



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 3 / 2016 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Пилотни данни от българския регистър на пациентите с муковисцидоза

Гергана Петрова^{1,2}, Надежда Янева³, Мария Калчева¹, Антон Алексиев¹,
Румяна Михова¹, Светлана Атанасова¹, Цвети Минчева¹,
Атанаска Георгиева¹, Светлана Атанасова⁴, Тая Стратева⁴, Алексей Савов^{1,3}

¹ Асоциация муковисцидоза, България

² Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Александровска“, София; Катедра по педиатрия, Медицински университет – София

³ Лаборатория по клинична генетика, СБАЛАГ „Майчин дом“, София; Катедра по акушерство и гинекология, Медицински университет – София;

⁴ Катедра по медицинска микробиология, Медицински университет – София

Pilot data from bulgarian cystic fibrosis registry

Guergana Petrova^{1,2}, Nadejda Yaneva³, Maria Kalcheva¹, Anton Alexiev¹,
Rumiana Mihova¹, Svetlana Atanasova¹, Tzveti Mincheva¹,
Atanaska Georgieva¹, Svetlana Atanasova⁴, Tanya Strateva⁴, Alexey Savov^{1,3}

¹ Bulgarian Cystic fibrosis association

² Pediatric clinic, UMHAT "Alexandrovskia", Sofia; Pediatric department, Medical University of Sofia

³ Laboratory for clinical genetics, University Hospital of Obstetrics and Gynecology "Maichin Dom", Sofia; Department of obstetrics and gynecology, Medical University of Sofia

⁴ Department of medical microbiology, Medical University of Sofia

Резюме

Отделено като самостоятелна нозологична единица през 1938 година кистичната фиброза на панкреаса или муковисцидоза (МВ) се приема за едно от най-старите известни генетични заболявания, като се предполага, че първата мутация водеща до МВ е възникнала преди повече от 52 000 години. В средновековния северно-европейски фолклор описват МВ със следната фраза: „Горко, но това дете, което целунало по челото е солено; то е обречено и скоро ще умре“, отразявайки фаталитета съпровождащ заболяването – до 1965 средна продължителност на живота при засегнатите е 2 години. Въведените съвременни терапии за агресивен подход към респираторната симптоматика доведоха до значително повишаване на средната продължителност на живот при тези пациенти. Подобно на световната тенденция и у нас през последните 20 години делът на възрастни пациенти расте значително. Към днешна дата над 35% от регистрираните пациенти в България са над 18-годишна възраст.

За да се реализира желанието ни за непрекъснати подобрения в обгрижването на хората с муковисцидоза, от изключително важно значение е детайлната информация за клиничното състояние и провежданото лечение при максимален брой болни, т.е. създаване на регистър.

Създаването на регистър на българските пациенти бе заложена като една от приоритетните цели на Асоциация Муковисцидоза през 2016 година. До момента от близо 200 пациенти получаващи скъпоструващи лекарства от НЗОК в България за муковисцидоза са събрани и обработени данните на повече от 140 от тях. Получените резултати са съпоставени с публикуваните данни за Европа от регистрите на Европейските страни за 2013 година.

Нашата дългосрочна цел е подкрепа на здравето на всички пациенти на най-високо ниво, за да могат да се възползват от по-ефективна прицелна терапия, която ще бъде на разположение за тях в бъдеще.

Ключови думи: регистър, муковисцидоза, предварителни данни

Abstract

Cystic fibrosis (CF), although described as a single disease entity in 1938 is thought to be one of the oldest genetic diseases, since the first CF-causing mutation has appeared almost 52,000 years ago. In the North-European Folklore form Middle there is a saying for CF - "Woe to that child which when kissed on the forehead tastes salty. He is bewitched and soon must die", which reflects the fatal outcome of the disease - until 1965 median life expectancy for CF was 2 years. Introducing newer aggressive therapy approach to respiratory symptoms led to significant increase in life expectancy for CF patients. Similarly to worldwide trend for the past 20 years the percentage of CF adult patients in Bulgaria increases. As of today over 35% of Bulgarian CF patients are adults.

In order to achieve our aim for constant improvement of care for CF patients, extremely important is detailed information for the clinical status and current treatment of as many as possible CF patients, ie. registry creating.

Creating a Bulgarian CF registry was set as one of the priority goals for the Bulgarian Cystic Fibrosis Association in 2016. Up to now from nearly 200 patients receiving expensive NHI reimbursed medications for CF in Bulgaria the data of 140 is collected and evaluated. Our results are compared to the European CF registry data, reflecting the status in CF patients in European countries for 2013.

