

Характеристика пациентов старше 18 лет с муковисцидозом в Республике Татарстан

Г.Р. Шакирова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>, adeleashakirova02@mail.ru

Э.Д. Гизатуллина¹, <https://orcid.org/0009-0001-7482-0381>, gizatullinaelia@yandex.ru

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138

Резюме

Введение. Муковисцидоз – наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желез, жизненно важных органов и систем. В настоящее время продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом увеличивается в связи с разработкой новых методов терапии.

Цель. Проанализировать результаты комплексного обследования пациентов с муковисцидозом, находящихся под наблюдением пульмонолога в ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ Республики Татарстан (РКБ МЗ РТ).

Материалы и методы. Проведен анализ базы данных пациентов с муковисцидозом, старше 18 лет, состоящих на учете в Региональном центре муковисцидоза РТ.

Результаты. На апрель 2023 г. в ГАУЗ «РКБ» МЗ РТ на учете состояло 47 пациентов старше 18 лет с диагнозом «муковисцидоз». Диагноз установлен на основании положительной потовой пробы и/или генетического исследования. Возраст пациентов от 18 до 39 лет ($26,1 \pm 1,1$ лет). Женщин – 49%, мужчин – 51%. Медиана массы тела – 51,5 кг, роста – 165 см, ИМТ – $18,05 \text{ кг/м}^2$. 25 пациентов (53,2%) имели ИМТ менее $18,5 \text{ кг/м}^2$. Среди пациентов в РТ наиболее частой мутацией является *F508del*. При оценке микробиологического профиля респираторного тракта хроническая инфекция выявлена у 37 пациентов (78,7%). Наиболее часто высевали *Ps. aeruginosa* (66,0%) и *S. aureus* (35,6%). Средние показатели ФЖЕЛ составили $72,6 \pm 4,3\%$ должного, средние показатели ОФВ1 $61,6 \pm 28,1\%$ должного.

Заключение. На территории РТ у пациентов с муковисцидозом мутация *F508del* выявлена у 30 (66,7%) взрослых пациентов, 9 из которых получают таргетную терапию элексафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор с выраженным положительным эффектом. Высокая частота инфицирования *Paeruginosa* (66,0%) и снижение респираторной функции среди взрослых пациентов указывают на более тяжелое течение муковисцидоза.

Ключевые слова: муковисцидоз, регистр, ген *CFTR*, дорназа альфа, таргетная терапия

Для цитирования: Шакирова ГР, Гизатуллина ЭД. Характеристика пациентов старше 18 лет с муковисцидозом в Республике Татарстан. *Медицинский совет.* 2023;17(20):122–127. <https://doi.org/10.21518/ms2023-381>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Characteristics of CF patients over 18 years of age in the Republic of Tatarstan

Gulnaz R. Shakirova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>, adeleashakirova02@mail.ru

Elvira D. Gizatullina¹, <https://orcid.org/0009-0001-7482-0381>, gizatullinaelia@yandex.ru

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Republic of Tatarstan, Russia

² Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgsky Tract St., Kazan, 420064, Republic of Tatarstan, Russia

Abstract

Introduction. Cystic fibrosis is a hereditary disease characterized by the defeat of all exocrine glands, vital organs and systems. Currently, the life expectancy of patients with cystic fibrosis is increasing due to the development of new therapies.

Goal. Analysis of the results of a comprehensive examination of patients with cystic fibrosis under the supervision of a pulmonologist of Republican Clinical Hospital (RCH) of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.

Materials and methods. The analysis of the database of patients with cystic fibrosis, older than 18 years, registered in the Regional Center of cystic fibrosis of the Republic of Tatarstan (RT).

