

УДК 616.37-008.6 -056.7-07-08(083.8)

**Г.В. Макух<sup>1</sup>, Л.Й. Бобер<sup>2</sup>, Н.В. Роговик<sup>3,4</sup>, О.В. Лига<sup>2</sup>, О.І. Ващук<sup>5</sup>**

## Реєстр пацієнтів із муковісцидозом як запорука ефективного менеджменту захворювання

<sup>1</sup>ДУ «Інститут спадкової патології АМН України», м. Львів, Україна<sup>2</sup>КНП ЛОР Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, м. Львів, Україна<sup>3</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна<sup>4</sup>Дитячий центр здоров'я імені Анни Мазуренко, м. Львів, Україна<sup>5</sup>Львівський обласний госпіталь інвалідів війн та репресованих імені Ю. Липи, м. Львів—Винники, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 6 (110): 15-21. doi 10.15574/SP.2020.110.15

**For citation:** Makukh HV, Bober LJ, Rohovyk NV, Lyga OV, Vashchuk OI. (2020). The Cystic Fibrosis Patient Registry as a guarantee of effective disease management. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 15-21. doi 10.15574/SP.2020.110.15

**Метою** роботи було проаналізувати дані хворих з муковісцидозом (МВ) із України, введених у Реєстр пацієнтів Європейської асоціації МВ за 2017–2018 роки, та порівняти з параметрами за попередні роки.

**Матеріали та методи.** За допомогою комп'ютерної програми ecfstracker.eu проаналізовано клінічні, параклінічні та молекулярно-генетичні дані пацієнтів з МВ та проведено їх статистичний аналіз.

**Результати дослідження.** Серед 210 пацієнтів із діагнозом МВ виявлено 49 алелей і 68 різних генотипів гена трансмембранного регуляторного білка МВ. Встановлено, що 57% хворих були гомозиготами за мажорною мутацією F508del, 31% — гетерозиготами. Співвідношення частки хворих на МВ дитячого та дорослого віку (старше 18 років) становило 78% і 22%, із зростанням частки дорослих пацієнтів порівняно з попередніми роками.

**Висновки.** Формування бази даних пацієнтів з МВ у РПСАМВ відкриває можливості для всебічного аналізу захворювання як на регіональному (в межах центру), так і на континентальному рівнях. Вивчення досвіду та менеджменту захворювання на основі досвіду 35 країн Європи (понад 40 000 пацієнтів) дозволить не тільки порівняти дані пацієнтів України, а і запозичити кращі схеми моніторингу стану здоров'я пацієнтів та лікування, що дозволить організувати і оптимізувати медичну допомогу хворим.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

**Ключові слова:** реєстр пацієнтів Європейської асоціації муковісцидозу, ген, генотип, ДНК, молекулярно-генетичне дослідження, муковісцидоз, мутація, ТРБМ.

### The Cystic Fibrosis Patient Registry as a guarantee of effective disease management

**H.V. Makukh<sup>1</sup>, L.J. Bober<sup>2</sup>, N.V. Rohovyk<sup>3,4</sup>, O.V. Lyga<sup>2</sup>, O.I. Vashchuk<sup>5</sup>**<sup>1</sup>SI «Institute of Hereditary Pathology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine», Lviv, Ukraine<sup>2</sup>Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre», Lviv, Ukraine<sup>3</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine<sup>4</sup>Anna Mazurenko Children's Health Centre, Lviv, Ukraine<sup>5</sup>Yu. Lyga Lviv Regional Hospital for Disabled Veterans and Victims of Repressions, Lviv—Vynnyky, Ukraine

**The aim** of the study was to analyze the data of Ukrainian cystic fibrosis (CF) patients entered to the European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR) during 2017–2018 years, and compare with the parameters entered in previous years.

**Materials and methods.** Using the computer program ecfstracker.eu, the clinical, paraclinical and molecular genetic data of CF patients were analyzed and their statistical analysis was performed.

**Research results.** Among 210 CF patients 49 alleles and 68 different genotypes of the CF transmembrane conductance regulator gene were identified. It was found that 57% of CF patients were homozygous for the F508del major mutation, and 31% — heterozygous. The ratio of the proportion of CF patients between children and adults (over 18 years) was 78% and 22%, with an increasing in the proportion of adult patients compared to previous years.

