

Характеристика муковисцидоза в южных регионах России

Е.И. Кондратьева^{1✉}, elenafpk@mail.ru, С.В. Тришина², А.В. Юрьева², Н.В. Комлев², В.А. Танага², В.А. Терентьев², А.Ю. Воронкова¹, Е.Л. Амелина³, А.В. Черняк³, С.А. Красовский^{1,3}, В.Ю. Брисин⁴, М.М. Хачиян⁴, Э.В. Водовозова⁵, Е.А. Енина^{5,6}, Л.Н. Леденева⁵, Е.Т. Ягубянц⁷, М.М. Чепурная⁷

¹ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

² Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

³ Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

⁴ Детская краевая клиническая больница; 350063, Россия, Краснодар, Площадь Победы, д. 1

⁵ Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

⁶ Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

⁷ Областная детская клиническая больница; 344015, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, д. 14

Резюме

Введение. Муковисцидоз (МВ) – наследственное заболевание с генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом. Расширение диапазона знаний об особенностях течения заболевания в разных регионах важно для достижения цели по улучшению качества и продолжительности жизни.

Цель. Проанализировать особенности течения МВ в субъектах Южного федерального округа, Ставропольского края.

Материалы и методы. Использовались данные Национального регистра больных МВ РФ 2016 г.

Результаты. Имеются клинико-генетические особенности между областями ЮФО и Ставропольским краем СКФО и в целом с РФ. Анализ данных показал различия показателей: доля пациентов в возрасте ≥ 18 – самая низкая в Республике Крым (14,9%), в Ростовской области самый низкий показатель среднего возраста пациентов ($9,0 \pm 6,3$) и самый низкий возраст постановки диагноза – $2,2 \pm 3,1$ года. Поздние сроки установления диагноза были выявлены в Ставропольском крае ($4,0 \pm 8,0$ года), но здесь имеется один из самых высоких показателей среднего возраста больных МВ ($14,1 \pm 11,5$), удельный вес взрослых пациентов (23,3%) и самая низкая аллельная частота *F508del*, что определяется высоким числом пациентов с «мягким» генотипом. Имеется высокая доля пациентов с неопределенным генотипом. Низкая доля двух выявленных генетических вариантов гена *CFTR* регистрируется у пациентов Республики Крым. Выявлена низкая частота *Burkholderia cepacia complex* и *Achromobacter spp.*, а в Ростовской области выявлена высокая инфицированность микобактериями. ОФВ₁ у детей и взрослых был ниже в Ростовской области и Ставропольском крае. Во всех регионах имеется несоответствие высева флоры и терапии азитромицином и тяжести генотипа с применением панкреатических ферментов.

Выводы. Проведен анализ данных регистра, позволяющий обосновать необходимость изучения региональных особенностей течения МВ с целью дифференцированного планирования мероприятий по улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с МВ.

Ключевые слова: муковисцидоз, регистр, региональные особенности, генетика, инфекция, функция легких, терапия

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Тришина С.В., Юрьева А.В., Комлев Н.В., Танага В.А., Терентьев В.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Черняк А.В., Красовский С.А., Брисин В.Ю., Хачиян М.М., Водовозова Э.В., Енина Е.А., Леденева Л.Н., Ягубянц Е.Т., Чепурная М.М. Характеристика муковисцидоза в южных регионах России. *Медицинский совет.* 2022;16(4):108–119. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-108-119>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Characteristics of mukoviscidosis in the southern regions of Russia

Elena I. Kondratieva^{1✉}, elenafpk@mail.ru, Svetlana V. Trishina², Alla V. Yurieva², Nikolay V. Komlev², Valeria A. Tanaga², Vyacheslav A. Terentiev², Anna Yu. Voronkova¹, Elena L. Amelina³, Alexander V. Chernyak³, Stanislav A. Krasovskiy³, Victor Yu. Brisin⁴, Magda M. Khachiyani⁴, Ella V. Vodovozova⁵, Elena A. Enina^{5,6}, Larisa N. Ledeneva⁵, Elena T. Yagubyan⁷, Maria M. Chepurnaya⁷

¹ Research Centre for Medical Genetics named after academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

² Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia

³ Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

⁴ Children's Regional Clinical Hospital; 1, Victory Square, Krasnodar, 350063, Russia

⁵ Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia

⁶ Regional Children Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia

⁷ Regional Children's Clinical Hospital; 14, 339th Rifle Division St., Rostov-on-Don, 344015, Russia

Abstract

Introduction. Cystic fibrosis (CF) is a hereditary disease with genetic heterogeneity and clinical polymorphism. Expanding the range of knowledge about the characteristics of the course of the disease in different regions is important to achieve the goal of improving the quality and life expectancy.

Purpose. Comparative analysis of the features of the course of CF in the subjects of the Southern Federal District, Stavropol Territory.

Methods. Data from the National Register of Patients of the RF MV 2016 were used.

Results: there are clinical and genetic features between the regions of the Southern Federal District and the Stavropol Territory of the North Caucasus Federal District and in general with the Russian Federation. Analysis of the data showed differences in indicators: the proportion of patients aged ≥ 18 is the lowest in the Republic of Crimea (14.9%), in the Rostov region the lowest average age of patients (9.0 ± 6.3), and the lowest age of diagnosis 2.2 ± 3.1 years. Late terms of diagnosis were revealed in the Stavropol Territory (4.0 ± 8.0 years), but here there is one of the highest average age of CF patients (14.1 ± 11.5), the proportion of adult patients (23.3%) and the lowest allelic frequency of *F508del*, which is determined by the high number of patients with a "soft" genotype. There is a high proportion of patients with an undetermined genotype. A low proportion of two identified genetic variants of the *CFTR* gene is registered in patients of the Republic of Crimea. A low frequency of Burkholderia cepacia complex and Achromobacter spp was revealed, and a high infection with non-tuberculous mycobacteria was revealed in the Rostov region. FEV1 in children and adults was lower in Rostov Region and Stavropol Territory. In all regions, there is a discrepancy between the seeding of flora and azithromycin therapy and the severity of the genotype with the use of pancreatic enzymes.

Conclusions. Analysis of the data of the registry, which allows substantiating the need to study the regional characteristics of the course of CF in order to differentiate the planning of measures to improve the quality of medical care for patients with CF.

Keywords: cystic fibrosis, register, regional features, genetics, infection, life span, therapy

For citation: Kondratieva E.I., Trishina S.V., Yurieva A.V., Komlev N.V., Tanaga V.A., Terentiev V.A., Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Chernyak A.V., Krasovskiy S.A., Brisin V.Yu., Khachiyan M.M., Vodovozova E.V., Enina E.A., Ledeneva L.N., Yagubyants E.T., Chepurnaya M.M. Characteristics of mukoviscidosis in the southern regions of Russia. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(4):108–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-108-119>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) – аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желез, а также всех жизненно важных органов и систем [1–6]. За последние десятилетия значительно увеличилось общее число больных, достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении данного заболевания – возросла выживаемость детей и доля взрослых пациентов, улучшилось качество их жизни [7–13]. В России с 2011 г. ежегодно формируется регистр больных МВ с единым форматом представления данных. Такая форма базы данных позволяет проводить мониторинг и контроль над течением заболевания, а также оценивать основные демографические, генетические, функциональные, микробиологические и клинические характеристики больных МВ. Данные Национального регистра дают возможность оценить влияние различных факторов на состояние больных, сравнивать организацию медицинской помощи и противоэпидемиологических мероприятий в регионах [14–16].

В Национальный регистр больных МВ включены данные 81 региона – субъектов Российской Федерации (РФ), Москвы и Московской области и Санкт-Петербурга. Представленные демографические и данные о состоянии здоровья больных МВ из разных регионов являются неоднородными [17, 18].