Results. As of April 2023, 47 patients over the age of 18 with a diagnosis of cystic fibrosis were registered in the RCH of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. The diagnosis was made on the basis of a positive sweat sample and/or a genetic study. The age of patients is from 18 to 39 years (26.1 ± 1.1 years). Women – 49%, men – 51%. Median body weight – 51.5 kg, height – 165 cm, BMI – 18.05 kg/m^2 . 25 patients (53.2%) had a BMI of less than 18.5 kg/m^2 . Among patients in RT, the most common mutation is *F508del*. When assessing the microbiological profile of the respiratory tract, chronic infection was detected in 37 patients (78.7%). *Ps. aeruginosa* (66.0%) and *S.aureus* (35.6%) were the most frequently sown. The average FVC indicators were $72.6 \pm 4.3\%$ predicted values, the average FEV1 indicators were $61.6 \pm 28.1\%$ predicted values.

Conclusion. On the territory of the Republic of Tatarstan in patients with cystic fibrosis, the *F508del* mutation was detected in 30 (66.7%) adult patients, 9 of whom receive targeted therapy elecsacaftor / tezacaftor / ivacaftor+ ivacaftor with a pronounced positive effect. The high incidence of *P. aeruginosa* infection (66.0%) and a decrease in respiratory function among adult patients indicate a more severe course of cystic fibrosis.

Keywords: cystic fibrosis, registry, CFTR gene, dornase alpha, targeted therapy

For citation: Shakirova GR, Gizatullina ED. Characteristics of CF patients over 18 years of age in the Republic of Tatarstan. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(20):122–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-381>.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) – аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желез, жизненно важных органов и систем [1, 2]. МВ распространен среди населения всей Земли, в настоящее время насчитывается около 70 000 пациентов с муковисцидозом в мире [3]. Заболевание обусловлено мутацией гена, расположенного в длинном плече 7-й хромосомы, передается по аутосомно-рецессивному типу при наследовании двух мутантных аллелей. Заболевание развивается у лиц, получивших от родителей по одному гену МВ, вероятность рождения у них больного ребенка составляет 25%. Гетерозиготные носители гена МВ – клинически здоровы. Ген *CFTR* (MBTP, Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator – CFTR) был открыт в 1989 г. Белок MBTP (трансмембранный регулятор проводимости МВ) локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки желез внешней секреции (потовых, слюнных, желез в бронхах, поджелудочной железе, кишечнике, урогенитальном тракте), он регулирует транспорт электролитов (главным образом хлора) между этими клетками и межклеточной жидкостью. Причиной МВ являются мутации в гене *CFTR*. Мутации гена *CFTR* нарушают не только транспорт, но и секрецию ионов хлора. При затруднении их прохождения через клеточную мембрану увеличивается реабсорбция натрия железистыми клетками, нарушается электрический потенциал просвета, что вызывает изменение электролитного состава и дегидратацию секрета желез внешней секреции. В результате выделяемый секрет становится густым и вязким. При этом страдают легкие, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, мочеполовая система [4, 5]. В настоящее время описано более 2200 мутаций или вариантов нуклеотидной последовательности¹ [6]. Наиболее часто встречаются мутации (по данным национального регистра): *F508del* (52,61%), *CFTRdele2,3* (6,15%), *E92K* (3,25%), *1677delTA* (2,12%), *3849+10kbC>T* (2,11%), *2143 delT* (2,02%), *2184insA* (1,93%), *W1282X* (1,73%), *L138ins* (1,53%), *N1303K* (1,53%), *G542X* (1,46%) [7]. По состоянию на 24 сентября 2021 г. на сайте международного проекта *CFTR2*² представлено 382 патогенных генетических варианта нуклеотидной последовательности гена *CFTR*. Число пациентов, включенных в Российский регистр на 2021 г., составляет 3969, но по данным

программы «14 высокочастотных нозологий» Минздрава России примерное число пациентов с МВ в Российской Федерации – 4230 [8].