**Conclusions.** The entering data CF patients to the ECFSPR opens new opportunities for a comprehensive analysis of the disease at both on the regional (the center) and on the continental levels. Studying the experience and management of the disease based on the experience of 35 European countries (over 40,000 patients) will not only help to compare the data of Ukrainian patients, but also borrow the best monitoring and treatment schemes from European countries, which help to organize and optimize medical care in Ukraine.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry, gene, genotype, DNA, molecular genetic research, cystic fibrosis, mutation, CFTR.

### Реєстр пациентов с муковисцидозом как залог эффективного менеджмента заболевания

**Г.В. Макух<sup>1</sup>, Л.И. Бобер<sup>2</sup>, Н.В. Роговик<sup>3,4</sup>, О.В. Лига<sup>2</sup>, О.И. Ващук<sup>5</sup>**<sup>1</sup>ГУ «Институт наследственной патологии АМН Украины», г. Львов, Украина<sup>2</sup>Западноукраинский специализированный детский медицинский центр, г. Львов, Украина<sup>3</sup>Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина<sup>4</sup>Детский центр здоровья имени Анны Мазуренко, г. Львов, Украина<sup>5</sup>Львовский областной госпиталь инвалидов войн и репрессированных им. Ю. Липы, г. Львов—Винники, Украина

**Целью** работы было проанализировать данные больных с муковисцидозом (МВ) из Украины, введенных в Реєстр пациентов Европейской ассоциации МВ (РПСАМВ) за 2017–2018 годы, и сравнить с введенными параметрами за предыдущие годы.

**Материалы и методы.** С помощью компьютерной программы ecfstracker.eu проанализированы клинические, параклинические и молекулярно-генетические данные пациентов с МВ и осуществлено их статистический анализ.

**Результаты исследования.** Среди 210 пациентов с диагнозом МВ выявлено 49 алелей и 68 различных генотипов гена трансмембранного регуляторного белка МВ. Установлено, что 57% больных были гомозиготами по мажорной мутации F508del, 31% — гетерозиготами. Соотношение доли больных МВ детского и взрослого возраста (старше 18 лет) составило 78% и 22%, с ростом доли взрослых пациентов по сравнению с предыдущими годами.

**Выводы.** Формирование базы данных пациентов с МВ в РПСАМВ открывает возможности для всестороннего анализа заболевания как на региональном (в пределах центра), так и на континентальном уровнях. Изучение опыта и менеджмента заболевания на основе опыта 35 стран Европы (более 40 000 пациентов) позволит не только сравнить данные пациентов Украины, а и заимствовать лучшие схемы мониторинга состояния здоровья пациентов и лечения, что позволит организовать и оптимизировать медицинскую помощь больным.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** реєстр пациентов Европейской ассоциации муковисцидоза, ген, генотип, ДНК, молекулярно-генетическое исследование, муковисцидоз, мутація, ТРБМ.

## Вступ

**М**уковісцидоз (МВ) — одне з найбільш поширених моногенних захворювань з поліорганною маніфестацією. Клінічні прояви МВ — різноманітні й визначаються такими факторами, як мутації гена трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (ТРБМ), гени-модифікатори та сукупність чинників навколишнього середовища [10]. В останні роки МВ набуває в Україні важливого медико-соціального значення, що пов'язано, з одного боку, з низькою тривалістю життя хворих (до 40 років), ранньою інвалідизацією, необхідністю постійного проведення лікувальних заходів і диспансерного спостереження, проблемами виявлення та діагностики, полімедикаментозним лікуванням цього контингенту хворих, високою вартістю життєво важливих медикаментів, обов'язковістю навчальних програм, а з іншого боку — зі значним прогресом як у сфері ранньої, аж до пренатальної діагностики, так і, особливо, у терапії, включаючи генну інженерію [9,10,24,25].

За останнє десятиліття значно змінилася ситуація у діагностиці та лікуванні пацієнтів із МВ, зокрема, запровадження неонатального скринінгу та розширення спектру генетичного тестування мутацій гена ТРБМ і його генів-модифікаторів, застосування модуляторної терапії (потенціатори, коректори, ампліфікатори), скерованої на ген ТРБМ [2,3,14,16,19,21]. У свою чергу, це сприяє ранньому встановленню діагнозу, кращому моніторингу стану здоров'я пацієнтів, вчасно розпочатому лікуванню, покращенню якості й тривалості життя хворого [1,13,15].