Our long-term commitment is set into supporting the health of all CF patients in Bulgaria in order in future they to benefit from the highly effective target therapy.

Keywords: Registries, cystic fibrosis, preliminary data

Кореспонденция:

Д-р Гергана Петрова
e-mail: gal_ps@yahoo.co.uk

Correspondence:

Dr. Guergana Petrova, MD
e-mail: gal_ps@yahoo.co.uk

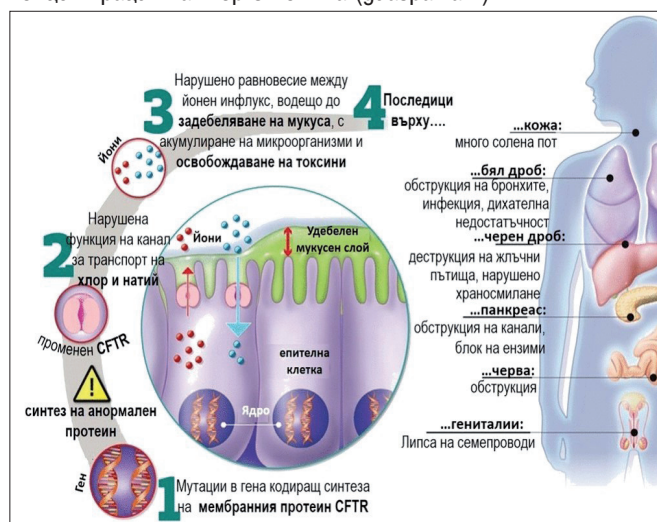
Въведение

През последното десетилетие на миналия век, група ентузиазирани медицински специалисти експерти в своята област (като Д-р Анни Куфарджиева и проф. Иво Кременски) създават първообразът на днешната „АСОЦИАЦИЯ МУКОВИСЦИДОЗА“ (АМ).

През 2004 г. АМ е регистрирана съгласно Закона за юридическите лица с нестопанска цел, в Софийски градски съд и същата е вписана в регистъра на Министерството на правосъдието като сдружение в обществена полза. АМ съгласно закона и горните регистрации е непартийно, доброволно, независимо сдружение с нестопанска цел, на хора страдащи от муковисцидоза и техните семейства, близки и съмишленици [1].

Муковисцидоза

Кистичната фиброза на панкреаса или муковисцидоза (МВ) е отделена като самостоятелна нозологична единица преди повече от 70 години – през 1938 година[2]. Тя е комплексно аутозомно-рецесивно заболяване, дължащо се на мутация в гена за регулатора на трансмембранния транспорт при муковисцидоза (CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), чиято основна функция е да регулира обема на течностите по епителната повърхност, чрез секреция на хлориди и потискане на абсорбцията на натрий [3]. Поради абнормния транспорт на електролити и вода в апикалния край на клетките най-честота изява на МВ е като хронично обструктивно белодробно заболяване, инсуфициентна екзокринна функция на панкреаса, обструктивна азооспермия и висока концентрация на хлор в потта (диаграма 1).



Диаграма 1. Патогенеза и основно засегнати органи при муковисцидоза (МВ)

До момента са известни над 1900 мутации в CFTR гена, не всички обаче водят до клинична изява на МВ. Част от мутациите се считат за мутантен вариант на нормата и не са свързани с клинична изява, друга част

са мутации с вариабилна клинична значимост – водят до заболяване при определени условия [4].

За България проучвания на Лаборатория по Клинична генетика (Националната Генетична лаборатория) показват, че 1/33 човека е носител, което предполага, че около 1 на 3600 човека е засегнат от МВ и при 65 950 раждания за 2015 година, се очаква от тях 18 деца да са болни[5]. По груби сметки за населението на България се очаква годишно да има около 1000-1300 пациента, но в действителност по официални данни за 2015 година, общия брой на пациентите в България е 187[6].

Въведените съвременни терапии за агресивен подход към респираторната симптоматика доведоха до значително повишаване на средната продължителност на живот при тези пациенти[7]. Подобно на световната тенденция и у нас през последните 20 години делът на възрастни пациенти расте значително. По данни от НЗОК от януари 2016 г. от 210 пациенти с МВ над 35% са над 18-годишна възраст. Към момента не са налични осъвременени, обобщени и официални епидемиологични данни за МВ в България. Липсата на епидемиологични данни е сериозен проблем за редките болести като цяло. Тези трудности са характерни за всички страни членки на ЕС[8].