Целью настоящего исследования стал анализ результатов комплексного обследования пациентов с МВ, находящихся под наблюдением пульмонолога ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ Республики Татарстан (РТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ пациентов с МВ, состоящих на учете в Региональном центре муковисцидоза РТ. Статистическая обработка проводилась с помощью компьютерной программы SPSS 23 в среде Windows 10. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. В качестве порогового значения принято 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно приказу МЗ РТ № 2163 от 08.12.2020 г. «О ведении Федерального регистра, лекарственного обеспечения лиц, больных 14 высокочастотными нозологиями» в условиях многопрофильной Республиканской клинической больницы организован Кабинет муковисцидоза. В РТ 134 пациента с муковисцидозом, из них 47 пациентов (35,1%) старше 18 лет (данные на 27.04.2023). Возраст пациентов с МВ составил в среднем 26,1 ± 1,1 года (варьировал от 18 до 39 лет), медиана возраста – 25 лет. Самый старший возраст – 39 лет. Женщины составили 49% (23 пациентки), мужчины – 51% (24 пациента). Средний возраст постановки диагноза – 7,99 ± 8,6 года (медиана – 5,0 лет, от 1 мес. до 38 лет). Возраст постановки диагноза: до 1 года жизни диагноз установлен в 42,5% случаев (20 пациентов), до 10 лет – 36,2% (17 пациентов), до 18 лет – 14,9% (7 пациентов), 3 пациентам (6,4%) диагноз МВ установлен в возрасте старше 18 лет. 6 пациентов (26,1%) и 2 пациента (8,3%) имеют 1 и более детей. Среди сопутствующих состояний наиболее часто встречались бронхоэктазы – 93,6% случаев, хроническая панкреатическая недостаточность – 68,1%, синусит – 66,0%, белково-энергетическая недостаточность – 36,2%, реже бронхиальная астма – 12,8%, сахарный диабет – 8,5%. Потребность в кислородной поддержке была у 4 пациентов (8,5%), гастростомы – у 1 пациента.

Потовый тест проведен всем пациентам. Средние показатели 1 потовой пробы 95,7 ± 3,7 ммоль/л (медиана – 93,0), 2 потовой пробы – 99,01 ± 3,4 ммоль/л (медиана – 98,0).

¹ The Cystic Fibrosis Mutation Database. Available at: <https://www.genet.sickkids.on.ca>.

² Международный проект CFTR2. Режим доступа: <https://cftr2.org>.

Нутритивный статус оказывает значительное воздействие на респираторную функцию и продолжительность жизни больных МВ [9–11]. Нутритивный статус пациентов с МВ оценивали с помощью индекса массы тела (ИМТ) по Quetelet (масса (кг) / рост (м²) [12]. Среди пациентов старше 18 лет медиана массы тела составила 51,5 кг, медиана роста – 165 см, медиана ИМТ – 18,05 кг/м² (для мужчин – 19,0 кг/м², для женщин – 17,9 кг/м²). При этом 25 пациентов (53,2%) имели ИМТ менее 18,5 кг/м². По данным Регистра пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации, показатели нутритивного статуса взрослых составили: медиана массы тела – 54 кг, роста – 168 см, медиана ИМТ – 19,1 кг/м² (для мужчин – 19,4 кг/м², для женщин – 18,7 кг/м²).

Генетическое исследование проведено в 95,7% случаев (не проведено 2 пациентам). Частота генетических вариантов у взрослых пациентов с МВ в РТ представлена в табл. 2. Проведенный анализ показал, что среди обследованных пациентов в РТ, как и в большинстве регионов, наиболее частой мутацией является *F508del*. Частота патогенного варианта нуклеотидной последовательности *F508del* гена *CFTR* в РТ среди взрослых пациентов с МВ составила 66,7%, по стране – 52,61% [7, 8]. Вторым по частоте в России является вариант *CFTR**dele2,3* – 6,15%, на третьем – *E92K* (3,2%), в то время как в нашем исследовании второе место по частоте занимают мутации *E92k* и *3849+10kbc->T* (по 8,8%), что сопоставимо с данными по Приволжскому округу (мутация *E92K* – 8,6%) [7].