Имеется первый опыт анализа здоровья пациентов Краснодарского края в сравнении с Московским регио-

ном и Красноярским краем [19]. Сравнительная характеристика здоровья пациентов с МВ, проживающих в территориально близких регионах юга РФ, не проводилась.

В связи с этим было решено провести сравнительную характеристику демографических данных и здоровья пациентов с МВ в трех субъектах Южного федерального округа (Краснодарский край, Ростовская область, Республика Крым) и граничащего с ним с юга одного из субъектов Северо-Кавказского федерального округа (Ставропольский край) [20, 21] для выявления региональных особенностей течения МВ.

Цель исследования – провести сравнительный анализ демографических, генетических особенностей МВ на юге РФ и характеристику здоровья пациентов с МВ для обоснования и дифференцированного планирования мероприятий по улучшению медицинской помощи с целью повышения качества и продолжительности жизни больных МВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе проведен сравнительный анализ данных больных с МВ ($n = 294$), которые наблюдались в южных регионах России: Краснодарский край, Ростовская область, Республика Крым (Южный федеральный округ, $n = 221$) и Ставропольский край (Северо-Кавказский федеральный округ, $n = 73$). Сравнение проводилось по данным Национального регистра МВ 2016 г. [15]. При этом формат регистра соответствовал Европейскому регистру больных МВ [22, 23]. Пациенты

Краснодарского края наблюдались на базе двух стационаров: ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗКК и ГБУЗ НИИ «Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» МЗКК; пациенты Ростовской области – в ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», пациенты Республики Крым – в ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница», пациенты Ставропольского края – в ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница».

На 31.12.2016 г. с подтвержденным диагнозом «МВ», установленным на основании клинической картины и данных положительной потовой пробы и/или генетического исследования, на диспансерном наблюдении находились: в Краснодарском крае – 87 больных (43 мужского и 44 женского пола), в Ростовской области – 87 пациентов (38 мужского и 49 женского пола), в Республике Крым – 47 пациентов (24 мужского и 23 женского пола), в Ставропольском крае – 73 пациента (40 мужского и 43 женского пола). Достоверно значимых отличий по полу в сравниваемых группах не было.

При анализе анамнестических данных оценивали: срок установления диагноза, хлориды пота при проведении потового теста, микробный пейзаж, функцию легких, осложнения течения МВ.

Состояние функции легких анализировали по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). Исследования проводили в соответствии с критериями ERS/ATS в группе детей, способных сделать дыхательный маневр при проведении спирометрии [24–26].

Микробиологические исследования флоры дыхательных путей проводились в региональных бактериологических лабораториях. Хронический высеив диагностировали согласно рекомендациям [27, 28]. Генетические исследования гена *CFTR* проводили путем определения аллельной частоты всех обнаруженных мутаций, идентификации степени «тяжести» генотипа (для «тяжелого» обязательно было наличие мутации I–III класса, для «мягкого» – хотя бы одной мутации IV–V класса) [29–32]. Генетическое обследование больных проводилось в сертифицированных лабораториях: в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Кубанской межрегиональной медико-генетической консультации, Медико-генетическом центре «Геномед» (Ставрополь, Ростов-на-Дону).

Объем терапии анализировался на основании данных, представленных в Национальном регистре больных МВ 2016 г.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (SD), медианы (Me) (нижний квартиль; верхний квартиль). Количество пациентов (n) использовалось для категориальных переменных. Категориальные переменные сравнивались с использованием точного критерия Фишера, непрерывные переменные – с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным регистра МВ 2016 г., в Южном федеральном округе 271 больной МВ, из них взрослых – 57 (21,03%), в Северо-Кавказском федеральном округе – 150 больных МВ, из них взрослых – 22 (14,66%). В изучаемых регионах данная тенденция сохранялась. Взрослые пациенты с МВ составили: в Краснодарском крае – 26,4%, в Ставропольском крае – 23,3%, в Республике Крым – 14,9%, в Ростовской области число взрослых пациентов с МВ было минимальным – 8% (табл. 1).

Относительно большее число взрослых пациентов с МВ в Краснодарском и Ставропольском краях можно объяснить более чем 25-летним опытом работы специалистов, прошедших обучение в ведущих европейских центрах, доступностью к проведению диагностических мероприятий, а также использованием современных лекарственных средств для лечения МВ уже с середины 90-х гг. прошлого столетия, что позволило своевременно внедрить динамическое наблюдение пациентов с данной патологией. Эти данные сопоставимы с общими показателями по РФ.

Частота МВ на 100 тыс. населения в Ставропольском крае и Республике Крым не имела различий (2,603 и 2,458), несколько меньше частота МВ в Ростовской области (2,056) и самая низкая – в Краснодарском крае (1,562). Доля пациентов с МВ в Краснодарском крае и Ростовской области была одинакова и составляла по 32,1%, максимальная доля пациентов с МВ в федеральном округе была в Ставропольском крае (48,67%), а минимальная – в Республике Крым (17,34%). Выбор для анализа данных регионов с высокой долей встречаемо-

● **Таблица 1.** Демографические данные по южным регионам РФ на 2016 г.

● **Table 1.** Demographic data on the southern regions of the Russian Federation as of 2016

Регион	Население, n	Общее количество больных МВ, n	Взрослые		Частота 1/100 тыс.	Доля в федеральном округе, %	Доля в общем регистре, %
			n	%			
Краснодарский край	5570945	87	3	26,4	1,562	32,1	2,85
Ставропольский край	2804383	73	7	23,3	2,603	48,67	2,39
Республика Крым	1912168	47	7	14,9	2,458	17,34	1,54
Ростовская область	4231355	87	7	8,0	2,056	32,1	2,85
Данные регистра по регионам РФ	112792127	3049	62	20,9 (22,0)	2,429 (2,325)	-	100

сти в федеральном округе позволяет выявлять демографические особенности и закономерности МВ.

Повсеместно наблюдается устойчивая тенденция роста числа пациентов с МВ, в т. ч. в субъектах РФ. Рассмотрев динамику численности больных МВ по регионам России, участвующих в регистре за период с 2011 по 2016 г., можно констатировать, что численность пациентов с МВ возросла с 2 916 до 3 049 человек (+133). Из изучаемых регионов в регистре представлены только данные по Краснодарскому краю. Так, количество пациентов увеличилось с 72 (взрослых – 16) в 2011 г. до 87 (взрослых – 23) в 2016 г.

При анализе демографических данных важно учитывать организацию помощи больным МВ и своевременность диагностики заболевания как факторы, влияющие на продолжительность жизни. Из *табл. 2* видно, что средний возраст пациентов (общая группа детей и взрослых) в Краснодарском крае (группа 1) составил $11,3 \pm 8,4$ года, в Ставропольском крае (группа 2) – $14,1 \pm 11,5$ года, в Республике Крым (группа 3) – $10,5 \pm 8,0$ года, в Ростовской области (группа 4) – $9,0 \pm 6,3$ года. Установлено, что средний возраст больных МВ в Ростовской области достоверно меньше, чем в Краснодарском и Ставропольском краях ($p_{1,4} = 0,041$ и $p_{2,4} = 0,001$ соответственно). Средний возраст детей, страдающих МВ в Краснодарском крае, ниже, чем в Ставропольском крае, но различия не являются статистически достоверными ($p_{1,2} = 0,071$). Таким образом, в южных регионах России наиболее благоприятный прогноз для увеличения продолжительности жизни больных МВ выявлен в Ставропольском и Краснодарском краях. В Ростовской области необходим детальный анализ показателей, отражающих факторы, влияющие на продолжительность жизни, поскольку в этом регионе высокая доля пациентов в федеральном округе (32,1%), самый низкий показатель среднего возраста пациентов ($9,0 \pm 6,3$). Средний возраст пациентов в Краснодарском и Ставропольском краях был сопоставим со средним возрастом пациентов в РФ – $12,2 \pm 9,5$ года.