За да се реализира желанието ни за непрекъснати подобрения в обгрижването на хората с муковисцидоза, от изключително важно значение е детайлната информация за клиничното състояние и провежданото лечение при максимален брой болни, т.е. създаване на регистър, което бе заложено като една от приоритетните цели на АМ за 2016 година. През февруари съвместно с УМБАЛ „Александровска“ се започна реализирането на тази цел.

Материал и методи

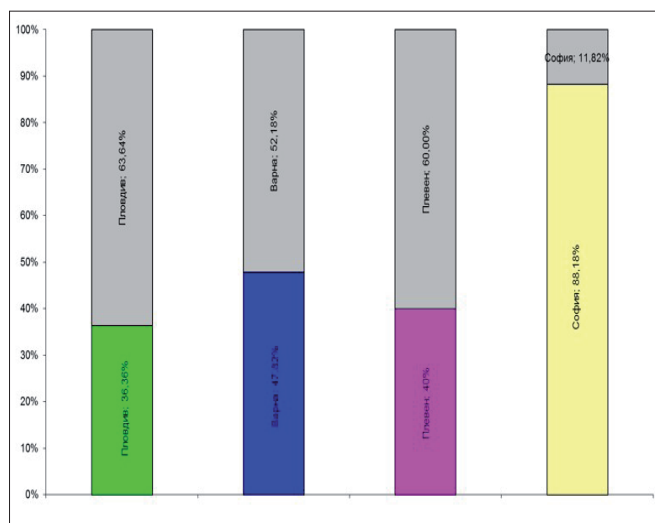
Прегледа се базата данни в Националната генетична лаборатория за генетично изследвани пациенти с МВ, както и стари списъци от общите събрания на АМ. Пациентите се проследяват основно в Университетските клиники в София, Варна, Плевен и Пловдив. Компютърна кореспонденция между лекуващите лекари също бе иницирана, но без да се получи очакван резултат. Събирането на информация бе посредством е-мейл, социални мрежи, телефонни и лични разговори с пациенти и близки на пациентите. Включването в регистъра е само при съгласие на пациентите/или техен представител (за пациентите деца). Данните са анонимизирани с цел запазване на конфиденциалността и персоналните детайли на пациентите. Допълнително информацията е и подадена в Европейската мрежа за създаване на електронен регистър на пациентите с МВ в Европа. (ECFSR) За графична и статистическа обработка са използвани SPSS 19 и Excel 2013.

Резултати

Съгласно налични стари списъци – около 210 пациента се лекуват със скъпоструващи лекарства за МВ във Варна (22%), Пловдив (16%), Плевен (9%) и София (53%). За последните 9 месеца (декември 2015-август 2016) има 6 ново-диагностицирани пациента с МВ в болниците в гр. София (СБАЛББ „Св.София“; УМБАЛ „Александровска“; УМБАЛСМ Пирогов). Информация за ново-диагностицирани пациенти в другите 3 града не бе получена.

Събрана информация (към 01.09.2016 г.) – за 139 пациента живеещи в България; 8 пациента българи, които живеят и се лекуват в чужбина (Испания, Германия, Италия, Великобритания); 3 пациента българи, за които има отказ да бъдат включени в регистъра, и те не са включени в обработката на данни. Разпределени според МУ, в който се обслужват са както следва 97 в София, 22 във Варна, 12 в Пловдив и 8 в Плевен.

Предполага се наличие на още около 60 живи пациента с МВ, за които няма данни в регистъра, поради липса на информация за телефон или адрес за контакт. Процентно покритие на регистрирани пациенти спрямо предполагаем брой по централите (диаграма 2).



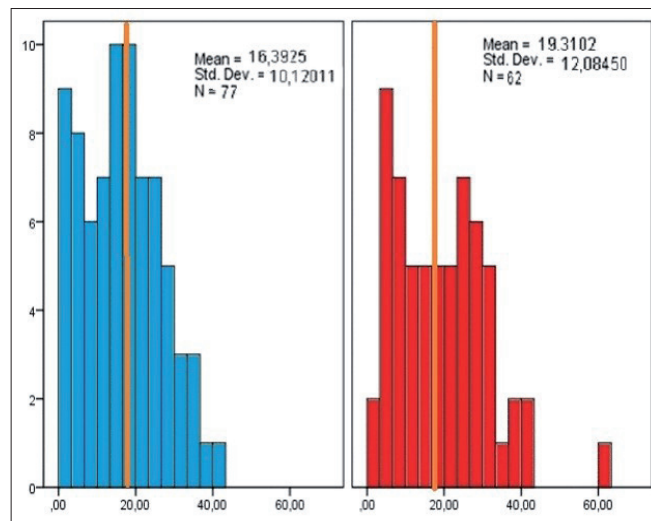
Диаграма 2. Процентно покритие на регистрирани пациенти спрямо предполагаем брой по МУ (в сиво са процентите нерегистрирани пациенти спрямо предполагаемата бройка пациенти на дадения МУ).