Хроническая инфекция нижних дыхательных путей является ключевым признаком у пациентов с МВ. Она является ведущим фактором, определяющим тяжесть клинического течения, прогноз заболевания, качество жизни, общую выживаемость [13, 14]. Инфекционные процессы в легких с генерализацией инфекции и развитием сепсиса в 95% случаев являются причиной летальных исходов у больных МВ [15]. Ведущим патогеном, определяющим прогрессирующее поражение бронхолегочной системы и прогноз заболевания в целом, остается *P. aeruginosa* [16]. С увеличением возраста пациентов возрастает частота высева *P. aeruginosa* и достигает к 18 годам 60% [15]. Показано, что раннее инфицирование *P. aeruginosa* приводит к статистически достоверному снижению выживаемости пациентов [17]. Надо отметить, что *P. aeruginosa* так же, как и *S. aureus*, встречается у пациентов с МВ в разных регионах России с неодинаковой частотой [18]. В нашем исследовании при оценке микробиологического профиля респираторного тракта хроническая инфекция выявлена у 37 пациентов (78,7%), у 16 пациентов сочетанная инфекция – 2 и более микроба, у 10 пациентов (21,3%) хронической инфекции не выявлено. Микробиологический профиль респираторного тракта взрослых пациентов с МВ в РТ представлен в табл. 3. В РТ наиболее часто у пациентов с МВ высеивали *Ps.aeruginosa* (66,0%) и *S.aureus* (35,6%). В то время как доля взрослых пациентов, инфицированных *Ps.aeruginosa* и *S.aureus*, по стране составила 59,8 и 53,0% соответственно [7].

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов с муковисцидозом старше 18 лет в Республике Татарстан

● **Table 1.** Characteristics of CF patients over 18 years of age in the Republic of Tatarstan

Показатели	Всего, n = 47
Средний возраст, годы	26,1 ± 1,1
Национальность:	
• русские, %	43
• татары, %	51
• другие, %	6
Возраст установления диагноза:	
• До года, %	42,5
• До 10 лет, %	36,2
• До 18 лет, %	14,9
• Старше 18 лет, %	6,4
Потовая проба, %	100
Средние значения 1 потовой пробы, ммоль/л	95,7 ± 3,7
Средние значения 2 потовой пробы, ммоль/л	99,01 ± 3,4
Генетический анализ, %	95,7

● **Таблица 2.** Частота генетических вариантов у взрослых пациентов с муковисцидозом в Республике Татарстан

● **Table 2.** Frequency of genetic variants in adult CF patients in the Republic of Tatarstan

Генетический вариант	Частота
Частые мутации не выявлены	8,9% (4 пациента)
<i>F508del</i>	66,7% (30 пациентов)
• гомозигота <i>F508del</i>	26,7% (12 пациентов)
• гетерозигота <i>F508del</i>	40,0% (18 пациентов)
Гетерозигота без <i>F508del</i>	33,3% (15 пациентов)
• <i>3849+10kbc->T</i>	8,8% (4 пациента)
• <i>E92k</i>	8,8% (4 пациента)
• <i>CFTRdele2,3</i>	4,4% (2 пациента)
• <i>L138ins</i>	4,4% (2 пациента)
• <i>3944delGT</i>	2,2% (1 пациент)

● **Таблица 3.** Характеристика микрофлоры респираторного тракта взрослых пациентов с муковисцидозом в Республике Татарстан

● **Table 3.** Characteristics of the respiratory tract microbiota in adult CF patients in the Republic of Tatarstan