Доля пациентов в возрасте ≥ 18 лет сопоставима с данными Регистра по РФ (24,3%) в Ставропольском крае (23,3%) и незначительно выше в Краснодарском крае (27,2%), более низкий показатель в Республике Крым – 14,9%. Самая низкая доля пациентов старше 18 лет в Ростовской области (8,0%), что достоверно ниже в сравнении с Краснодарским и Ставропольским краями ($p_{1,4} = 0,001$; $p_{2,4} = 0,001$).

При анализе данных диагностики МВ установлено, что средний срок установления диагноза «МВ» в Краснодарском крае (группа 1) составил $2,3 \pm 4,2$ года, в Ставропольском крае (группа 2) – $4,0 \pm 8,0$ года, в Республике Крым (группа 3) – $3,2 \pm 5,2$ года, в Ростовской области (группа 4) – $2,2 \pm 3,1$ года. Статистически достоверных различий по сроку установления диагноза между 4 регионами между собой и РФ ($3,1 \pm 5,8$) не зарегистрировано.

При сравнительном анализе доли пациентов, выявленной по неонатальному скринингу для ранней диагностики МВ, установлено, что в Ростовской области 50,6% больным МВ диагноз был установлен по скринингу,

в Краснодарском крае – 45,6% пациентам, что достоверно выше, чем в Ставропольском крае и Республике Крым. В Ставропольском крае и Республике Крым доля пациентов с установленным диагнозом по неонатальному скринингу составила 27,4 и 27,7% соответственно.

При сравнительном анализе охвата неонатальным скринингом и своевременности диагностики установлено, что в Ростовской области охват неонатальным скринингом составлял 50,6% больных МВ, в Краснодарском крае – 48,26% пациентов, что достоверно выше, чем в Ставропольском крае и Республике Крым. В Ставропольском крае и Республике Крым охват неонатальным скринингом составил 27 и 27,7% соответственно. Таким образом, среди южных регионов России самый высокий охват неонатальным скринингом на МВ в Ростовской области и Краснодарском крае.

Однако количество позитивных результатов при проведении неонатального скрининга на МВ в Ростовской области – 75%, в то время как в Республике Крым – 100%, в Краснодарском крае – 90,5%, в Ставропольском крае – 90,0%. Достоверных различий по количеству больных, полу, статусу и наличию мекониевого илеуса между группами пациентов представленных регионов выявлено не было.

Охват генетическим обследованием пациентов с МВ был ниже в Ставропольском крае. Доля двух выявленных генетических вариантов гена *CFTR* была самой низкой в Республике Крым (48,8%). Сопоставимой с данными РФ (73,4%) доля двух выявленных генетических вариантов гена *CFTR* была в Краснодарском крае (71,4%) и Ставропольском крае (72,1%). Доля пациентов с выявленным одним генетическим вариантом была наибольшей в Республике Крым (46,5%), что более чем в 2 раза больше, чем в Краснодарском и Ставропольском краях (17,9 и 23,0% соответственно) и РФ в целом (20,8%).

Аллельная частота генетического варианта *F508del* и количество пациентов с генотипом *F508del/F508del* были также самыми низкими в Республике Крым и Ставропольском крае. При этом число пациентов с генотипом *F508del/неF508del* в этих регионах было выше, чем в Краснодарском крае, что, вероятно, связано с национальным составом данных регионов. Количество пациентов с неопределенным генотипом при проведении ДНК-диагностики было самым высоким в Республике Крым (51,2%) и Ростовской области (43%) (*табл. 3*).

Микробиологический статус пациентов с МВ изучаемых регионов показал, что *Staphylococcus aureus* достоверно реже диагностировался у пациентов в Краснодарском крае (*табл. 4*), а хроническое инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* реже отмечалось в Республике Крым и Ставропольском крае. В Ставропольском крае реже выявлялся интермиттирующий высев *Pseudomonas aeruginosa*. *Burkholderia cepacia complex* встречалась в единичных случаях, в Республике Крым не обнаружена, как и *Achromobacter spp.*, в отличие от данных по РФ. В Ростовской области выявлена высокая инфицированность пациентов с МВ нетуберкулезными микобактериями.

Результаты исследования свидетельствуют, что инфицирование пациентов НПГОФ в Ростовской области

● **Таблица 2.** Основные показатели, отражающие течение заболевания, у пациентов с муковисцидозом четырех южных регионов России

● **Table 2.** Key indicators showing the disease course in patients with cystic fibrosis in four southern regions of Russia

Показатель	Краснодарский край, (1)	Ставропольский край, (2)	Республика Крым, (3)	Ростовская область, (4)	Все регионы РФ, 2016	Достоверность, р
Общее число, n, М/Ж	92 45/47	73 40/33	47 24/23	87 38/49	3049	$p_{1,2} = 0,518$ $p_{1,3} = 0,838$ $p_{1,4} = 0,546$ $p_{2,3} = 0,732$ $p_{2,4} = 0,227$ $p_{3,4} = 0,482$
Статус больных						
живы, n умерли, n	90 2	72 1	47 0	86 1	2996 53	$p_{1,2} = 0,518$ $p_{1,3} = 0,838$ $p_{1,4} = 0,546$ $p_{2,3} = 0,732$ $p_{2,4} = 0,227$ $p_{3,4} = 0,482$
Возраст, годы						
М ± SD Me (IQR)	11,3 ± 8,4 10,0 (15,1)	14,1 ± 11,5 12,1 (11,7)	10,5 ± 8,0 8,3 (9,7)	9,0 ± 6,3 8,2 (7,4)	12,2 ± 9,5 9,7 (12,9)	$p_{1,2} = 0,071$ $p_{1,3} = 0,620$ $p_{1,4} = 0,041^*$ $p_{2,3} = 0,070$ $p_{2,4} = 0,001^*$ $p_{3,4} = 0,220$
Доля пациентов в возрасте ≥ 18 лет, n (%)	25 (27,2)	17 (23,3)	7 (14,9)	7 (8,0)	741 (24,3)	$p_{1,2} = 0,618$ $p_{1,3} = 0,058$ $p_{1,4} = 0,001^*$ $p_{2,3} = 0,052$ $p_{2,4} = 0,001^*$ $p_{3,4} = 0,684$
Возраст установления диагноза, годы						
М ± SD Me (IQR)	2,3 ± 4,2 0,4 (2,3)	4,0 ± 8,0 0,4 (3,8)	3,2 ± 5,2 1,0 (2,6)	2,2 ± 3,1 0,8 (2,6)	3,1 ± 5,8 0,5 (3,1)	$p_{1,2} = 0,082$ $p_{1,3} = 0,300$ $p_{1,4} = 0,887$ $p_{2,3} = 0,560$ $p_{2,4} = 0,061$ $p_{3,4} = 0,203$
Мекониевый илеус						
Всего, количество, n (%)	11 (12,0)	1 (1,4)	5 (10,6)	7 (8,0)	7,7	$p_{1,2} = 0,261$ $p_{1,3} = 0,919$ $p_{1,4} = 0,652$ $p_{2,3} = 0,400$ $p_{2,4} = 0,488$ $p_{3,4} = 0,791$
оперирован, n (%)	11 (12,0)	1 (1,4)	5 (10,6)	7 (8,0)	6,6	–
не оперирован, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0	–
Неонатальный скрининг						
Всего, количество, n (%)	42 (45,6)	20 (27,4)	13 (27,7)	44 (50,6)	44,7	$p_{1,2} = 0,044^*$ $p_{1,3} = 0,055$ $p_{1,4} = 0,457$ $p_{2,3} = 0,921$ $p_{2,4} = 0,009^*$ $p_{3,4} = 0,014^*$
из них позитивно, n (%)	38 (90,5)	18 (90,0)	13 (100)	33 (75,0)	73,0	–

Примечание: применялся р – критерий Манна – Уитни. *р – для общей группы пациентов, включая взрослых.

