

# СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ РОССИИ

© Коллектив авторов, 2017

Е.И. Кондратьева<sup>1</sup>, С.А. Красовский<sup>1,2</sup>, Н.А. Ильенкова<sup>3</sup>, В.В. Чикунов<sup>3</sup>,  
А.Ю. Воронкова<sup>1</sup>, А.В. Черняк<sup>2</sup>, В.Д. Шерман<sup>1</sup>, Е.Л. Амелина<sup>2</sup>, Ю.В. Горинова<sup>4</sup>

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ СРЕДНЕЙ ПОЛОСЫ ЕВРОПЕЙСКОЙ ЧАСТИ РОССИИ И СИБИРИ

<sup>1</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», г. Москва; <sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России», г. Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Региональный центр муковисцидоза, г. Красноярск; <sup>4</sup>ФГАУ «Научно-практический центр здоровья детей», г. Москва, РФ

Муковисцидоз (МВ) – тяжелое, наследственное, полиорганное заболевание, обусловленное системной дисфункцией экзокринных желез. Цель исследования: провести сравнительный анализ клинико-генетических, функциональных, микробиологических данных, а также объема медикаментозного лечения между пациентами, проживающими на территории средней полосы Европейской части России и Сибири. Проведен сравнительный анализ данных пациентов центров МВ, которые наблюдались в различных климатических регионах (средняя полоса России – Москва (n=233) и Московская область (n=131), а также Сибирь – Красноярский край (n=59)). Сравнение проводили по данным Национального регистра МВ 2015 г. Результаты анализа показали сходство многих показателей, однако условия оказания помощи больным, диагностические возможности (генетическое, микробиологическое обследование, определение фекальной эластазы) обусловили то, что показатели больных МВ Красноярского края имеют ряд клинических и микробиологических особенностей.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, регистр, генетика, микробиология, терапия, региональные особенности.

**Цит.:** Е.И. Кондратьева, С.А. Красовский, Н.А. Ильенкова, В.В. Чикунов, А.Ю. Воронкова, А.В. Черняк, В.Д. Шерман, Е.Л. Амелина, Ю.В. Горинова. Сравнительная характеристика больных муковисцидозом, проживающих на территории средней полосы Европейской части России и Сибири. Педиатрия. 2017; 96 (2): 158–163.

E.I. Kondratyeva<sup>1</sup>, S.A. Krasovskiy<sup>1,2</sup>, N.A. Ilyenkova<sup>3</sup>, V.V. Chikunov<sup>3</sup>, A.Y. Voronkova<sup>1</sup>,  
A.V. Chernyakh<sup>2</sup>, V.D. Sherman<sup>1</sup>, E.L. Amelina<sup>2</sup>, Y.V. Gorinova<sup>4</sup>

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS, RESIDING IN CENTRAL EUROPEAN RUSSIA AND SIBERIA

<sup>1</sup>Research Center for Medical Genetics, Moscow; <sup>2</sup>Scientific Research institute of Pulmonology, Federal Biomedical Agency, Moscow; <sup>3</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Regional Centre for Cystic Fibrosis, Krasnoyarsk; <sup>4</sup>National Scientific-Practical Center of Children's Health, Moscow, Russia

### Контактная информация:

Кондратьева Елена Ивановна – д.м.н., проф.,  
руководитель научно-консультативного отдела  
муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический  
научный центр»

Адрес: Россия, 115478, г. Москва,  
ул. Москворечье, стр. 1

Тел.: (495) 111-03-03, E-mail: elenafpk@mail.ru

Статья поступила 14.02.17,  
принята к печати 21.03.17.

### Contact Information:

Kondratyeva Elena Ivanovna – MD., prof., Head of  
Scientific Advisory Department of Cystic Fibrosis,  
Research Center for Medical Genetics

Address: Russia, 115478, Moscow,  
Moskvorechye str., 1

Tel.: (495) 111-03-03, E-mail: elenafpk@mail.ru

Received on Feb. 14, 2017,  
submitted for publication on Mar. 21, 2017.