Разпределение по пол и възраст

При разпределението по пол 63 пациента са от женски, а останалите 76 от мъжки пол. Разпределението мъже:жени е подобно на средното при другите Европейски държави, като най-близо сме до Холандия, Гърция, Ирландия и Унгария по този показател. В Румъния превалят значително пациентите от мъжки пол [9].

Средната възраст на пациентите с МВ в България е 17,69 г. \pm 11,09 г. (0,24 до 61,29), което е с 2 години

по-малко от данните за 2013 г. на ECFSPR – 20,1 г. Тази разлика е предимно за пациентите от мъжки пол, където изоставането е по-голямо – за България е 16,39 г. срещу 19,6 г., цифрите при жените са 19,3 г. срещу 20,5 г. (диаграма 3).



Диаграма 3. Разпределение по пол и възраст. Сините колонки са мъжете, червените – жените. Оранжевата линия разделя пациентите на под и над 18 години.

От анализирани 139 пациента 73 са деца (43 момчета и 30 момичета), а 66 са над 18-годишни (33 мъже и 33 жени), т.е. 52,62% са под 18 години. За 2013 ECFSPR данните сочат 49,1% за деца и 50,9% възрастни, за 2014г. за САЩ регистрат 50,7% възрастни и 49,3% деца [10].

Бременности и трансплантации

От пациентките над 18 години (33 жени) - 6 (18%) са родили деца в предходните 1-5 години. Което е относително по-висок процент от данните за САЩ 2014, където около 12 % от пациентките над 18 годишна възраст са родили през последните 5 години. Възможно обяснение на този факт е малката бройка пациенти в България – 139 спрямо регистрирани над 28 000 в САЩ.

Трима пациенти от мъжки пол са с подадени документи за белодробна трансплантация, една жена е с подадени документи за сърце-бял дроб трансплантация, една жена е с показатели за трансплантация, но не е подала документи. По отношение на тези показатели сме много по-назад от САЩ и развитите Европейски страни, поради липса на възможност за извършване на операцията в България. В САЩ напр. 1 от всеки 6 пациента над 40 години е с трансплантиран бял дроб. Във Франция около 9% от пациентите са с трансплантиран бял дроб, а за Белгия този процент е дори по-висок – 11%.

От пациентите под 18-годишна възраст един през февруари 2016 г. е с извършена трансплантация на черен дроб и панкреас в Италия. Няма данни за други пациенти

с МВ в България с трансплантиран черен гроб. За Европа най-висок дял на пациенти с трансплантиран черен гроб спрямо регистрираните е Австрия – над 1,5%.

Възраст на диагностициране

Медианна възраст на диагностициране за ECFSPR е 3,6 месеца, което е значително по-ниско от данните за България 11 месеца. В Европа над 85% от пациентите са диагностицирани преди навършване на 1 година, докато при нас такива са само 48,92%.

Поради значителното разнообразие на клиничната изява и атипичните форми, в сравнение с предходни години нараства възрастта на диагностициране, което повишава средната възраст на диагноза за ECFSPR е 4,08 подобно на Българската - $3,79 \pm 51,52$ (0,0-49,6), като момчетата се диагностицират значително по-рано от момичетата ($p=0.035$).