Флора	Частота (%)
<i>Ps. aeruginosa</i>	66,0% (31 пациент)
<i>S. aureus</i> (MRSA 1 пациент)	35,6% (16 пациентов)
<i>Achromobacter xiloxidans</i>	12,8% (6 пациентов)
Виды <i>Acinetobacter</i>	2,1% (1 пациент)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2,1% (1 пациент)
<i>Burkholderia cepacia</i>	2,1% (1 пациент)

Спирометрия была проведена всем пациентам. Наличие нарушений ФВД оценивали, если ФЖЕЛ и/или ОФВ1 и/или ОФВ1/ФЖЕЛ менее 80% от должных величин. Спирометрические данные взрослых пациентов с МВ в РТ представлены в *табл. 4*. Средние показатели ФЖЕЛ составили $72,6 \pm 4,3\%$ должного, средние показатели ОФВ1 – $61,6 \pm 28,1\%$ должного, ФЖЕЛ < 80% от д.в. – у 65,9% пациентов, ОФВ1 < 80% от д.в. – у 72,7% пациентов, ОФВ1/ФЖЕЛ < 80% – у 72,7% пациентов. По данным центров МВ г. Москвы, показатели спирометрии взрослых пациентов с МВ: средние значения ОФВ1 – $58,7 \pm 26,9\%$ д.в., ФЖЕЛ – $79,4 \pm 24,7\%$ д.в., ОФВ1/ФЖЕЛ – $61,4 \pm 13,8\%$; обструктивные нарушения выявлены у подавляющего большинства взрослых пациентов с МВ (86%) [19].

В настоящее время продолжительность жизни пациентов с МВ увеличивается в связи с разработкой новых методов терапии и их совершенствованием [2]. В РТ 9 (19,1%) пациентов с МВ старше 18 лет получают таргетную терапию элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор (ТН Трикафта). В *табл. 5* отмечены клинико-функциональные параметры 5 пациентов, получающих таргетную терапию более 5 мес. Ни у одного пациента за период лечения не было обострений хронической бронхолегочной инфекции. У всех пациентов отмечено снижение потовой пробы, прибавка в весе и прирост показателей спирометрии.

С целью уменьшения вязкости мокроты и облегчения ее эвакуации всем пациентам с МВ рекомендовано проведение муколитической терапии [1, 20]. Одним из таких препаратов является дорназа альфа. Доля лиц, которые принимают дорназу альфа в РФ, составляет 95,1% [8]. В нашем регионе дорназу альфа получают 93,6% больных МВ (не получают препарат 2 пациента с отсутствием клинических проявлений МВ и 1 пациент с лекарственной непереносимостью данного препарата). Препарат Тигераза® (дорназа альфа) хорошо переносится пациентами, нежелательная реакция была отмечена только в одном случае, которая сопровождалась продолжительным сухим кашлем, который не прекращался более 2 ч и не сопровождался отхождением мокроты. Надо отметить, что дорназа альфа занимает особое место среди препаратов группы муколитиков, т. к. помимо муколитического свойства препарат обладает еще противовоспалительным и антибактериальным эффектами [21]. Дорназа альфа действует на все три звена порочного

● **Таблица 4.** Спирометрические данные взрослых пациентов с муковисцидозом

● **Table 4.** Spirometry results in adult CF patients

Показатели ФВД	
ФЖЕЛ, л	$3,07 \pm 0,18$
ФЖЕЛ, %	$72,6 \pm 4,3$
ОФВ1, л	$2,31 \pm 0,19$
ОФВ1, %	$61,6 \pm 4,7$
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	$71,7 \pm 2,3$