Cystic fibrosis (CF) is a serious hereditary multiorgan disease caused by exocrine gland system dysfunction. Objective of the research – to conduct a comparative analysis of clinical genetic, functional, microbiological data and medicament treatment volume between patients residing in Central European Russia and Siberia. The article presents comparative analysis of patient data from two CF centers observed in different climatic regions (Central Russia – Moscow (n=233) and the Moscow region (n=131), and Siberia – Krasnoyarsk region (n=59)). A comparison was performed according to the National Register of CF 2015. Analysis results showed similarities of many indicators, but conditions of medical care, diagnostic capabilities (genetic, microbiological examination, determination of faecal elastase) led to the fact that indicators of patients with CF in Krasnoyarsk region have a number of clinical and microbiological features compared with those of patients in Moscow and the Moscow region, and differences in received therapy volumes.

**Keywords:** cystic fibrosis, register, genetics, microbiology, therapy, regional features.

**Quote:** E.I. Kondratyeva, S.A. Krasovskiy, N.A. Ilyenkova, V.V. Chikunov, A.Y. Voronkova, A.V. Chernya, V.D. Sherman, E.L. Amelina, Y.V. Gorinova. Comparative characteristics of patients with cystic fibrosis, residing in Central European Russia and Siberia. *Pediatrics*. 2017; 96 (2): 158–163.

Муковисцидоз (МВ) – тяжелое, наследственное, полиорганное заболевание, обусловленное системной дисфункцией экзокринных желез. За последние десятилетия достигнуты успехи в диагностике и лечении данного заболевания: значительно увеличилось не только общее число больных, но и доля взрослых пациентов, выросла выживаемость, а также улучшилось качество их жизни [1].

В конце XX века в России предпринимались попытки создания Национального регистра больных МВ, однако общий регистр с единым форматом представления данных стал выходить только с 2011 г. Созданная база данных является современным инструментом мониторинга и контроля над течением заболевания, а также позволяет оценить основные демографические, генетические, функциональные, микробиологические и клинические характеристики больных МВ, сравнить их между регионами и с показателями западных стран [2].

Целью исследования является провести сравнительный анализ клинико-генетических, функциональных, микробиологических данных, а также объема медикаментозного лечения между пациентами с МВ, проживающими на территории средней полосы Европейской части России и Сибири.

#### Материалы и методы исследования

Настоящая работа представляет собой сравнительный анализ данных пациентов двух центров МВ, которые наблюдались в различных климатических регионах: средняя полоса России – Москва и Московская область, а также Сибирь – Красноярский край.

Сравнение проводили по данным Национального регистра МВ 2015 г. [3]. При этом формат регистра соответствовал Европейскому регистру больных МВ [4].

Пациенты Москвы и Московской области наблюдались в Российском центре МВ на базах ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова» ДЗМ, детского отделения КДЦ Центральной клинической больницы РАН, а также в ФГАУ «Научно-практический центр здоровья детей». Пациенты Красноярского края наблюдались в Красноярском центре МВ на базе ФГБНУ

«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН», Университетской клиники КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

На 31.12.15 с подтвержденным диагнозом МВ (установленным на основании клинической картины и данных положительной потовой пробы и/или генетического исследования) в Москве состояли 233 пациента (116 мужского и 117 женского пола), в Московской области – 131 пациент (60 мужского и 71 женского пола), в Красноярском крае – 59 пациентов (32 мужского и 27 женского пола). Достоверных отличий по полу в сравниваемых группах не было. В исследование включали данные пациентов в возрасте от 0 до 18 лет, результаты наблюдений за пациентами старше 18 лет в анализе не учитывали [3]. Сведения о состоянии здоровья взрослых пациентов московского региона (ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России) и г. Красноярска (КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона») использовали для расчета медианы выживаемости.

Анамнестически оценивали следующие клинические данные: возраст установления диагноза, хлориды пота при проведении потового теста, микробный пейзаж, нутритивный статус, осложнения течения МВ (МВ-зависимый сахарный диабет – МЗСД, цирроз печени, назальные полипы, кровохарканье и легочные кровотечения, эпизоды пневмоторакса).

Нутритивный статус больных МВ оценивали с помощью индекса массы тела (ИМТ) по Quetelet (масса (кг)/рост (м)<sup>2</sup>) [5]. При оценке нутритивного статуса детей (ИМТ) использовали систему перцентилей. За нормальные величины были приняты значения в интервале от 26-го до 75-го перцентилей. Целевым значением для детей и подростков с МВ являлись показатели, соответствующие нормальным цифрам для здоровых детей того же пола и возраста – 50-й перцентиль [6]. Для оценки показателей роста и массы тела детей раннего возраста (до 2 лет) использовали массо-ростовой индекс (МРИ) (фактическая масса/идеальная масса по росту и полу · 100%) [7].