● **Таблица 3.** Генетическое обследование пациентов с муковисцидозом изучаемых регионов
 ● **Table 3.** Genetic screening test for patients with cystic fibrosis in the study regions

Показатель	Краснодарский край (1)	Ставропольский край (2)	Республика Крым (3)	Ростовская область (4)	Регистр РФ, 2016, %	Достоверность, p
Генетическое исследование, охват, количество, n (%)	84 (91,3)	61 (83,6)	43 (91,5)	79 (90,8)	90,4	$p_{1,2} = 0,518$ $p_{1,3} = 0,987$ $p_{1,4} = 0,955$ $p_{2,3} = 0,463$ $p_{2,5} = 0,431$ $p_{3,4} = 0,949$
Доля выявленных генетических вариантов гена CFTR						
Два выявленных генетических варианта, n (%)	60 (71,4)	44 (72,1)	21 (48,8)	45 (57,0)	73,4	$p_{1,2} = 0,816$ $p_{1,3} = 0,090$ $p_{1,4} = 0,261$ $p_{2,3} = 0,056$ $p_{2,5} = 0,175$ $p_{3,4} = 0,390$
Один выявленный генетический вариант, n (%)	15 (17,9)	14 (23,0)	20 (46,5)	33 (41,8)	20,8	-
Оба генетических варианта не выявлены, n (%)	9 (10,7)	3 (4,9)	2 (4,7)	1 (1,2)	5,8	-
<i>F508de/F508del</i> , n (%)	39 (46,2)	12 (19,7)	6 (13,9)	21 (26,6)	28,3	$p_{1,2} = 0,019$ $p_{1,3} = 0,014$
<i>F508del/неF508del</i> , n (%)	27 (32,1)	34 (55,7)	27 (62,8)	47 (59,5)	47,2	-
<i>HeF508del/неF508del</i> , n (%)	18 (21,4)	15 (24,6)	10 (23,3)	11 (13,9)	24,5	-
<i>F508del</i> , аллельная частота, %	105 (62,5)	58 (47,5)	39 (45,3)	89 (56,3)	52,06	$p_{1,2} = 0,029$ $p_{1,3} = 0,025$ $p_{1,4} = 0,336$
Мягкий генотип, n (%)	6 (7,1)	8 (13,1)	4 (9,3)	5 (6,3)	-	$p_{1,2} = 0,459$ $p_{1,3} = 0,526$ $p_{1,4} = 0,902$ $p_{2,3} = 0,961$ $p_{2,4} = 0,568$ $p_{3,4} = 0,610$
Тяжелый генотип, n (%)	56 (66,7)	36 (59,0)	17 (39,5)	40 (50,6)	-	-
Генотип не определен, n (%)	22 (26,2)	17 (27,9)	22 (51,2)	34 (43,0)	-	-

и Ставропольском крае достоверно выше, чем в Краснодарском крае и Республике Крым. В двух последних регионах этот показатель эквивалентен общероссийскому.

Основным показателем здоровья пациентов с МВ является респираторная функция по данным спирометрии (табл. 5). Результаты показали, что самый высокий охват данным исследованием среди детей от 6 до 18 лет был в Ростовской области (100%) и Ставропольском крае (87%). Показатели ОФВ₁ у детей был и ниже в этих же регионах, возможно, за счет полноты охвата исследованием. Среди взрослых пациентов низкая функция по ОФВ₁ отмечалась также в Ростовской области и Ставропольском крае, но без статистически значимой разницы. В общей группе пациентов старше 6 лет низкие показатели также были в Ростовской области по обоим изучаемым показателям.

Сравнительная характеристика получаемой терапии в изучаемых регионах показала, что в Краснодарском и Ставропольском краях гипертонический раствор натрия

хлорида для ингаляций использовался значительно реже, чем в Республике Крым (в 3 раза) и Ростовской области (в 4 раза). В Краснодарском и Ставропольском краях достоверно чаще, чем в других регионах и РФ, применяли ингаляционные антибактериальные препараты (76,1 и 82,4% соответственно). Антибактериальные препараты ингаляционные и для внутривенного введения достоверно реже назначались в Республике Крым (42,6 и 53,2%), что сопоставимо с данными по РФ. Следует отметить, что в Республике Крым реже встречалась синегнойная инфекция. Возможно, это определяло и достоверно низкое число пациентов, получавших бронходилататоры в Республике Крым (42,6%). В этом же регионе гипертонический раствор хлорида натрия использовали в терапии 66,0% пациентов. В Ставропольском крае антибиотики пероральные назначались значительно реже (44,1%). Азитромицин в субингибирующей дозе реже назначался в Краснодарском крае (40,9%) по сравнению с Ростовской областью (58,6%). Во всех изучаемых регионах этот вид терапии применялся чаще, чем в РФ.

● **Таблица 4.** Микробиологический статус больных муковисцидозом изучаемых регионов, n (%)
 ● **Table 4.** Microbiological status of patients with cystic fibrosis in the study regions, n (%)

Показатель	Краснодарский край, n = 88, (1)	Ставропольский край, n = 68, (2)	Республика Крым, n = 47, (3)	Ростовская область, n = 87, (4)	Данные регистра РФ, 2016, (%)	Достоверность, p
Не выявлено	30 (34,1)	23 (33,8)	17 (36,2)	16 (18,4)		-
<i>Staphylococcus aureus</i> , монокультура,	26 (29,5) 19 (21,6)	38 (55,9) 29 (42,6)	24 (51,1) 16 (34,0)	52 (59,8) 22 (25,3)	58	$p_{1,2} = 0,000$ $p_{1,3} = 0,025$ $p_{1,4} = 0,001$
MRSA, n (%)	1 (1,1)	1 (1,5)	1 (2,1)	0	4,0	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , хр. инфицирование, монокультура	37 (42,0) 29 (33,0)	11 (16,2) 6 (8,8)	11 (23,4) 3 (6,4)	49 (56,3) 19 (21,8)	31,6	$p_{1,2} = 0,010$ $p_{2,4} = 0,000$ $p_{3,4} = 0,002$
Интермиттирующий высев	15 (17,0)	6 (8,8)	13 (27,7)	19 (21,8)	15,2	-
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	1 (1,1)	2 (2,9)	0	1 (1,1)	6,0	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	2 (2,9)	2 (4,3)	0	3,5	-
<i>Achromobacter spp.</i>	2 (2,3)	3 (4,4)	0	1 (1,1)	4,4	-
НПГОФ	4 (4,5)	18 (26,5)	4 (8,5)	30 (34,5)	8,4	$p_{1,2} = 0,020$ $p_{1,4} = 0,001$ $p_{3,4} = 0,019$
Нетуберкулезные микобактерии	0	1 (1,5)	0	6 (6,9)	0,7	-

● **Таблица 5.** Респираторная функция у больных муковисцидозом по данным спирометрии
 ● **Table 5.** Respiratory function in patients with cystic fibrosis according to the spirometry results