Розробка ефективних протоколів лікування, запровадження нових засобів та медичних препаратів повинні ґрунтуватися виключно на принципах доказової медицини, які передбачають збір і детальний аналіз первинних даних. Власне цю мету передбачають реєстри пацієнтів із орфанними хворобами. Їх завдання полягають у вимірі, огляді та порівнянні параметрів різних аспектів захворювання у різних країнах. Реєстр пацієнтів Європейської асоціації муковісцидозу (РПЄАМВ) — це своєрідна база даних, яка дасть змогу виявляти особливі групи пацієнтів, що, у свою чергу, підніме результати досліджень на новий рівень. Систематизована інформація зможе використовуватися для епідеміологічних досліджень, що сприятиме довгостроковому плануванню роз-

поділу витрат на медичне обслуговування, охорону здоров'я та розвиток Пан'європейських систем підтримки [5,6,7,22,23].

Участь пацієнта у створенні будь-якого реєстру є ключовим фактором. Для вищевказаних цілей необхідно зібрати якомога більше пацієнтів у реєстрі, аби переконатися, що дані є репрезентативними для всього спектру захворювання, й оцінити наявність достатньої кількості пацієнтів, наприклад, із певним генотипом, ускладненнями чи інфекціями для досліджень, які можуть принести користь спеціалістам і пацієнтам з МВ у майбутньому.

Для цього збираються так звані демографічні дані (поточний вік, стать, генотип); клінічні дані, які оновлюються раз на рік (функції легень, вага, зріст, інфекції); лікування та ускладнення. Параметри оцінюються за допомогою загального набору визначень і кодів, які можна порівняти. Європейське товариство МВ збирає дані за допомогою двох методів: використання електронних таблиць і використання конкретної програми введення даних.

Щоб створити реєстр розроблено програмне забезпечення для введення даних. Програмне забезпечення доступне через мережу Інтернет, і кожен спеціаліст може ввести дані для країни чи центру. Система забезпечує захист даних за допомогою шифрування, що ідентифікує пацієнта.

Усі дані зберігаються в університеті Мілана, I Sezione di Statistica Medica e Biometria «GAMassacaso» (Італія). Сервер розташований у безпечних приміщеннях, з обмеженим доступом уповноваженого персоналу. Зберігання даних погоджено з чинними данським, італійським законодавствами та законодавством ЄС про захист даних і затверджується Агентством із Захисту Даних Данії (Danish Data Protection Agency).

Відповідно до правил захисту даних, параметри, що зберігаються на сервері реєстру, мають бути анонімними (тобто пацієнти не повинні бути ідентифіковані). Тим не менш, для полегшення процесу введення даних бажано, щоб пацієнти легко розпізнавалися. З цієї причини програмне забезпечення введення даних дає операторові центру змогу побачити повне ім'я пацієнта під час введення даних, але генерує код пацієнта для персональних даних, що передаються в центральну базу даних.

Для забезпечення конфіденційності даних, якщо ви хочете використовувати програмне забезпечення введення даних, вам мають при- своїти код. Це гарантуватиме, що тільки ви

й авторизовані користувачі зможуть ідентифікувати дані.

Усі центри/національні реєстри, що беруть участь, зобов'язані отримати письмовий дозвіл місцевих органів захисту даних для запису конфіденційних даних пацієнтів. Пацієнти мають бути поінформовані щодо всіх планів зі збору й обробки їхніх даних. Окрім того, центри повинні зберігати форми інформованої згоди. Окремі центри несуть відповідальність за інформування національного реєстру або РПЄАМВ, якщо пацієнт відкликав його/її згоду. Дані, що стосуються цього пацієнта, мають бути негайно видалені з реєстру. Європейська асоціація МВ відповідає за зберігання й обробку даних відповідно до директив Європейського Парламенту і Ради від 24 жовтня 1995 року, а також данського й італійського законодавств про захист персональних даних.

Щорічні епідеміологічні звіти будуть зберігатись і публікуватись на веб-сторінках реєстру пацієнтів та Європейської асоціації МВ. Вони включатимуть презентацію основних даних епідеміологічних досліджень. Таблиці та графіки покажуть дані, агреговані на європейському рівні та на рівні окремої країни.