Состояние функции легких анализировали по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>).

Исследования проводили в соответствии с критериями ERS/ATS в группе детей, способных сделать дыхательный маневр при проведении спирометрии.

Генетические исследования гена *CFTR* проводили согласно Консенсусу по МВ, и стратегия молекулярной диагностики МВ включала несколько этапов [8]. Генетическое обследование больных центрального региона проводили в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», а больных Красноярского центра МВ – в КГБУЗ «Красноярский краевой медико-генетический центр» и НИИ Медицинской генетики Томского НИМЦ РАН.

Учитывали объем терапии следующими лекарственными препаратами: дорназа-альфа, антибактериальная терапия в зависимости от пути введения препарата, бронхолитики, панкреатические ферменты и препараты урсодезоксихолевой кислоты.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $SD$ ) или медиана ( $Me$ ) (интерквартильный размах). Статистическую обработку проводили с использованием критерия Манна–Уитни. Применяли линейный корреляционный анализ. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Выживаемость оценивали с помощью кривой Каплана–Майера, в расчете использовали показатели 10-летних и 17-летних «окон»: 2005–2014 гг. для московского региона и 1998–2015 гг. для Красноярского края.

### Результаты и их обсуждение

Средний возраст пациентов Красноярского края (1-я группа) составил  $5,07 \pm 4,05$  лет, медиана – 4,07 лет, интерквартильный размах – 4,38 лет, в г. Москва (2-я группа) – средний возраст  $7,56 \pm 4,81$  лет, медиана – 6,71 лет, интерквартильный размах – 8,07 лет. В Московской области (3-я группа) средний возраст пациентов равен  $7,16 \pm 4,73$  лет, медиана – 6,95 лет, интерквартильный размах – 7,11 лет ( $p_{1,2} = 0,0002$ ;  $p_{1,3} = 0,0005$ ;  $p_{2,3} = 0,4515$ ). Проведенный анализ показал, что возраст детей в Красноярском крае был достоверно ниже, чем в Москве и Московской области, а между жителями средней полосы Европейской части России таких отличий не отмечается (рис. 1).

Обращает на себя внимание средний возраст установления диагноза МВ, который в Красноярском крае (1-я группа) составил  $0,81 \pm 2,12$  лет, медиана – 0,18 лет, интерквартильный размах – 0,23 года; в то время как в Москве (2-я группа) – средний возраст  $1,53 \pm 2,82$  года, медиана – 0,19 лет, интерквартильный размах – 0,97 лет, а в Московской области (3-я группа) – средний возраст  $1,69 \pm 3,06$  лет, медиана – 0,29 лет, интерквартильный размах – 1,36 года ( $p_{1,2} = 0,0625$ ;  $p_{1,3} = 0,001$ ;  $p_{2,3} = 0,0229$ ). Таким образом, в Красноярском крае и Москве отмечается достоверно более ранний возраст установления диагноза МВ по сравнению с Московской областью (рис. 2).

Следует отметить, что благодаря работе Красноярского детского центра МВ, число больных