Разпределение по генетични мутации

От 139 пациента, само 1 не е изследван генетично (0,7% от всички, което е значително по-ниско от средните данни за ECFSPR -1,8% неизследвани). За отбелязване е, че в Гърция, Франция и Дания 100% от пациентите са изследвани. С две доказани мутации са 120 пациента или 88,28% за България спрямо 85,88% средно за Европа (100% за Дания). Само с 1 мутация са 16 – 11,72% спрямо 14,12%

За България най-чест генотип е комбинация delF508/ друга мутация – 46% (40% за Европа), следвано от хомозиготи по delF508 – 35% (42% за Европа) и две не-delF508 мутации – 19% (18% за Европа)

Разпределение по алели показва, че най-честия алел е delF508 (58,27 % спрямо 62,03% за ECFSPR, и 59,7% за САЩ), следван от N1303K (5,39% срещу 2,10% ECFSPR, 2% САЩ, но подобно на Италия – 5,64%; мутацията е характерна за Южна Европа и Близкия Изток), G542X (3,23 срещу 2,74% ECFSPR, а най-висок е % в Гърция; мутацията е характерна за Южна Европа и Средиземноморието), Q220X (2,98% у нас, няма я в топ 15 на Европа и на САЩ, по тази причина се сравнява според данните на cftr.org, където мутацията е описана в около 90 пациента в световен мащаб) [11], 2184insA (2,15% по cftr.org при около 320 пациента и малко под 1% от пациентите в САЩ), W1282X (1,79 спрямо 1,14% ECFSPR и около 2% за САЩ, най-висок е % в Израел; характерна мутация за Ашкенази и за Близкия Изток) [12], 3849+10kb C->T (1,79% спрямо 0,79% за Европа и под 1% за САЩ; характерна за Ашкенази, Южна Европа, Близкия Изток, Иран и Индия) [9-10, 12], R347P (1,79% по cftr.org при около 512 пациента в Южна Европа и Латинска Америка, под 1% от пациентите в САЩ), del exons 18-20 (1,79% няма я дори и в cftr.org), 2789+5G->A (1,79% по cftr.org при около 940 пациента с Европейски произход, и малко под 1% от пациентите в САЩ), 621+1G->T (1,07% спрямо 0,58%

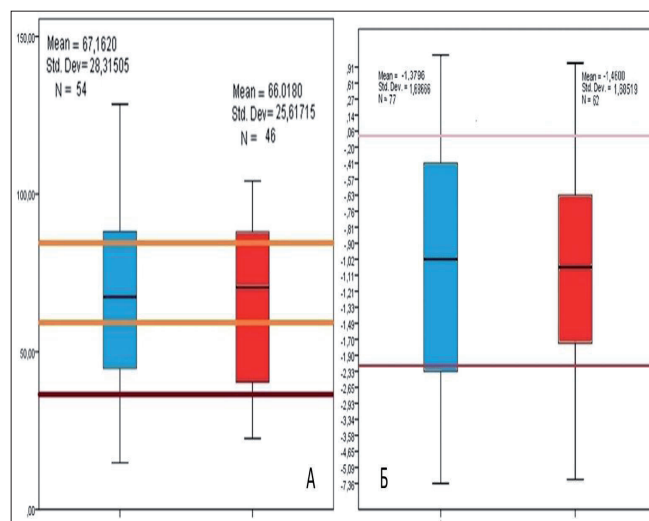
ECFSPR, най-висок дял в Гърция и около 1% за пациентите в САЩ; характерна е за Южна Европа), 2183AA (1,07% спрямо 0,58% ECFSPR, най-висок дял в Италия; характерна мутация за Южна Европа, Близкия Изток, Латинска Америка и Иран), 1677 delTA (1,07% по cftr.org при около 75 пациента от Южна Европа и Близкия Изток).

Клинична изява

Мекониум илеус е регистриран при 4 от нашите пациенти 2,78%, което е много малък процент в сравнение с данните от ECFSPR – 15%.

По отношение на показателите за белодробна функция стойностите за България са по-ниски от тези за Европа. FEV₁ (6 – 17,9 год.) $79,27 \pm 23,35\%$, подобно на данните от Унгария и Словения, за Европа средно е 92%. (FVC (6-17,9 год.) $84,15 \pm 20,03\%$). За FEV₁ (над 18 год.) $55,84 \pm 25,62\%$, подобно на данните от Великобритания (55%), Молдова (59%), Сърбия (54%), Португалия (59%), и по-добри само от Латвия (40%), за Европа средно е 65%. (FVC (над 18 год.) $64,92 \pm 24,15\%$) (диагр. 4а). Съпоставката на тези данни обаче е трудна, поради различните използвани апарати и не-стандартизирано проведени някои изследвания по ATS/ERS guidelines – напр. изпълнен само един манювър без повторение; не запущване на носа при изпълнението; неправилна техника на изпълнение.