Тому **метою** роботи було проаналізувати дані хворих з МВ України, введених у РПЄАМВ за 2017–2018 роки, та порівняти із введеними параметрами за попередні роки.

Для досягнення даної мети були поставлені такі **завдання**:

1. Поповнити банк даних ДНК дітей із муковісцидозом і членів їхніх сімей.
2. Провести молекулярно-генетичне дослідження мутацій гена ТРБМ у осіб із підозрою на МВ.
3. Проаналізувати результати молекулярно-генетичного аналізу та секвенування гена ТРБМ.
4. Аналіз реєстру випадків муковісцидозу в Україні за даними 2017–2018 років порівняно з попередніми роками.

### Матеріали та методи дослідження

**Об'єкт дослідження:** перебіг муковісцидозу в пацієнтів, що проходили обстеження в ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» та перебували на амбулаторному/стаціонарному лікуванні в Західноукраїнському спеціалізованому дитячому медичному центрі. ДНК, виділена з лейкоцитів периферичної крові осіб із підозрою на МВ та членів їхніх родин.

**Обсяг досліджень:** проведено 210 вимірювань хлоридів поту методом пілокарпінового

іонофорезу. Виділено 210 зразків ДНК хворих із підозрою на МВ та членів їхніх сімей. Проведено молекулярно-генетичне дослідження мутацій гена ТРБМ у 70 хворих на МВ з неідентифікованими мутаціями гена ТРБМ. Опрацьовано дані 210 хворих на МВ, які хоча б один раз зверталися до Львівського центру МВ у період 2017–2018 рр.

**Матеріали та методи.** Досліджувану групу становило 210 пацієнтів з підтвердженим діагнозом МВ у період 2014–2018 рр. Усі хворі проходили обстеження в ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» та перебували на стаціонарному лікуванні в Західноукраїнському спеціалізованому дитячому медичному центрі.

Для формування груп пацієнтів із високим ризиком МВ проводили детальний збір анамнезу, оцінювали клінічну картину, проводили вимірювання електролітів у поті та молекулярно-генетичне дослідження мутацій гена ТРБМ.

Усім особам досліджуваної групи з лейкоцитів периферичної крові проводили виділення й очищення ДНК методом висолування [26] для подальших молекулярно-генетичних досліджень. Визначали вміст електролітів у поті методом пілокарпінового електрофорезу за Gibson L, Cooke R, 1959 [11].

Ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro* проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [17]. ПЛР здійснювалась в автоматичному режимі на термоциклері «Терцик» («ДНК-технологія», Росія). Для ідентифікації мутацій гена ТРБМ застосовували метод рестрикційного аналізу продуктів ПЛР відповідних послідовностей.

Електрофорез тотальної ДНК і продуктів ПЛР проводили в 2% агарозному гелі в камері для горизонтального електрофорезу «MGU-202T». Для розділення продуктів ПЛР з малою молекулярною вагою проводили електрофорез ДНК у 10% поліакриламідному гелі, приготованому на боратному буфері в камері для вертикального електрофорезу «HELICON». Електрофореграми сканували на ультрафіолетовому транслюмінаторі «ЕСХ-15.М». Отримані сигнали порівнювали з маркерами довжин і на основі цього детектували розміри отриманих фрагментів. Результати сканування гелів знімали цифровою камерою «Gel Imager» через червоний світлофільтр на ультрафіолетовому транслюмінаторі при довжині хвилі 256 нм. Обробку зображень здійснювали на комп'ютері за допомогою програм Adobe Photoshop CS та Gel Explorer 2.0.

Таблиця 1

Спірометричні дані (ОФВ1, %) у різних вікових групах пацієнтів з МВ за 2017 рік

Вікова група, років	Загальне число	Середнє значення, %	Мінімум	25-та перцентиль	Медіана	75-та перцентиль	Максимум
6–11	41	95,7	57,1	84,5	98,5	107,8	131,1
12–17	22	84,2	22,5	74,0	86,8	102,2	106,2
18–24	7	73,7	36,2	51,3	83,8	88,0	90,6
25–29	2	39,4	24,4	24,4	24,4	54,5	54,5
30–34	1	43,5	43,5	43,5	43,5	43,5	43,5

Створення й аналіз реєстру випадків МВ в Україні на базі Європейського реєстру проводили з використанням комп'ютерної програми Ecfstracker.eu.

