против 76,92% в группе I) ($p = 0,0030$).

В общей группе больных, выявленных по программе скрининга новорожденных (группа II), отмечено статистически значимое уменьшение объема всей проводимой внутривенной ($p = 0,0000$) и ингаляционной антибактериальной терапии ($p = 0,0139$) и снижение по сравнению с группой I числа пациентов, принимающих бронхолитики ($p = 0,0322$) (табл. 3). Это можно объяснить, как снижением числа больных с синегнойной инфекцией, так и соответственно меньшим числом обострений хронического бронхолегочного процесса. В группе II пациентам реже назначались системные стероиды, что может указывать на меньшую тяжесть течения заболевания.

Нами не было получено никаких достоверных различий между пациентами групп I и II по частоте полипоза носа и поражения печени. В обеих группах больных практически не было отмечено случаев развития осложнений МВ (муковисцидоз-ассоциированного сахарного

Таблица 3. Объем терапии в исследуемых группах больных

Группы (n)	I (до скрининга) (45)	II (после скрининга) (86)	P
Ингаляции гипертонического раствора NaCl	17 (37,78%)	62 (72,09%)	0,0000
Ингаляционные антибиотики	26 (57,78%)	28 (32,56%)	0,0139
Внутривенные антибиотики	17 (37,78%)	5 (5,81%)	0,0000
Таблетированные антибиотики	40 (88,89%)	67 (77,91%)	0,2693
Бронхолитики	35 (77,78%)	47 (54,65%)	0,0322
Ингаляционные стероиды	2 (4,44%)	4 (4,65%)	0,8895
Системные стероиды *	4 (8,89%)	1 (1,16%)	-
Панкреатические ферменты	44 (97,78%)	71 (82,56%)	0,0546

диабета, легочного кровотечения, пневмоторакса, амилоидоза, остеопороза) (табл. 2), что вполне объясняется возрастом пациентов. Большинство из указанных осложнений развивается, как правило, у подростков и взрослых больных [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с 2006 г. в Московском регионе основной группой поиска/риска больных муковисцидозом являются новорожденные с повышенным уровнем ИРТ (дважды на первом месяце жизни). Неонатальный скрининг на сегодняшний день – важнейший и единственный метод выявления максимального числа больных МВ на раннем доклиническом этапе. Как показало наше исследование, скрининг позволяет выявить практически в 2 раза больше больных, чем диагностика по клиническим признакам за тот же промежуток времени. При этом установить заболевание можно и у носителей «мягких» мутаций, у которых МВ может протекать легче за счет сохранной функции поджелудочной железы, но при этом они будут нуждаться в комплексной терапии и профилактике развития осложнений. Методика наблюдения новорожденных, выявленных по программе скрининга, разработанная сотрудниками НКО муковисцидоза МГНЦ, продемонстрировала свою эффективность. Так, раннее выявление больных, амбулаторная система диспансерного наблюдения, регулярный контроль микробиологического статуса позволяют добиться в группе пациентов, выявленных по скринингу, снижения частоты хронического инфицирования синегнойной палочкой и, как следствие, потребности в антибактериальной терапии. Показатели ФВД и нутритивного статуса не продемонстрировали достоверных различий в группах, что может быть обусловлено генетической разнородностью групп больных и требует дальнейших исследований и наблюдений.



ЛИТЕРАТУРА

- Муковисцидоз. Монография. Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. М., 2014.
- Шерман В.Д., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Капранов Н.И., Амелина Е.Л. и др. Национальный консенсус. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия, раздел «диагностика муковисцидоза». *Педиатрия*, 2017, 2: 90-98.
- Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*, 2009, 8: 153-73.
- Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: «Компания Боргес», 2015 с.
- Sezer RG, Aydemir G, Akcan AB et al. Nanoduct sweat conductivity measurements in 2664 patients: relationship to age, arterial blood gas, serum electrolyte profiles and clinical diagnosis. *J Clin Med Res*, 2013 Feb, 5(1): 34-41.
- Langen AV, Dompeling E, Yntema JB et al. Clinical evaluation of the Nanoduct sweat test system in the diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. *Eur J Pediatr*, 2015 Aug, 174(8): 1025-34.
- Barben J, Ammann RA, Mettetal A, Schöni MH. Conductivity determined by a new sweat analyzer compared with chloride concentrations for the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr*, 2005, 146: 183-8.
- Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 год. Под ред. Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, А.В. Черняка, Н.Ю. Каширской. М.: ИД «Медпрактика-М», 2016, 72 с.
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB et al. Cystic fibrosis foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*, 2008, 153(2): S4-S14.
- European cystic fibrosis society standards of care working group. Best practice guidelines. В редакции Alan R Smith и Scott Bell (<http://www.ecfs.eu/ecfs-standards-care/introduction>), 2014.
- Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, et al. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr*, 2006, 149: 362-366.
- Dankert-Roelse JE, Mérelle ME. Newborn screening for CF: published evidence from Europe. *J Pediatrics*, 2005, 147(3Suppl): S15-20.
- Koscik RL, Lai HJ, Laxova A, et al. Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. *J Pediatr*, 2005, 147: S51-6.
- Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics*, 2005, 147(3 suppl): S37-S41.
- Farrell PM, Lai HJ, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, et al. Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: Enough is enough! *Journal of Pediatrics*, 2005, 147(3 suppl): S50-S6.
- Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connert G, Mehta A, et al. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics*, 2007, 119(1): 19-28.
- Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *Journal of Pediatrics*, 2005, 147(3 suppl): S42-S6.
- Wang SS, Fitzsimmons SC, O'Leary LA, Rock MJ, Gwinn ML, Khoury MJ. Early diagnosis of cystic fibrosis in the newborn period and risk of *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in the first 10 years of life: A registry-based longitudinal study. *Pediatrics*, 2001, 107(2): 274-9.
- Siret D, Bretaudeau G, Branger B, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol*, 2003, 35: 342-9.
- Кусова З.А. Эффективность программы массового обследования новорожденных на муковисцидоз. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 23 с.
- Mérelle ME, Schouten JP, Gerritsen J, Dankert-Roelse JE. Influence of neonatal screening and centralized treatment on long-term clinical outcome and survival of CF patients. *Eur Respir J*, 2001, 18: 306-15.
- Lai HJ, Cheng Y, Cho H, Kosorok MR, Farrell PM. Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*, 2004, 159: 537-46.
- Carroll A.E, Downs SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics*, 2006 May, 117(5 Pt 2): S287-95.
- Grosse SD, Thompson JD, Ding Y, Glass M. The Use of Economic Evaluation to Inform Newborn Screening Policy Decisions: The Washington State Experience. *Milbank Q*, 2016, 94: 366-91.
- Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Bone Mineralisation Working Group. Bone mineralization in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis. 2007.
- Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabédian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, Elkin SL et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2011, 10(suppl 2): S16-S23.
- Красовский С.А. Остеопороз у взрослых больных муковисцидозом. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2012
- Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2013, 12: 318-331