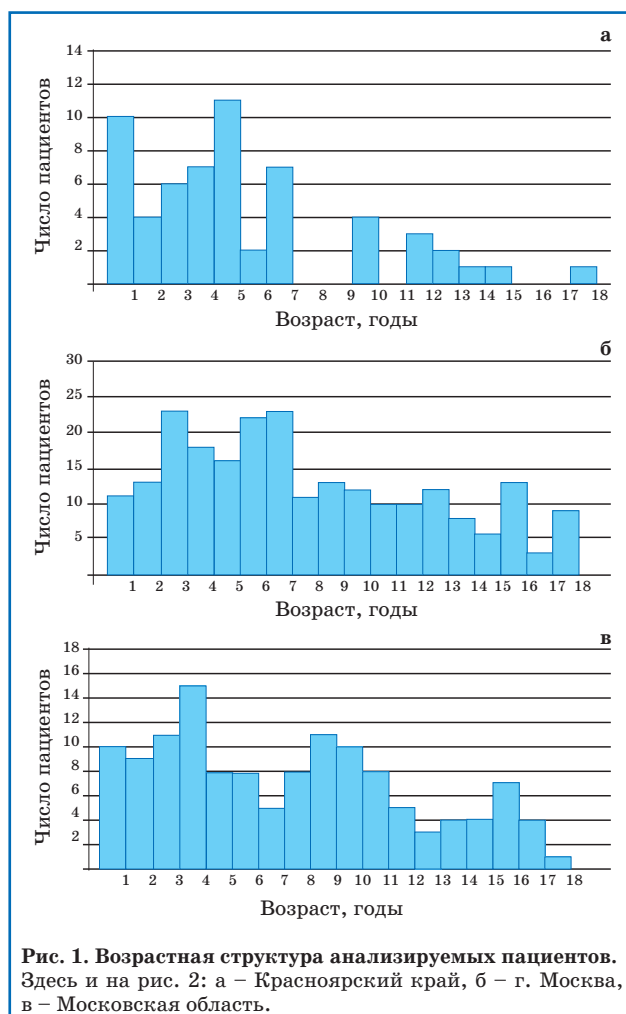


Рис. 1. Возрастная структура анализируемых пациентов. Здесь и на рис. 2: а – Красноярский край, б – г. Москва, в – Московская область.

МВ с 2011 г. возросло с 35 до 59 (в 1,7 раза) в 2015 г. (взрослые – с 3 до 4). Работа детского и взрослого центров МВ привела к тому, что в Московском регионе численность детей и подростков возросла с 281 в 2011 г. до 367 (в 0,7 раза) в 2015 г., а взрослых – с 122 до 166 (в 0,7 раза) [3]. При этом доля взрослых пациентов в Красноярском крае составляет 6,35%, в Москве – 34%, в Московской области – 28,99%. При сравнении показателей выживаемости в Красноярском крае отмечается значительное увеличение – с 14 лет (за период наблюдения 1998–2006 гг.) [9] до 23 лет (1998–2015 гг.). Медиана выживаемости в московском регионе (Москва и Московская область) за период 2005–2014 гг. составила 39,8 лет [10].

Высокую долю взрослых пациентов в Москве и Московской области можно объяснить прежде всего 25-летним опытом работы специалистов Федерального детского центра МВ, созданием первого российского центра для взрослых пациентов, доступностью к проведению диагностических мероприятий, современных лекарственных средств в середине 90-х годов, а также приобретением опыта в современных европейских центрах, что позволило своевременно внедрить динамическое наблюдение пациентов с МВ и использовать междисциплинарный подход, что привело к большей выживаемости у московских больных – 39,5 лет за период 2003–2012 гг. [2], а за период 2005–2014 гг. – 39,8 лет [10].

При оценке физического развития отмечались

более высокие показатели у пациентов Москвы и Московской области (табл. 1).

Среднее содержание хлоридов пота при проведении потового теста во время постановки диагноза в регионах не отличалось и составило в Красноярском крае –  $104,7 \pm 24,42$  ммоль/л, в Москве –  $103,44 \pm 24,82$  ммоль/л, в Московской области –  $101,28 \pm 6,4$  ммоль/л.

Анализ частоты мутации *CFTR* в сравниваемых центрах показал недостоверные различия. Так, в Красноярском крае (1) частота встречаемости наиболее распространенной мутации *F508del* составила 83,1%, в Москве (2) – 75,8%, в Московской области (3) – 80,9% ( $p_{1,2}=0,3$ ;  $p_{1,3}=0,8$ ;  $p_{2,3}=0,3$ ).

Можно выделить относительно высокую частоту обширной делеции, захватывающей 2-й и 3-й экзон («славянская мутация» – *CFTRdele2,3/21kb*), аллельная частота которой среди красноярских пациентов составила 6,8%, пациентов Москвы – 9,4%, Московской области – 8,7%. Важной особенностью генетического профиля больных МВ в Москве и Московской области можно считать относительно высокую встречаемость «мягких» мутаций (15,9 и 15,9% соответственно), которые определяют сохранную функцию поджелудочной железы у больных МВ. В Красноярском крае частота встречаемости «мягких» мутаций составила всего 1,7%. Вероятно, это связано с тем, что в центральном регионе генетическая диагностика доступна за счет функционирования ФГБНУ «МГНЦ», где проводилось секвенирование гена *CFTR* при отсутствии одной или двух мутаций на этапе определения наиболее распространенных согласно консенсусу [8].