### Результати досліджень та їх обговорення

Опрацьовано дані 210 хворих на МВ, які хоча б один раз зверталися до Львівського центру МВ у період 2017–2018 рр., з використанням комп'ютерної програми ecfstracker.eu. за умови підписання пацієнтами, їхніми батьками чи опікунами інформованої згоди на внесення даних. Зібрано та проаналізовано ретроспективні дані, які включають загальні демографічні показники: вік діагностики, стать, підстави для встановлення діагнозу — результати потової проби та молекулярно-генетичні дослідження мутацій гена ТРБМ. Ці дані вводять у реєстр одноразово. Показники антропометрії, спірометрії, дані бактеріологічних посівів, лікування вводять у реєстр щороку. Також збиралися відомості щодо ускладнень у хворих на МВ: злякисні новоутворення, цукровий діабет, пневмоторакс, бронхолегеневий аспергільоз. Таким чином, названі параметри можна буде відслідковувати і оцінювати тенденцію їхніх змін у часі (табл. 1,2). У перспективі це допоможе проводити порівняльний аналіз даних пацієнтів, хворих на муковісцидоз нашої держави із даними інших країн, надасть можливості запозичити кращі схеми моніторингу та лікування, а також організувати і оптимізувати медичну допомогу хворим.

Показники функції зовнішнього дихання за даними спірометрії (ОФВ1, %) у різних вікових групах пацієнтів з МВ представлено в табл. 1 та 2.

Зібрано та проаналізовано ретроспективні дані, які характеризують показники діагностики, лікування, перебігу МВ, нутритивний статус, статево-вікову структуру, поширеність бактеріальних збудників. Частота і спектр ідентифікованих мутацій гена ТРБМ представлено у 299 хворих на МВ за даними реєстру (2014–2018 рр.). Встановлено розподіл алелей і генотипів мутацій гена ТРБМ у хворих на МВ: 57% усіх діагностованих випадків були гомозиготами за мажорною мутацією F508del, та у 31% пацієнтів вона виявлена в гетерозиготному стані.

Середній вік проаналізованої вибірки пацієнтів з України становить 11,8 років, що значно нижче, ніж загальноєвропейські показники (18,0 років). Середній вік встановлення діагнозу (3,5 роки) у проаналізованій вибірці майже збігається із загальноєвропейськими даними (3,9 роки). Проте значно рідше у нас діагностують МВ у пацієнтів дорослого віку: 2% проти 10%. Співвідношення частки пацієнтів із МВ дитячого та дорослого віку (старше 18 років), за проаналізованими даними, становить 78% та 22%, на відміну від розвинутих європейських країн, у яких це співвідношення становить 50% на 50%, а інколи й частка пацієнтів дорослого віку переважає. Цей показник також відображає тривалість життя цих пацієнтів і вказує на значний ресурс у разі забезпечення таких хворих протокольним лікуванням.

Таблиця 2

Спірометричні дані (ОФВ1, %) у різних вікових групах пацієнтів з МВ за 2018 рік

Вікова група, років	Загальне число	Середнє значення, %	Мінімум	25-та перцентиль	Медіана	75-та перцентиль	Максимум
6–11	34	97,8	61,8	89,7	100,2	106	127,3
12–17	39	78,4	32,0	66,4	83,2	95	111,2
18–24	16	74,3	29,6	65,4	76,5	92,2	100,7
25–29	3	86,1	74,7	74,7	82,5	101,2	101,2
30–34	1	38,8	38,8	38,8	38,8	38,8	38,8
35–39	2	87	67,9	67,9	67,9	106	106

Таблиця 3

Частота хронічного інфікування *Pseudomonas aeruginosa* серед хворих на МВ різних вікових груп

Вік хворих на МВ, роки	Хронічне інфікування <i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
	невідомо, n (%)	ні, n (%)	так, n (%)	всього
<18	55 (28,5%)	78 (52,57%)	43 (18,93%)	176
≥18	10 (23,13%)	8 (18,97%)	20 (57,9%)	38
Разом	65	86	63	214

Таблиця 4

Частота хронічного інфікування *Staphylococcus aureus* серед хворих на МВ різних вікових груп