круга муковисцидоза – обструкцию, инфекцию и воспаление. Препарат следует считать базовым муколитиком и назначать всем больным МВ сразу после постановки диагноза [2, 22]. Накоплено большое количество данных, которые подтверждают высокую эффективность данного препарата в виде улучшения функции легких, снижения числа обострений у пациентов с МВ [23]. В соответствии с требованиями, предъявляемыми к биоаналогичным лекарственным средствам, проводилось изучение качества, безопасности и эффективности препарата Тигераза®. В ходе сравнительного исследования установлено, что препарат Тигераза® (АО «Генериум», Россия) является биологическим аналогом референтного препарата Пульмозим® (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) по показателям фармакокинетики и эффективности при длительном применении в составе комплексной терапии пациентов с МВ. По результатам исследования III фазы было показано, что препарат Тигераза® безопасен и хорошо переносится пациентами с МВ [24, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На территории РТ у пациентов с МВ наиболее часто встречаются мутации *F508del*, что соответствует спектру мутаций, зарегистрированному на территории РФ. В 95,7% случаев диагноз МВ подтвержден генетически, у 73,3% – носительство гетерозиготных мутаций. Мутация *F508del* выявлена у 30 (66,7%) взрослых пациентов, 9 из которых на сегодняшний день получают таргетную терапию элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор (ТН Трикафта) с выраженным положительным эффектом. Отмечена хорошая переносимость препарата Тигераза®, в нашем исследовании нежелательная реакция

● **Таблица 5.** Клинико-функциональные параметры пациентов, получающих таргетную терапию

● **Table 5.** Clinical and functional parameters of patients receiving targeted therapy

Пациент	Длительность приема элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор (ТН ТРИКАФТА), мес.	Прибавка в весе, кг	Прирост ФЖЕЛ, мл	Прирост ОФВ1, мл	Динамика потовой теста, ммоль/л
1	9	+7	+ 1100	+ 600	110...52
2	9	+4	+230	+200	105...59
3	6	+4	+ 540	+440	...-
4	5	+2	+1500	+800	94...43
5	17	+10	+ 700	+1220	130...82

после приема препарата в виде приступа выраженного кашля отмечена у одного пациента. Высокая частота инфицирования *Paeruginosa* (66,0%) и снижение респираторной функции (в 72,7% случаев) среди взрослых пациентов указывают на более тяжелое течение МВ. В РТ 93,6% больных МВ получают препарат Тигераза®. Препарат Тигераза® безопасен и хорошо переносится. В нашем исследовании нежелательная реакция после приема

препарата в виде приступа выраженного кашля отмечена только у одного пациента. В условиях ведущего многопрофильного учреждения – Республиканской клинической больницы МЗ РТ – имеются реальные условия для диагностики и лечения взрослых пациентов с МВ.



Поступила / Received 20.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 10.10.2023
Принята в печать / Accepted 11.10.2023