При оценке микробиологического профиля респираторного тракта выявлены некоторые региональные особенности. Так, у пациентов Москвы и Московской области достоверно чаще встречается хроническая колонизация *Staphylococcus aureus* (Красноярский край (1) – 44,07%, г. Москва (2) – 75,11%, Московская область (3) – 72,52% ( $p_{1,2}=0,0000$ ;  $p_{1,3}=0,0002$ ;  $p_{2,3}=0,63$ ), в то время как по частоте хронической колонизации *Pseudomonas aeruginosa* достоверных отличий не выявлено (Красноярский край (1) –

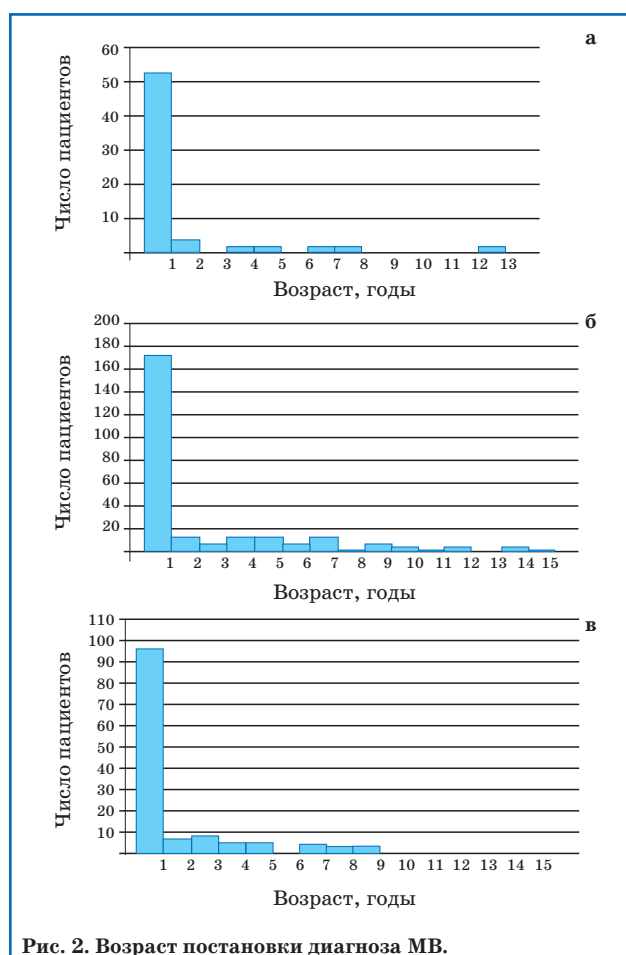


Рис. 2. Возраст постановки диагноза МВ.

18,64%, г. Москва (2) – 16,74%, Московская область (3) – 15,27% ( $p_{1,2}=0,93$ ;  $p_{1,3}=0,79$ ;  $p_{2,3}=0,79$ ). Кроме того, у пациентов Красноярского края не выявлены *Burkholderia cepacia*, MRSA, возбудители аллергического бронхолегочного аспергиллеза. Это связано с персистенцией госпитальных штаммов среди пациентов центрального региона, госпитализирующихся в детские ЛПУ без боксированных отделений с односторонним размещением больных, а также с отсутствием единого подхода к алгоритму бактериологического исследования в отдаленных регионах страны [11].

Таблица 1

Сравнительный анализ данных физического развития детей детей, Me (Q1–Q3)

Показатели	Красноярский край (1)	г. Москва (2)	Московская область (3)	$P_{1,2}$	$P_{1,3}$	$P_{2,3}$
Вес, кг	15 (10,5–20)	21,8 (15–31,5)	20,8 (13–30,2)	0	0,0019	0,31
Рост, см	100 (82–115)	120 (99–141)	117 (93–138,3)	0	0,0042	0,31
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> *	15,2 (13,8–16,5)	15,9 (14,7–17,1)	15,6 (14,4–17,1)	0,0067	0,004	0,33

Здесь и в табл. 2 и 3: p – критерий Манна–Уитни, \*для детей старше 2 лет.