Вік хворих на МВ, роки	Хронічне інфікування <i>Staphylococcus aureus</i>			
	невідомо, n (%)	ні, n (%)	так, n (%)	всього
<18	56 (28,9%)	68 (48,03%)	72 (23,07%)	196
≥18	9 (22,3%)	11 (29,1%)	18 (48,6%)	38

Важливим прогностичним чинником щодо тривалості життя хворих на МВ є хронічна інфекція бронхолегеневого дерева, тому окремо у реєстрі висвітлюються дані щодо колонізуючих бактерій, зокрема, із залученням *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus* серед пацієнтів різних вікових груп (табл. 3,4). Слід відзначити тенденцію до зниження рівня хронічного інфікування дихальних шляхів *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* в Україні порівняно з середніми даними Європейського реєстру за аналізований період (2017 та 2018 роки).

Тривалість і якість життя у хворих на МВ корелює із даними нутритивного статусу, якому в Україні приділяється недостатня увага. Проаналізовано та внесено щорічні антропометричні показники, на основі яких програма «Ecfstracker.eu» розрахувала індекс маси тіла для пацієнтів різних вікових груп і, залежно від статі, відхилення від індексу маси тіла (Z-scores) та відхилення від росту (Z-scores). Значення показника (Z-scores) щодо маси тіла хворих на МВ різного віку за даними 2018 року наведено у табл. 5.

Ще одним важливим чинником у якісному довготривалому житті пацієнта з МВ є доступність сучасних лікарських засобів, зокрема, інгаляційних антибіотиків, ДНК-ази тощо. Практично всі хворі на МВ з України, які внесені в Європейський реєстр, мають замісну

терапію панкреатичними ферментами (100% і 99,8%), на відміну від європейських країн, у яких є частка пацієнтів, яким це лікування не призначають. Такий факт може бути зумовлений відсутністю або низьким рівнем діагностики в Україні форм МВ з достатньою зовнішньосекреторною функцією підшлункової залози. Частка пацієнтів, які приймали препарат ДНК-ази у 2018 р., зросла, що пов'язано із дією державної програми із забезпечення медикаментами хворих на МВ. Ця тенденція зберігалась і щодо застосування інгаляційних антибіотиків.

Проблематика діагностики МВ є також актуальним питанням в Україні. Зокрема, встановлено, що дуже рідко діагностується захворювання у пацієнтів старшого віку, не діагностуються асимптоматичні випадки МВ і випадки легкого перебігу. Пацієнти, старші 18 років, швидко регресують через відсутність програм для лікування дорослих пацієнтів із МВ. Середня тривалість життя хворих на МВ і середній вік значно відстають порівняно з розвинутими країнами.

Інформацію з реєстру пацієнтів можна застосовувати для вибору ефективних протоколів терапії та моніторингу, розробки нових методів лікування МВ, довгострокового планування розподілу витрат на медичне обслуговування й охорону здоров'я. Порівняння інформації між цен-

Таблиця 5

Значення показника Z-score для маси тіла у хворих на МВ різного віку за 2018 рік

Вікова група, років	Загальне число	Середнє значення, %	Мінімум	25-та перцентиль	Медіана	75-та перцентиль	Максимум
0–1	7	0,1	-2,6	-1,0	0,3	1,6	1,8
2–5	39	0,1	-2,4	-0,4	0,0	0,8	2,9
6–11	37	-0,3	-1,6	-1,0	-0,6	0,4	2,9
12–17	39	-1,0	-3,0	-2,1	-0,8	-0,1	0,7
18–24	19	-0,7	-3,0	-1,0	-0,8	-0,3	0,9
25–29	4	-0,7	-1,3	-1,3	-0,9	-0,4	-0,2
30–34	2	-0,1	-0,8	-0,8	-0,8	0,6	0,6
35–39	2	-0,7	-1,4	-1,4	-1,4	0,0	0,0

трами, лікарнями у межах однієї країни дає змогу визначити оптимальні схеми терапії та моніторингу МВ. Це допоможе покращити умови діагностики та лікування, а також епідеміологічні заходи, зробить доступними сучасні лікарські засоби та можливості для трансплантації органів.

### Висновки

1. Показано значну алельну гетерогенність випадків муковісцидозу: серед 210 пацієнтів із діагнозом муковісцидоз виявлено 49 алелів і 68 різних генотипів гена ТРБМ.