Список литературы / References

- Капранов НИ, Каширская НЮ. *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2014. 680 с. Режим доступа: <https://www.medpraktika.ru/books/new/?id=316>.
- Кондратьева ЕИ, Каширская НЮ, Капранова НИ (ред.). *Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»*. 2-е изд. М.: БОРГЕС; 2018. 356 с. Режим доступа: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf>.
- Ferec C, Scotet V. Genetics of cystic fibrosis: Basics. *Arch Pediatr*. 2020;27(Suppl 1):eS4–eS7. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(20\)30043-9](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(20)30043-9).
- Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):58–65. <https://doi.org/10.1183/09059180.00008412>.
- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Куцев СИ, Авдеев СН, Полевиченко ЕВ, Белевский АС и др. *Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/scheme/372_2.
- Петрова НВ, Кондратьева ЕИ, Поляков АВ, Иващенко ТЗ, Павлов АЕ, Зинченко РА и др. Особенности спектра патогенных генетических вариантов гена CFTR у больных муковисцидозом из Российской Федерации. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(2):47–59. <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-47-59>.
- Petrova NV, Kondratyeva EI, Polyakov AV, Ivashchenko TE, Pavlov AE, Zinchenko RA et al. Features of spectrum of pathogenic genetic variants of the CFTR gene in patients with cystic fibrosis from the Russian Federation. *Siberian Medical Review*. 2019;(2):47–59 (In Russ.). <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-47-59>.
- Кондратьева ЕИ, Красовский СА, Старинова МА, Воронкова АЮ, Амелина ЕЛ, Каширская НЮ и др. (ред.) *Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 г.* М.: Медпрактика-М; 2022. 68 с. Режим доступа: https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf.
- Кондратьева ЕИ, Воронкова АЮ, Каширская НЮ, Красовский СА, Старинова МА, Амелина ЕЛ, Авдеев СН, Куцев СИ. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы. *Пульмонология*. 2023;33(2):171–181. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181>.
- Kondratyeva EI, Voronkova AY, Kashirskaya NYu, Krasovsky SA, Starinova MA, Amelina EL, Avdeev SN, Kutsev SI. Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives. *Pulmonologiya*. 2023;33(2):171–181. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181>.
- Крылова НА, Амелина ЕЛ, Красовский СА. Нутритивный статус у больных муковисцидозом: возможности коррекции. *Терапевтический архив*. 2016;88(11):163–167. <https://doi.org/10.17116/terarkh20168811163-167>.
- Krylova NA, Amelina EL, Krasovsky SA. Nutritional status in patients with cystic fibrosis: Possibilities of correction. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(11):163–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh20168811163-167>.
- Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in Cystic Fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax*. 2002;57(7):596–601. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.7.596>.
- Matel JL, Milla CE. Nutrition in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(5):579–586. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1238916>.
- Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HGM et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros*. 2002;1(2):51–75. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(02\)00032-2](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(02)00032-2).
- Шагинян ИА, Чернуха МЮ, Аветисян ЛР, Сиянова ЕА, Кулястова ДГ, Медведева ОС, Припутневич ТВ и др. Эпидемиологические особенности хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017;16(6):5–13. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-6-5-13>.
- Shaginyan IA, Chernukha MYu, Avetisyan LR, Siyanova EA, Kulyastova DG, Medvedeva OS, Priputnevich TB et al. Epidemiological Features of Chronic Lung Infection in Patients with Cystic Fibrosis. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2017;16(6):5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-6-5-13>.
- Шагинян ИА, Чернуха МЮ, Капранов НИ, Кондратьева ЕИ, Каширская НЮ, Амелина ЕЛ и др. Консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе». *Педиатрия*. 2016;7(1):80–96. <https://doi.org/10.17816/PED7180-96>.
- Shaginyan IA, Chernukha MY, Kapranov NI, Kondratyeva EI, Kashirskaya NY, Amelina EL et al. Consensus "Cystic Fibrosis: definition, diagnostic criteria, treatment" Section "Microbiology and Epidemiology of chronic respiratory infections in cystic fibrosis". *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(1):80–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED7180-96>.
- Сиянова ЕА, Чернуха МЮ, Аветисян ЛР, Шагинян ИА, Прилипов АГ, Усачев ЕВ и др. Мониторинг хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. *Педиатрия*. 2018;97(2):77–86. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-77-86>.
- Siyanova EA, Chernukha MY, Avetisyan LR, Shaginyan IA, Prilipov AG, Usachev EV et al. Monitoring of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatrics*. 2018; 97(2):77–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-77-86>.
- Каширская НЮ, Амелина ЕЛ, Красовский СА. Ранняя эрадикация синегнойной инфекции при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2017;27(1):81–86. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-81-86>.
- Kashirskaya NYu, Amelina EL, Krasovskiy SA. Early eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Pulmonologiya*. 2017;27(1):81–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-81-86>.
- Demko C, Byard P, Davis P. Gender differences in cystic fibrosis: *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(8):1041–1049. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)00230-N](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)00230-N).
- Красовский СА, Амелина ЕЛ, Кондратьева ЕИ, Шагинян ИА, Чернуха МЮ, Черняк АВ и др. Респираторная инфекция нижних дыхательных путей у больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014). *Пульмонология*. 2016;26(4):421–435. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-421-435>.
- Krasovskiy SA, Amelina EL, Kondratyeva EI, Shaginyan IA, Chernukha MYu, Chernyak AV et al. Lower respiratory infection in patients with cystic fibrosis in Russian Federation according to the National Register, 2014. *Pulmonologiya*. 2016;26(4):421–435. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-421-435>.
- Черняк АВ, Красовский СА, Горинова ЮВ, Воронкова АЮ, Мухина МА. Функция внешнего дыхания и ее связь с нутритивным и микробиологическим статусом у больных муковисцидозом. *Практическая пульмонология*. 2018;1(43):43–50. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2018_43.pdf.
- Chernyak AV, Krasovsky SA, Gorinova YuV, Voronkova AY, Mukhina MA. Respiratory function and its connection with nutritional and microbiological status of patients with cystic fibrosis. *Practical Pulmonology*. 2018;1(43):43–50. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2018_43.pdf.
- Mogayzel P, Naureckas E, Robinson K, Mueller G, Hadjilias D, Hoag JB, Lubsch L et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):680–689. <https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1160oe>.
- Симонова ОИ, Лукина ОФ. Дорназа альфа в России: 15 лет спустя. Эффективность препарата в базисной терапии у детей с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(2):132–139. <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.226>.
- Simonova OI, Lukina OF. Dornase alfa in Russia: 15 years later. Efficacy of the drug in the basic treatment in children with cystic fibrosis. *Current Pediatrics*. 2012;11(2):132–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.226>.
- Воронкова АЮ, Кондратьева ЕИ, Шерман ВД, Поляков ДП, Петров АС, Кудлай ДА. Дорназа альфа в терапии больных муковисцидозом. *Педиатрия*. 2019;98(6):111–117. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-6-111-117>.
- Voronkova AY, Kondratyeva EI, Sherman VD, Polyakov DP, Petrov AS, Kudlay DA. Dornase alfa in treatment of patients with cystic fibrosis.