Группа	Показатель	Краснодарский край, (1)	Ставропольский край, (2)	Республика Крым, (3)	Ростовская область, (4)	Данные регистра РФ, 2016, (%)	Достоверность, p
Дети от 6 до 18 лет	N	29 из 38 (76%)	33 из 38 (87%)	19 из 28 (68%)	55 из 55 (100%)	70,5%	
	ОФВ ₁ , % долж.	81,7 ± 16,0 81,0 (17,0)	74,7 ± 31,0 70,5 (23,9)	83,6 ± 37,7 82,0 (56,7)	63,1 ± 20,9 59,4 (27,0)	80,8 ± 23,0 76,1 (37,4)	$p_{1,4} = 0,00$ $p_{2,4} = 0,00$ $p_{3,4} = 0,00$
	ФЖЕЛ, % долж.	81,8 ± 12,5 82,0 (14,0)	99,2 ± 32,2 95,6 (31,0)	87,2 ± 46,8 77,0 (41,0)	65,3 ± 20,4 61,7 (26,5)	83,1 ± 23,5 85,0 (31,6)	$p_{1,2} = 0,08$ $p_{1,4} = 0,00$ $p_{2,4} = 0,03$ $p_{3,4} = 0,00$
Взрослые, 18 лет и старше	N	6 из 25 (24%)	3 из 17 (18%)	7 из 7 (100%)	4 из 7 (57%)	69,5%	-
	ОФВ ₁ , % долж.	56,7 ± 27,4 51,1 (18,1)	48,4 ± 26,6 41,0 (51,5)	65,5 ± 24,7 69,1 (41,7)	41,2 ± 16,6 37,2 (25,4)	59,5 ± 26,9 55,8 (42,2)	-
	ФЖЕЛ, % долж.	74,4 ± 16,0 71,9 (19,7)	70,5 ± 15,4 70,9 (30,9)	72,2 ± 18,8 71,0 (42,3)	67,1 ± 9,7 52,9 (11,4)	74,3 ± 23,5 74,3 (34,5)	-
Пациенты старше 6 лет	N	35 из 63 (56%)	36 из 55 (65%)	26 из 35 (74%)	59 из 62 (95%)	-	-
	ОФВ ₁ , % долж.	77,4 ± 20,4 80,0 (27,0)	72,5 ± 31,2 69,5 (28,4)	78,7 ± 35,2 76,9 (47,4)	61,7 ± 21,3 58,3 (25,5)	-	$p_{1,4} = 0,000$ $p_{2,4} = 0,040$ $p_{3,4} = 0,010$
	ФЖЕЛ, % долж.	80,6 ± 13,2 80,0 (16,0)	96,8 ± 32,1 93,8 (33,5)	83,0 ± 41,1 72,5 (31,0)	65,4 ± 19,8 61,9 (25,2)	-	$p_{1,2} = 0,007$ $p_{1,4} = 0,000$ $p_{2,4} = 0,000$ $p_{3,4} = 0,010$

● **Таблица 6.** Сравнительная характеристика получаемой терапии в изучаемых группах, n (%)
 ● **Table 6.** Comparative characteristics of the therapy received in the study groups, n (%)

Показатель	Краснодарский край, n = 88, (1)	Ставропольский край, n = 68, (2)	Республика Крым, n = 47, (3)	Ростовская область, n = 87, (4)	Данные регистра РФ, 2016, %	Достоверность, p
Дорназа альфа	88 (100)	64 (94,1)	43 (91,5)	85 (97,7)	93,6	P > 0,05
Гипертонический раствор натрия хлорида	17 (19,3)	11 (16,2)	31 (66,0)	83 (95,4)	54,5	p _{1,3} = 0,000 p _{1,4} = 0,000 p _{2,3} = 0,000 p _{2,4} = 0,000 p _{3,4} = 0,005
Антибиотики ингаляционные	67 (76,1)	56 (82,4)	20 (42,6)	51 (58,6)	47,6	p _{1,3} = 0,002 p _{1,4} = 0,045 p _{2,3} = 0,0005 p _{2,4} = 0,011
Антибиотики внутривенные	66 (75,0)	45 (66,2)	25 (53,2)	78 (89,7)	62,0	p _{1,3} = 0,037 p _{2,4} = 0,012 p _{3,4} = 0,0005
Антибиотики пероральные	58 (65,9)	30 (44,1)	34 (72,3)	69 (79,3)	69,03	p _{1,2} = 0,019 p _{2,3} = 0,010 p _{2,4} = 0,0002
Бронходилататоры	71 (80,7)	64 (94,1)	20 (42,6)	67 (77,0)	57,9	p _{1,3} = 0,0004 p _{2,3} = 0,000 p _{3,4} = 0,0015
ГКС ингаляционные*	18 (20,5)	3 (4,4)	8 (17,0)	4 (4,6)	19,9	-
ГКС системные*	7 (8,0)	0 (0)	0 (0)	3 (3,4)	5,7	-
Азитромицин в субингибирующей дозе	36 (40,9)	30 (44,1)	24 (51,1)	51 (58,6)	31,3	p _{1,4} = 0,043
Урсодезоксихолевая кислота	82 (93,2)	62 (91,2)	46 (97,9)	82 (94,3)	89,1	P > 0,05
Панкреатические ферменты	86 (97,7)	65 (95,6)	47 (100)	84 (96,6)	92,7	P > 0,05
Жирорастворимые витамины	81 (92,0)	60 (88,2)	45 (95,7)	84 (96,6)	88,5	P > 0,05
Кинезиотерапия	76 (86,4)	55 (80,9)	46 (97,9)	81 (93,1)	80,5	P > 0,05
Кислородотерапия	1 (1,1)	4 (5,9)	3 (6,4)	14 (16,1)	5,4	P > 0,05

Примечание: *достоверность (P) не рассчитывали в связи с малым количеством пациентов в группах.

Применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) в Республике Крым и в Краснодарском крае (17,0 и 20,5% соответственно) сопоставимо с их применением в РФ в целом (19,9%) в 2016 г. В Ставропольском крае и Ростовской области ингаляционные ГКС назначались пациентам с МВ реже (4,4 и 4,6% соответственно).

Терапия, включающая дорназу альфа, ферменты, витамины, урсодезоксихолевую кислоту, кинезиотерапию, проводилась во всех изучаемых регионах, принципиальных различий между показателями не выявлено (табл. 6).

ВЫВОДЫ

В проведенном анализе регистра пациентов с МВ 2016 г. южных регионов страны были получены следующие демографические данные: средний возраст пациентов в Краснодарском и Ставропольском краях сопоставим со средним возрастом пациентов в РФ в целом

(12,2 ± 9,5) [15]. Доля пациентов в возрасте ≥ 18 сопоставима с данными Регистра по РФ (24,3%) в Ставропольском крае (23,3%) и незначительно выше в Краснодарском крае (27,2%), более низкий показатель в Республике Крым (14,9%).

Относительно большее число взрослых пациентов с МВ в Краснодарском и Ставропольском краях можно объяснить опытом работы специалистов, прошедших обучение в ведущих центрах страны, доступностью проведения диагностических мероприятий, использованием современных лекарственных средств для лечения МВ, климатическими условиями и миграцией взрослых пациентов. Эти данные сопоставимы с общими показателями по РФ.

Таким образом, в южных регионах России наиболее благоприятный прогноз для увеличения продолжительности жизни больных МВ выявлен в Ставропольском и Краснодарском краях. В Ростовской области необходим детальный анализ факторов, влияющих на средний возраст пациентов и продолжительность жизни, после внесе-

ния в регистр всех взрослых пациентов, поскольку в этом регионе высокая доля пациентов в федеральном округе (32,1%), но самый низкий показатель среднего возраста пациентов ($9,0 \pm 6,3$).

При анализе данных диагностики МВ установлено, что средний срок установления диагноза «МВ» в Краснодарском крае и в Республике Крым соответствовал данным по стране (табл. 2), в Ростовской области он был ниже и составил $2,2 \pm 3,1$ года. Вероятно, более поздние сроки установления диагноза в Ставропольском крае ($4,0 \pm 8,0$ года) связаны с трудностями диагностики при легком или атипичном течении заболевания, поскольку в данном регионе один из самых высоких показателей среднего возраста больных МВ ($14,1 \pm 11,5$) и удельного веса взрослых пациентов (23,3%), низкая аллельная частота *F508del*, что может определять высокое число пациентов с «мягким» генотипом.