2. Найбільш поширеною мутацією була F508del. 57% усіх діагностованих випадків були гомозиготами за мажорною мутацією F508del, та у 31% пацієнтів вона виявлена в гетерозиготному стані.

3. З використанням комп'ютерної програми cefstracker.eu на базі Європейського реєстру створе-

но реєстр випадків МВ та опрацьовано дані 210 хворих на МВ, які хоча б один раз зверталися до Львівського центру МВ у період 2017–2018 років.

4. Співвідношення частки пацієнтів із МВ дитячого та дорослого віку (старше 18 років) становить 78% і 22%, із зростанням частки дорослих пацієнтів порівняно з попередніми роками. Середній вік хворих на МВ в Україні (11,8 років) є вірогідно меншим, ніж у розвинутих країнах (18,0 років).

5. Моніторинг частоти хронічного інфікування *Pseudomonas aeruginosa* та результатів дихальних тестів протягом років свідчить про покращення показників дихальної функції у хворих на муковісцидоз в Україні.

6. Представлені дані можуть бути корисними для поліпшення генетичного тестування в Україні, а також для генетичного консультування.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Abbott J, Havermans T, Jarvholm S, Landau E, Prins Y, Smrekar U et al. (2019). Mental Health screening in cystic fibrosis centres across Europe. *J Cyst Fibros.* 18(2): 299–303.
- Balzano J, Fresenius A, Walker P, Berdella M, Portenoy RK, Bookbinder M et al. (2016). Web-based Symptom Screening in Cystic Fibrosis Patients: A Feasibility Study. *J Cyst Fibros.* 15(1): 102–108.
- Barben J, Rueegg CS, Jurca M, Spalinger J, Kuehni CE, Swiss Cystic Fibrosis Screening Group. (2016). Measurement of fecal elastase improves performance of newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 15(3): 313–317.
- Bombieria C, Claustres M, De Boeck K, Derichsd N, Dodge J, Girodonf E et al. (2011). Recommendations for the classification of diseases as CFTR related disorders. *J Cyst Fibros.* 10; Suppl. 2(2): 86–102.
- Camajova J, Berwouts S, Matthijs G, Macek Jr M, Dequeker E. (2009). Variability in the use of CE marked assays for in vitro diagnostics of CFTR gene mutations in European genetic testing laboratories. *Eur J Hum Genet.* 17(4): 537–540.
- Castellani C, Cuppens H, Macek MJr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P et al. (2008). Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros.* 7(3): 179–196.
- Cystic Fibrosis Mutation Database. (2012). Available from: [www.genet.sickkids.on.ca/cftr/](http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/)
- De Boeck K, Derichs N, Fajac I, de Jonge HR, Bronsveld I, Sermet I et al. (2011). New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros.* 10; Suppl. 2: 53–66.
- Eakin MN, Chung S-En, Hoehn J, Borrelli B, Rand-Giovannetti D, Riekert KA. (2017). Development and Validation of CF-Medication Beliefs Questionnaire: A mixed-methods approach. *J Cyst Fibros.* 16(5): 637–644.
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR et al. (2008). Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 153(2): 4–14.
- Gibson LE, Cooke RE. (1959). A test for the concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics.* 23(3): 545–549.
- Green DM, McDougal KE, Blackman SM, Sosnay PR, Henderson LB, Naughton KM et al. (2010). Mutations that permit residual CFTR function delay acquisition of multiple respiratory pathogens in CF patients. *Respir Res.* 11(1): 140.
- Keenan K, Dupuis A, Griffin K, Castellani C, Tullis E, Gonska T. (2019). Phenotypic spectrum of patients with cystic fibrosis and cystic fibrosis-related disease carrying p.Arg117His. *J Cyst Fibros.* 18(2): 265–270.
- Kotha K, Szczesniak RD, Naren AP, Fenchel MC, Duan LL, McPhail GL, Clancy JP. (2015). Concentration of Fractional Excretion of Nitric Oxide (FENO): A Potential Airway Biomarker of Restored CFTR Function. *J Cyst Fibros.* 14(6): 733–740.
- Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clar K, Condren ME et al. (2016). Clinical Practice Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers with Cystic Fibrosis. *Pediatrics.* 137(4): e20151784.
- McElvaney OJ, Gunaratnam C, Reeves EP, McElvaney NG. (2019). A Specialized Method of Sputum Collection and Processing for Therapeutic Interventions in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 18(2): 203–211.
- McPherson MJ. (1993). *PCR: a Practical Approach.* New York: Oxford University press. 253.
- Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R et al. (2015). Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): a new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros.* 14(6): 706–713.
- Pesce E, Gorrieri G, Sirci F, Napolitano F, Carrella D, Caci E et al. (2016). Evaluation of a systems biology approach to identify pharmacological correctors of the mutant CFTR chloride channel. *J Cyst Fibros.* 15(4): 425–435.
- Rogan MP, Stoltz DA, Hornick DB. (2011). Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator intracellular processing, trafficking, and opportunities for mutation specific treatment. *Chest.* 139(6): 1480–1490.
- Sawicki GS, Fink AK, Schechter MS, Loeffler DR, Mayer-Hamblett N. (2018). Rate and Predictors of Prescription of Lumacaftor — Ivacaftor in the 18 Months Following Approval in the United State. *J Cyst Fibros.* 17(6): 742–746.