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей функции внешнего дыхания

Показатели ФВД	Красноярский край, n=17 (1)	г. Москва, n=83 (2)	Московская область, n=47(3)	$P_{1,2}$	$P_{1,3}$	$P_{2,3}$
ОФВ <sub>1</sub> , %	97,71±38,52	77,92±20,75	79,34±18,53	0,029	0,02	0,8
ФЖЕЛ, %	108,47±39,3	88,57±17,9	89,25±15,06	0,057	0,04	0,78



Сравнительный анализ объема получаемой терапии

Лекарственные препараты	Красноярский край (1)	г. Москва (2)	Московская область (3)	P <sub>1,2</sub>	P <sub>1,3</sub>	P <sub>2,3</sub>
Гипертонический раствор NaCl	83,05	67,38	72,52	0,16	0,37	0,56
Ингаляционные антибиотики	33,9	34,33	40,46	0,77	0,39	0,4
Внутривенные антибиотики	42,37	18,03	16,03	0,005	0,005	0,71
Таблетированные антибиотики	84,75	69,53	73,28	0,19	0,31	0,76
Бронходилататоры	83,05	45,92	54,96	0	0,004	0,21
Ингаляционные стероиды	3,4	8,58	4,58	0,50	0,89	0,5
Системные стероиды	15,25	1,29	0,76	0,10	0,11	0,92
Кислородотерапия	8,47	0	0,76	0,32	0,4	0,9
Дорназа-альфа	96,6	91,85	94,66	0,98	0,91	0,9
Азитромицин	38,98	12,87	5,34	0,003	0	0,21
УДХК	89,83	93,13	92,37	0,35	0,56	0,7
Панкреатические ферменты	100	81,11	85,5	0,08	0,2	0,64
Жирорастворимые витамины	94,91	91,42	94,66	0,90	0,8	0,79
Кинезитерапия	100	80,26	78,63	0,07	0,04	0,59

УДХК – урсодезоксихолевая кислота.

Средние показатели ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ в зависимости от региона наблюдения за пациентами с МВ представлены в табл. 2.

Сравнительный анализ показателей функции внешнего дыхания (ФВД) выявил более высокие данные среди пациентов Красноярского края, не исключено, что данный факт связан с более низким средним возрастом наблюдаемых пациентов. Известно, что взросление больного МВ сопровождается снижением респираторной функции, сменой микрофлоры дыхательных путей на более агрессивную, нарастанием частоты бронхолегочных и желудочно-кишечных осложнений. Интересен тот факт, что исследования Регистра показали связь низкого нутритивного статуса с низкой функцией легких [3]. В нашем исследовании этой закономерности не прослеживается.

Сравнительный анализ частоты осложнений (сахарный диабет, пневмоторакс, цирроз печени, электролитные расстройства, остеопороз, полипоз верхних дыхательных путей) у больных МВ в зависимости от региона наблюдения не выявил достоверных отличий.

Анализ объема медикаментозной терапии приведен в табл. 3. Обращает на себя внимание достоверно частое назначение антибактериальных препаратов с внутривенным способом введения, бронходилататоров и азитромицина среди пациентов Красноярского края по сравнению с больными Московского региона.

В Красноярском центре МВ отмечается 100% назначение панкреатических ферментов детям в отличие от пациентов Москвы и Московской области (81,11 и 85,5% соответственно). При этом нутритивный статус пациентов Московского региона был выше. Вероятно, это связано с отсутствием единого подхода к расчету доз ферментных препаратов. Сопоставление данных и внедрение единого понимания к подбору доз заместительной терапии ферментов позволили в 2016 г. внедрить в Красноярском центре МВ систему расчета заместительной терапии панкреатическими ферментами в зависимости от содержания жира в пище [12].

На наш взгляд, выявленная разница в продолжительности жизни пациентов и доля взрослых (34% в Москве, 25,6% в Московской области и 6,4% в г. Красноярске) в изучаемых регионах связаны с разным уровнем возможностей в диагностике и объемах получаемой терапии на разных этапах наблюдения за больными МВ. Так, доступность в генетическом обследовании, внедрение современных методов определения уровня проводимости хлоридов пота в Красноярском крае стали возможными с 2004 г., в то время как в Московском регионе данный вид диагностики доступен более 25 лет и за этот период сложилась система наблюдения подобная европейской [1, 13, 14].