С момента внедрения неонатального скрининга на МВ (2007 г.) диагноз «МВ» устанавливается по неонатальному скринингу или по клиническим проявлениям (для пациентов, родившихся до 2007 г.). Доля пациентов, выявленных по неонатальному скринингу в Ростовской области и Краснодарском крае, соответствовала показателю по РФ (44,7%). В Ставропольском крае и Республике Крым доля пациентов с установленным диагнозом по неонатальному скринингу составила 27,4 и 27,7% соответственно. В Республике Крым неонатальный скрининг был внедрен с 2013 г., этим и объясняется высокая частота лиц с диагнозом, установленным по клиническим проявлениям заболевания.

В настоящее время в связи с появлением таргетной терапии молекулярно-генетическая диагностика при МВ приобретает большое значение не только для подтверждения диагноза, но и для понимания возможности для терапии в будущем [3]. Охват генетическим обследованием пациентов изучаемых регионов не различался и соответствовал показателю РФ (табл. 3), но был ниже в Ставропольском крае. Обращает на себя внимание высокая доля пациентов с неопределенным генотипом, низкая доля двух выявленных генетических вариантов гена *CFTR* у пациентов Республики Крым. Это связано с отсутствием возможности проведения этапов секвенирования и MLPA при молекулярно-генетическом обследовании [1]. Решение данной проблемы должно быть предметом работы специалистов, оказывающих медицинскую помощь при МВ.

Аллельная частота генетического варианта *F508del* и количество пациентов с генотипом *F508del/F508del* были низкими в Республике Крым (в 2 раза) и Ставропольском крае (в 1,5 раза) по сравнению с показателем РФ и других регионов. При этом число пациентов с генотипом *F508del/неF508del* в этих регионах было выше, чем в Краснодарском крае и Ростовской области, что, вероятно, связано с национальным составом данных регионов. В Ставропольском крае проживает значительное количество представителей кавказских национальностей, что может объяснять данные особенности.

Микробиологический пейзаж региона характеризуется низкой частотой *Burkholderia cepacia complex* и *Achromobacter spp.*, что может являться особенностями

региона или быть обусловлено квалификацией сотрудников микробиологических лабораторий. В Ростовской области выявлена высокая инфицированность нетуберкулезными микобактериями, что может быть связано с климатическими особенностями и осторожностью врачей в отношении роста инфицированности данным патогеном пациентов с МВ. Данная инфекция также определяет низкую функцию легких у пациентов. В других регионах этой особенности не наблюдалось.

Изучение функции легких показало, что ОФВ₁ у детей и взрослых был ниже в Ростовской области и Ставропольском крае, возможно, за счет полноты охвата исследованием. В то же время с этим показателем в Ставропольском крае не коррелирует низкая частота *Pseudomonas aeruginosa*. Эти данные требуют уточнения.

При анализе получаемой муколитической терапии (табл. 6) видно, что все пациенты получают дорназу альфа согласно федеральной программе «14 нозологий», однако назначение гипертонического раствора в качестве муколитической терапии быстрого действия недостаточно в Краснодарском и Ставропольском краях.

Антибактериальная терапия применяется активно в регионах с высокой частотой *Pseudomonas aeruginosa*, таких как Краснодарский край и Ростовская область. Частое применение ингаляционных и внутривенных антибактериальных препаратов не коррелирует с данными по распространенности *Pseudomonas aeruginosa* в Ставропольском крае, терапия назначается в 3–4 раза чаще, чем регистрируется инфекция, и требует пересмотра. Отмечается высокая частота применения азитромицина в субингибирующей дозе во всех регионах и ее несоответствие распространенности хронической *Pseudomonas aeruginosa*.

Следует всем регионам обратить внимание на применение панкреатических ферментов, т. к. распространенность наиболее частого генотипа *F508del/F508del* в ряде регионов не высока и количество пациентов с «мягким» генотипом (табл. 3) не коррелирует с потребностью в ферментах.

Сравнительный анализ демографических показателей по территориально близким регионам обоснован и позволяет аргументированно определить регионы с высокой частотой встречаемости МВ, низким уровнем среднего возраста, удельного веса взрослых пациентов и низким охватом неонатальным скринингом, а также его качеством. Анализ изучаемых регионов показал, что для юга страны характерна высокая частота доли взрослых. Растет вклад неонатального скрининга в диагностику заболевания. Остаются значительные проблемы в проведении трехэтапной ДНК-диагностики и микробиологической диагностики в южных регионах. Недостаточно уделяется внимания диагностике осложнений заболеваний, что требует уточнений в связи с возможным влиянием климата регионов. Требуется уточнения тактика медикаментозной терапии в регионах. В целом регистр позволяет выявлять проблемы в оказании помощи пациентам с МВ и планировать меры по их устранению. 

Поступила / Received 28.11.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.12.2021
Принята в печать / Accepted 05.03.2022

1. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранова Н.И. (ред.). *Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»*. 2-е изд. М.: БОРГЕС; 2019. 356 с. Режим доступа: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogram.pdf>. Kondratieva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranova N.I. (eds.). *National Consensus "Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria, Therapy"*. 2nd ed. Moscow: BORGES; 2019. 356 p. (In Russ.) Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogram.pdf>.
2. Самсонова М.С., Симонова О.И., Винярская И.В. Особенности изменений качества жизни больных муковисцидозом на фоне его эффективного лечения. *Российский педиатрический журнал*. 2016;(2):86–91. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-izmeneniy-kachestva-zhizni-bolnyh-mukovistsidozom-na-fone-ego-effektivnogo-lecheniya.pdf>. Samsonova M.S., Simonova O.I., Vinyarskaya I.V. Opportunities of health utilities index questionnaire in the assessment of peculiarities of alterations of life quality of children with cystic fibrosis against the background of its management. *Russian Pediatric Journal*. 2016;(2):86–91. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-izmeneniy-kachestva-zhizni-bolnyh-mukovistsidozom-na-fone-ego-effektivnogo-lecheniya.pdf>.
3. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Толстова В.Д. Ранняя диагностика и адекватное лечение детей, больных муковисцидозом, в Российской Федерации. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2008;(2–3):14–16. Режим доступа: http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2013/07/gsp_2-3_2008_14-16.pdf. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., Tolstova V.D. Early diagnosis and adequate treatment of children with cystic fibrosis in the Russian Federation. *Gastroenterology of St Petersburg*. 2008;(2–3):14–16. (In Russ.) Available at: http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2013/07/gsp_2-3_2008_14-16.pdf.
4. Casier A., Goubert L., Theunis M., Huse D., De Baets F., Matthys D., Crombez G. Acceptance and well-being in adolescents and young adults with cystic fibrosis: a prospective study. *J Pediatr Psychol*. 2011;36(4):476–487. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsq111>.
5. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. (ред.). *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2014. 672 с. Режим доступа: <https://gamaleya.org/about/elektronnaya-biblioteka/otdelnye-izdaniya/1192/>. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu. (eds.). *Cystic fibrosis*. Moscow: Medpraktika-M; 2014. 672 p. (In Russ.) Available at: <https://gamaleya.org/about/elektronnaya-biblioteka/otdelnye-izdaniya/1192/>.
6. Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., Шерман В.Д. Современная диагностика и лечение муковисцидоза. *Медицинский совет*. 2014;(8):44–49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-8-44-49>. Kapranov N., Kondratieva E., Sherman V. Modern diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2014;(8):44–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-8-44-49>.
7. Dodge J.A., Lewis P.A., Stanton M., Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. *Eur Respir J*. 2007;29(3):522–526. <https://doi.org/10.1183/09031936.00099506>.
8. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Проблемы организации и совершенствования медицинской и социальной помощи больным муковисцидозом в России на современном этапе. *Лечебное дело*. 2010;(2):12–17. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemny-organizatsii-i-sovershenstvovaniya-meditsinskoj-i-sotsialnoy-pomoschi-bolnym-mukovistsidozom-v-rossii-na-sovremennom-etape/viewer>. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu. Improvement of Medical and Social Help Organization for Cystic Fibrosis Patients in the Modern Period in Russia. *Lechebnoe Delo*. 2010;(2):12–17. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemny-organizatsii-i-sovershenstvovaniya-meditsinskoj-i-sotsialnoy-pomoschi-bolnym-mukovistsidozom-v-rossii-na-sovremennom-etape/viewer>.
9. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C., Heijerman H.G.M., Munck A., Ratjen F. et al. ECFs best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153–178. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>.
10. Krasovskiy S., Cherniak A., Amelina E., Voronkova A.Yu. 372 Survival analysis of cystic fibrosis (CF) patients in the Moscow region of Russia in 2000–2010. *J Cyst Fibr*. 2011;10(1):S95. [http://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60384-6](http://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60384-6).
11. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. (ред.). *Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы*. 4-е изд. М.: Медико-генетический научный центр ПАМН; 2011. 92 с. Режим доступа: https://www.studmed.ru/kapranov-n-i-kashirskaya-n-yu-i-dr-mukoviscidoz-sovremennye-dostizheniya-i-aktualnye-problemy_6ce1fc0f359.html. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu. (eds.). *Cystic fibrosis. Modern achievements and current problems*. 4th ed. Moscow: Medical Genetic Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences; 2011. 124 p. (In Russ.) Available at: https://www.studmed.ru/kapranov-n-i-kashirskaya-n-yu-i-dr-mukoviscidoz-sovremennye-dostizheniya-i-aktualnye-problemy_6ce1fc0f359.html.
12. Баранов А.А., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Шерман В.Д., Симонова О.И. и др. Проблемы диагностики муковисцидоза и пути их решения в России. *Педиатрическая фармакология*. 2014;(6):16–23. <https://doi.org/10.15690/pf.v11i6.1211>. Baranov A.A., Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., Namazova-Baranova L.S., Sherman V.D., Simonova O.I. et al. Diagnostic problems of mucoviscidosis and ways of solution in Russia. *Pediatric Pharmacology*. 2014;(6):16–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v11i6.1211>.
13. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Горинова Ю.В., Черняк А.В., Афанасьева М.В., Крылова Н.А. и др. Динамика некоторых показателей здоровья взрослых больных муковисцидозом, наблюдаемых в НИИ пульмонологии, за 2003–2018 гг. *Клиническая практика*. 2018;(4):25–32. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/clinpractice/article/view/10591/8622>. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Gorinova U.V., Chernyak A.V., Afanasjeva M.V., Krilova N.A. et al. The Dynamics of Some Indicators of the Health of Adult Patients with Cystic Fibrosis, Observed in the Research Institute of Pulmonology in 2003–2018. *Journal of Clinical Practice*. 2018;(4):25–32 (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/clinpractice/article/view/10591/8622>.
14. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В., Каширская Н.Ю., Никонова В.С., Воронкова А.Ю. и др. Роль регистра московского региона в ведении больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2013;(2):27–32. <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-2-27-32>. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Chernyak A.V., Kashirskaya N.Yu., Nikonova V.S., Voronkova A.Yu. et al. A role of Moscow regional register for management of cystic fibrosis patients. *Pulmonologiya*. 2013;(2):27–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-2-27-32>.
15. Красовский С.А., Черняк А.В., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др. (ред.). *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации*. 2016 г. М.: Медпрактика-М; 2016. 64 с. Режим доступа: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registre_2016%20ctp.pdf. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratieva E.I. et al. (eds.). *Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation*. 2016. Moscow: Medpraktika-M; 2016. 64 p. (In Russ.) Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registre_2016%20ctp.pdf.
16. Ашерова И.К., Капранов Н.И. Регистр как средство улучшения качества медицинской помощи больным муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2012;(3):96–100. <https://doi.org/10.15690/pf.v9i3.330>. Asherova I.K., Kapranov N.I. The register as a means of improving the quality of mucoviscidosis patients' treatment. *Pediatric Pharmacology*. 2012;(3):96–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v9i3.330>.
17. Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л., Никонова В.С., Воронкова А.Ю., Самойленко В.А. и др. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. *Пульмонология*. 2012;(3):79–86. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-3-79-86>. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Amelina E.L., Nikonova V.S., Voronkova A.Yu., Samolienko V.A. et al. Survival trends of cystic fibrosis patients in Moscow and Moscow region in 1992–2001 and 2002–2011. *Pulmonologiya*. 2012;(3):79–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-3-79-86>.
18. Красовский С.А., Никонова В.С., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Черняк А.В., Капранов Н.И. и др. Клинико-генетическая, микробиологическая и функциональная характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Москве и Московской области. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;(1):17–23. <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i1.554>. Krasovskiy S.A., Nikonova V.S., Kashirskaya N.Yu., Kondratieva E.I., Chernyak A.V., Kapranov N.I. et al. Clinical and genetic, microbiological and functional characteristics of Moscow and Moscow region patients with cystic fibrosis. *Current Pediatrics*. 2013;(1):17–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i1.554>.
19. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Ильенкова Н.А., Чикунов В.В., Воронкова А.Ю., Черняк А.В. и др. Сравнительная характеристика больных муковисцидозом, проживающих на территории средней полосы Европейской части России и Сибири. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2017;96(2):158–163. Режим доступа: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=357§ion=4887&>. Kondratieva E.I., Krasovskiy S.A., Ilenkova N.A., Chikunov V.V., Voronkova A.Yu., Chernyak A.V. et al. Comparative characteristics of patients with cystic fibrosis, residing in Central European Russia and Siberia. *Pediatra*. 2017;96(2):158–163. (In Russ.) Available at: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=357§ion=4887&>.
20. Водовозова Э.В., Леденева Л.Н., Капранов Н.И., Пономарева Т.А., Полякова И.В., Пустабаева М.С. и др. Организация помощи больным муковисцидозом в Северо-Кавказском федеральном округе. *Российский педиатрический журнал*. 2017;(2):84–88. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/organizatsiya-pomoschi-bolnym-mukovistsidozom-v-severo-kavkazskom-federalnom-okruge/pdf>. Vodovozova E.V., Ledeneva L.N., Kapranov N.I., Ponomareva T.A., Polyakova I.V., Pustabaeva M.S. et al. Organization of aid in cystic fibrosis patients in the north-caucasian Federal Region. *Russian Pediatric Journal*.