22. Sole A, Oliveira C, Perez I, Hervas D, Valentine V, Baca Yopez AN, Oliveira G, Quittner A. (2018). Development and electronic validation of the revised Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ-R Teen/Adult): New tool for monitoring psychosocial health in CF. *J Cyst Fibros.* 17(5): 672–679.
23. Sosnay PR, Castellani C, Corey M, Dorfman R, Zielenski J, Karchin R et al. (2011). Evaluation of the disease liability of CFTR. *Methods Mol Biol.* 742: 355–372.
24. Tridello G, Menin L, Pintani E, Bergamini G, Assael BM, Melotti P. (2016). Nasal potential difference outcomes support diagnostic decisions in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 15(5): 579–582.
25. Tsui LC. (1995). The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Am J Respir Crit Care Med.* 151(3 Pt 2): S47–53.
26. Zastavna DV, Tyrkus Mla, Chorna LB, Makukh HV, Tretiak BI, vynakhidnyky. (2008, Apr 25). DU Instytut spadkovoї patolohii AMNU, patentovlasnyk. Method for separation of DNA from leucocytes of peripheral blood. (Sposib vydilennia DNK z leikotsytiv periferiinoi krovi). Patent Ukrainy № 32044. [Заставна ДВ, Тиркус МЯ, Чорна ЛБ, Макух ГВ, Третяк БІ, винахідники. (25 квітня 2008). ДУ Інститут спадкової патології АМНУ, патентовласник. Спосіб виділення ДНК з лейкоцитів периферійної крові. Патент України № 32044].

### Відомості про авторів:

**Макух Галина Василівна** — д.біол.н., пров.н.с. ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України». Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31А; тел. (032) 276-54-99. <https://orcid.org/0000-0001-7749-5353>

**Бобер Людмила Йосипівна** — к.мед.н., лікар-педіатр, дитячий імунолог, керівник Центру надання медичної допомоги хворим на муковісцидоз. Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27; тел. (032) 270-22-07.

**Роговик Наталя Володимирівна** — к.мед.н., асистент каф. педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69; тел. (032) 294-16-24. Лікар-педіатр Дитячого центру здоров'я імені А. Мазуренко. Адреса: м. Львів, вул. Стуса, 38А; тел. (032) 242-31-42. <https://orcid.org/0000-0001-5428-2419>

**Лига Ольга Володимирівна** — асистент каф. педіатрії №2 Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69; тел. (032) 294-16-24. Дитячий пульмонолог педіатричного відділення та Центру надання медичної допомоги хворим на муковісцидоз. Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27; (032) 270-22-07. <https://orcid.org/0000-0003-4945-6992>

**Ващук Олена Іванівна** — лікар-імунолог, керівник дорослого Центру Муковісцидозу. Комунальне некомерційне підприємство «Львівський обласний госпіталь інвалідів війни та репресованих імені Ю. Липи». Адреса: м. Львів-Винники, вул. В. Івасюка, 31; тел. (032) 296-11-45.

Стаття надійшла до редакції 08.07.2020 р., прийнята до друку 07.10.2020 р.

## ДО УВАГИ АВТОРІВ!

### АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

#### Open Researcher and Contributor ID (ORCID) — міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID — це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID ID».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password»

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID — це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.