Полученные результаты отражают успехи в диагностике и лечении больных МВ в Красноярском крае и повышении выживаемости с 14 лет (за период наблюдения 1998–2006 гг.) до 23 лет (1998–2015 гг.). 25-летний опыт динамического наблюдения за больными МВ специалистов федеральных центров, достижение выживаемости у московских больных 39,8 лет в 2015 г. позволяют внедрять их опыт в региональные центры МВ.

Полученные результаты совпадают с международным опытом. Описаны прогностические факторы при МВ [13, 14]. При этом ведущее место занимают ранняя диагностика и возможность наблюдения больных в специализированных центрах [15], где имеются подготовленная мультидисциплинарная команда, политика профилактики перекрестной инфекции, регистры, используются стандарты терапии, четко определены показания к госпитализации и кратность наблюдения. Это приводит к замедлению падения показателей функции легких и нормальным показателям нутритивного статуса, психологической поддержке семей, повышению комплаентности к терапии [14, 15].

### Заключение

Сравнительный анализ клинико-генетических, функциональных, микробиологических данных, а также объема медикаментозного лечения между паци-

ентами с МВ, проживающими на территории средней полосы Европейской части России и Сибири, показал сходство многих показателей, обозначил проблемы и пути решения в составлении единой программы наблюдения за пациентами муковисцидозом РФ, а также

региональных программ, для достижения основной задачи повышения выживаемости пациентов.

**Конфликт интересов:** отсутствие финансовой поддержки исследования/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

## Литература

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2014: 672.
2. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В., Каширская Н.Ю., Никонова В.С., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Самойленко В.А., Шерман В.Д., Капранов Н.И., Усачева М.В., Науменко Ж.К., Горинова Ю.В., Чучалин А.Г. Роль регистра московского региона в ведении больных муковисцидозом. Пульмонология. 2013; 2: 27–32.
3. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Черняк А.В., Каширская Н.Ю., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2016: 72.
4. Мед. интернет-ресурсы. URL: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro>(дата обращения: 08.02.2017).
5. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J. Cyst. Fibros. 2002; 1 (2): 51–75.
6. Smyth AR, Bell SC, Wojcyn S. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best practice guidelines. J. Cyst. Fibros. 2014; 13 (1): 23–42.
7. Каталог мед. электрон. ресурсов. URL: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>; <http://www.who.int/growthref/tools/en/>(дата обращения: 08.02.2017).
8. Петрова Н.В., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Раздел генетика муковисцидоза. Медицинская генетика. 2016; 11: 68–74.
9. Ильенкова Н.А., Чикунев В.В. Опыт многолетнего наблюдения за больными муковисцидозом в Красноярском крае. Педиатрия. 2014; 93 (4): 156–159.
10. Красовский С.А., Черняк А.В., Шерман В.Д., Капранов

Н.И., Кондратьева Е.И., Никонова В.С., Шабалова Л.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Усачева М.В., Горинова Ю.В., Симонова О.И., Новоселова О.Г. Выживаемость больных муковисцидозом в Москве и Московской области за период 2006–2015 гг. XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М., 2016: 77–78.

11. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., Алексеева Г.В., Авакян Л.В., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Пивкина Н.В., Поликарпова С.В., Кондратьева Е.И., Семькин С.Ю., Усачева М.В., Красовский С.А., Амелина Е.Л. Фенотипические и генотипические особенности штаммов бактерий *Burkholderia cepacia* complex, выделенных от больных муковисцидозом. Педиатрия. 2014; 93 (4): 24–31.

12. Кондратьева Е.И., Максимычева Т.Ю., Портнов Н.М., Ильенкова Н.А., Пырьева Е.А., Чикунев В.В., Назаренко Л.П., Смирнова И.И. Первые результаты применения компьютерной программы «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе». Вопросы детской диетологии. 2016; 14 (6): 5–12.

13. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. J. Cyst. Fibros. 2014; 13: 3–22.

14. Lebecque P. The Prognosis of Cystic Fibrosis — A Clinician's Perspective, Cystic Fibrosis — Renewed Hopes Through Research. D. Sriramulu, ed. World's largest Science, Technology & Medicine Open Access book publisher. Publish, read & share novel research, 2012. <http://www.intechopen.com>

15. Cohen-Cymbberknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing Cystic Fibrosis Strategies That Increase Life Expectancy and Improve Quality of Life. Concise Clinical Review. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011; 183: 1463–1471.