- 2017;(2):84–88. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/organizatsiya-pomoschi-bolnym-mukovistsidozom-v-severo-kavkazskom-federalnom-okruge/pdf>.
21. Водовозова Э. В., Леденева Л. Н., Григорьянц И. С., Енина Е. А. Микрофлора дыхательных путей у детей Ставропольского края, страдающих муковисцидозом. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;(2):192–194. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15046>.
Vodovozova E.V., Ledeneva L.N., Grigoriants I.S., Enina E.A. Microflora of the respiratory tract in children with cystic fibrosis of the Stavropol territory. *Medical News of North Caucasus*. 2020;(2):192–194. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15046>.
 22. Debray D., Kelly D., Houwen R., Strandvik B., Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros*. 2011;10(2 Suppl):S29–S36. [https://doi.org/10.1016/s1569-1993\(11\)60006-4](https://doi.org/10.1016/s1569-1993(11)60006-4).
 23. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S., Bryon M., Duff A., Flume P. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13(1 Suppl):S23–S42. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>.
 24. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.C. 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. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:5–40. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8499054>.
 25. George P.M., Banya W., Pareek N., Bilton D., Cullinan P., Hodson M.E., Simmonds N.J. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ*. 2011;342:d1008. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1008>.
 26. Смирнов И.Е., Тарасова О.В., Лукина О.Ф., Кустова О.В., Сорокина Т.Е., Симонова О.И. Структурно-функциональное состояние легких при муковисцидозе у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2015;(2):11–17. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/strukturno-funktsionalnoe-sostoyanie-legkih-pri-mukovistsidoze-u-detey/viewer>.
Smirnov I.E., Tarasova O.V., Lukina O.F., Kustova O.V., Sorokina T.E., Simonova O.I. Structural and functional state of the lungs in cystic fibrosis in children. *Russian Pediatric Journal*. 2015;(2):11–17. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/strukturno-funktsionalnoe-sostoyanie-legkih-pri-mukovistsidoze-u-detey/viewer>.
 27. Lee T.W.R., Brownlee K.G., Conway S.P., Denton M., Littlewood J.M. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2003;2(1):29–34. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(02\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(02)00141-8).
 28. Zemanick E.T., Sagel S.D., Harris J.K. The airway microbiome in cystic fibrosis and implication for treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(3):319–324. <https://doi.org/10.1097/mop.0b013e318234604f2>.
 29. Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B., Alon N., Rozmahel R., Grzelczak Z. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066–1073. <https://doi.org/10.1126/science.2475911>.
 30. Castellani C., Cuppens H., Macek M. Jr., Cassiman J.J., Kerem E., Durie P. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros*. 2008;7(3):179–196. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.03.009>.
 31. Петрова Н.В., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Поляков А.В., Иващенко Т.Э., Павлов А.Е. и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе». *Медицинская генетика*. 2016;15(11):29–45. Режим доступа: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/188>
Petrova N.V., Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Polyakov A.V., Ivachshenko T.E., Pavlov A.E. et al. National Consensus Project «Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, treatment» Section «Genetics of Cystic Fibrosis. Molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis». *Medical Genetics*. 2016;15(11):29–45. (In Russ.) Available at: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/188>.
 32. Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Черняк А.В., Амелина Е.Л., Петрова Н.В., Поляков А.В. и др. Генетическая характеристика больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014). *Пульмонология*. 2016;(2):133–151. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-2-133-151>.
Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu., Chernyak A.V., Amelina E.L., Petrova N.V., Polyakov A.V. et al. Genetic characterization of cystic fibrosis patients in Russian Federation according to the National Register, 2014. *Pulmonologiya*. 2016;(2):133–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-2-133-151>.

Информация об авторах:

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель научно-консультативного отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; elena@pk@mail.ru

Тришина Светлана Васильевна, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Республики Крым, заведующая кафедрой пропедевтики педиатрии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; <https://orcid.org/0000-0003-3489-2759>; s_tresha@mail.ru

Юрьева Алла Викторовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики педиатрии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; alla_yurieva@mail.ru

Комлев Николай Викторович, аспирант кафедры пропедевтики педиатрии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; <https://orcid.org/0000-0001-7637-9836>; nick-nick1991@mail.ru

Танага Валерия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики педиатрии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; <https://orcid.org/0000-0002-5399-8332>; tanagavt@yandex.ru

Терентьев Вячеслав Александрович, аспирант кафедры пропедевтики педиатрии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; electrons19@mail.ru

Воронкова Анна Юрьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>; voronkova11@yandex.ru

Амелина Елена Львовна, к.м.н., заведующая лабораторией муковисцидоза, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>; eamelina@mail.ru

Черняк Александр Владимирович, к.м.н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>; SPIN-код: 9328-6440; Author ID: 687383; achi2000@mail.ru

Красовский Станислав Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>; SPIN-код: 3385-6489; Author ID: 688178; sa_krasovsky@mail.ru

Брисин Виктор Юрьевич, врач высшей категории, главный внештатный детский специалист пульмонолог Министерства здравоохранения Краснодарского края, заведующий пульмонологическим отделением, Детская краевая клиническая больница; 350063, Россия, Краснодар, Площадь Победы, д. 1; brisin@inbox.ru

Хачиян Магда Мелсиковна, врач-клинический фармаколог отделения клинической фармакологии, Детская краевая клиническая больница; 350063, Россия, Краснодар, Площадь Победы, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-1779-1983>; magda16@mail.ru

Водовозова Элла Владимировна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; vodovozovaev@mail.ru

Енина Елена Александровна, к.м.н., главный детский пульмонолог Министерства здравоохранения Ставропольского края, доцент кафедры госпитальной педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; заведующая отделением пульмонологии, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5306-8223>; enina_ea@rambler.ru

Леденева Лариса Николаевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; prey021056@gmail.com

Ягубянц Елена Тиграновна, к.м.н., врач высшей категории, детский аллерголог, детская пульмонолог, Областная детская клиническая больница; 344015, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, д. 14

Чепурная Мария Михайловна, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, главный детский пульмонолог-аллерголог Министерства здравоохранения администрации Ростовской области, заведующая пульмонологическим отделением, Областная детская клиническая больница; 344015, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, д. 14; chepur@rambler.ru

Information about the authors:

Elena I. Kondratieva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Advisory Department of Cystic Fibrosis, Research Centre for Medical Genetics named after academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; elenafpk@mail.ru

Svetlana V. Trishina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Specialist of the Ministry of Health of the Republic of Crimea, Head of the Department of Propaedeutics of Pediatrics, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3489-2759>; s_tresha@mail.ru

Alla V. Yurieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Pediatrics, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia; alla_yurieva@mail.ru

Nikolay V. Komlev, Postgraduate Student of the Department of Propaedeutics of Pediatrics, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7637-9836>; nick-nick1991@mail.ru

Valeria A. Tanaga, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Propaedeutics of Pediatrics, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5399-8332>; tanagavt@yandex.ru

Vyacheslav A. Terentiev, Postgraduate Student of the Department of Propaedeutics of Pediatrics, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia; electrons19@mail.ru

Anna Yu. Voronkova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Research Centre for Medical Genetics named after academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>; voronkova111@yandex.ru

Elena L. Amelina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Cystic Fibrosis Laboratory, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>; eamelina@mail.ru

Alexander V. Cherniak, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Functional and Ultrasound research methods, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>; Author ID: 687383; achi2000@mail.ru

Stanislav A. Krasovskiy, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Cystic Fibrosis, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; Senior Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Research Centre for Medical Genetics named after academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>; Author ID: 688178; sa_krasovsky@mail.ru

Victor Yu. Brisin, Doctor of the Highest Category, Chief Freelance Pediatric Specialist Pulmonologist of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Head of the Pulmonology Department, Children's Regional Clinical Hospital; 1, Victory Square, Krasnodar, 350063, Russia; brisin@inbox.ru

Magda M. Khachiyani, Clinical Pharmacologist of the Department of Clinical Pharmacology, Children's Regional Clinical Hospital; 1, Victory Square, Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1779-1983>; magda16@mail.ru

Ella V. Vodovozova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; vodovozovaev@mail.ru

Elena A. Enina, Cand. Sci. (Med.), Chief Pediatric Pulmonologist of the Ministry of Health of the Stavropol Territory, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Head of the Department of Pulmonology, Regional Children Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5306-8223>; enina_ea@rambler.ru

Larisa N. Ledeneva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; prey021056@gmail.com

Elena T. Yagubyants, Cand. Sci. (Med.), Doctor of the Highest Category, Pediatric Allergist, Pediatric Pulmonologist, Regional Children's Clinical Hospital; 14, 339th Rifle Division St., Rostov-on-Don, 344015, Russia

Maria M. Chepurayna, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of Russia, Chief Pediatric Pulmonologist-allergist of the Ministry of Health of the Rostov Region Administration, Head of the Pulmonology Department, Regional Children's Clinical Hospital; 14, 339th Rifle Division St., Rostov-on-Don, 344015, Russia; chepur@rambler.ru