- Pediatrics*. 2019;98(6):111–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-6-111-117>.
23. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;(3):CD001127. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub5>.
 24. Амелина ЕЛ, Красовский СА, Абдулганиева ДИ, Ашерова ИК, Зильбер ИЕ, Тришина СВ и др. Эффективность и безопасность биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы. *Пульмонология*. 2019;29(6):695–706. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706>.
Amelina EL, Krasovskiy SA, Abdulganieva DI, Asherova IK, Zilber IE, Trishina SV et al. Efficacy and safety of the biosimilar medicinal product Tigerase® (dornase alfa) in long-term symptomatic treatment of patients with cystic fibrosis: results of a phase III clinical trial. *Pulmonologiya*. 2019;29(6):695–706. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706>.
 25. Кондратьева ЕИ, Шадрина ВВ, Фурман ЕГ, Воронкова АЮ, Шерман ВД, Жекайте ЕК и др. Оценка переносимости применения лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) по результатам многоцентровой научной программы постмаркетингового применения препарата. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2021;100(3):218–226. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-3-218-226>.
Kondratyeva EI, Shadrina VV, Furman EG, Voronkova AYU, Sherman VD, Zhekaite EK et al. Estimation of possibility of application of Tigerase® (Dornase alfa) drug on the results of a multicenter scientific program of post-marketing use of the drug. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2021;100(3):218–226. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-3-218-226>.

Информация об авторах:

Шакирова Гульназ Ринатовна, к.м.н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; врач-пульмонолог, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138; adeleashakirova02@mail.ru

Гизатуллина Эльвира Данияловна, к.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; gizatullinaelia@yandex.ru

Information about the authors:

Gulnaz R. Shakirova, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Pulmonologist, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgsky Tract St., Kazan, 420064, Republic of Tatarstan, Russia; adeleashakirova02@mail.ru

Elvira D. Gizatullina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Republic of Tatarstan, Russia; gizatullinaelia@yandex.ru