Показателите за хранителен статус – тегло и боди-мас индекс (BMI) са едни от най-ниските в Европа, съизмерими само с тези на Украйна (-1,2), Русия(-1,3) и Латвия (-1,2) (диагр.4 б). Тък също изниква проблем за правилната статистика тъй като са използвани различни, не винаги калибрани ръстомери и кантари.



Диаграма 4. а) Бокс-плот на стойностите на Форсиран експираторен обем за 1 секунда (FEV1) в проценти от предвидените стойности при момчета /мъже (синьо) и момичета/жени (червено). Тъмно червената линия маркира 40% – стойност показваща много тежко засягане на белодробната функция. Двете оранжеви черти маркират стойности 80%

(горната) и 60% (долната). При стойности над 80% FEV1 функцията на белите дробове се приема за нормална.

б) Бокс плот на средното отклонение на ВМІ при момчета / мъже (синьо) и момичета/жени (червено). Тъмно червената линия маркира отклонение от - 2 – стойност показваща много лош нутритивен статус. Светло-розовата черта маркира „златната среда“ за нутритивния статус при здрав организъм.

Хронични и други инфекции

Хронична инфекция с *Pseudomonas aeruginosa* се установява при 91 пациента (65,40%) – 66,6% за възрастните и 64,38% за децата. За децата това е един от най-високите проценти, съизмерим с Молдова (64,58%) и Гърция (60%). При възрастните с по-високи данни са Латвия (77%), Украйна (90%), Сърбия (77%), Гърция (73%), а другите страни докладват по-ниски стойности, като най-високи от тях са Македония и Швеция с 59%⁹. Хронична инфекция със *Staphylococcus aureus* се установява при 36 пациента (25%) – 18,18% за възрастните и 32,87% за децата, а децата това е един от ниските проценти за Европа, съизмерим със Словакия (32%), но далече по-висок от Великобритания (8%). При възрастните най-близки са данните на Гърция (23%) и Великобритания (23%)⁹. Хронична инфекция с *Burkholderia ceracia complex* се установява при 3 пациента (2,5%) – 3,03% за възрастните и 1,3% за децата – едни от ниските стойности в Европа за възрастни, а за деца по принцип са единични случаи описани в популациите.

В световен мащаб при пациентите с МВ през последните години нараства делът на нетуберкулозните микобактерии. За съжаление идентификацията на тези бактерии в България е изключително затруднена и към момента, има оскъдни данни за пациенти с тези микроорганизми [13]. Показателен е факта обаче, че един от българските пациенти, живеещи в чужбина е с изолиран такъв микроорганизъм още при първо посещение в центъра, който посещава понастоящем, т.е. вероятно той е бил инфектиран и в България, където тази инфекция не е установена. Това е и основния проблем при микробиологичната идентификация на пациентите с МВ – рядко се изолират други микроорганизми. За пациентите от малките населени места, които използват малки лаборатории, понякога се получава резултат *Pseudomonas spp.*

Употреба на лекарствени средства

Ензимна субституция провеждат 134 пациента (96,4% от всички) – съизмеримо с Дания, Македония, Украйна, Румъния; средно за Европа е 79%. Пулмозим инхалират 110 пациента (79,3% от всички и 94,82% от пациентите навършили 5 години), сравнително висок процент, в Европа само 3 страни докладват по-високи стойности – Дания, Русия и Литва. Хипертоничен разтвор за инхалция прилагат близо 58,99% подобно на Испания, Швейцария и Израел.

Инхалаторен антибиотик е предписан на 57,55% от всички пациенти и 70,79% от пациентите навършили 6 години – това е един от най-високите проценти в Европа (по-нисък само от Израел, Латвия и Гърция). За отбелязване е наличие само на 1 прахова форма до април 2016 г., което затруднява прилагането на инхалаторния антибиотик, особено при най-малките и при големите пациенти с ниски показатели от функционалното изследване на дишането. Различни са и схемите на прилагане на инхалаторен антибиотик, както и инхалаторни антибиотици при пациенти под 6 години в някои страни [14]. Урзофалк приемат 25 пациента (17,98%) подобно на данните на Израел.

Усложнения при пациентите с МВ в България

Диабет е установен при 10 пациента (13,6% от възрастните и 1,3% от децата), което е сравнително ниско, напр. в Дания докладват за 41% диабет при пациентите над 18 години. За кръвохрак поне един епизод през годината съобщават 26 пациента (18,7%), което е най-висок процент за Европа, доближаващ се само до Молдова (14%). За пневмоторакс от предходната година споделят 2 пациента (1,43% от всички или 3% от възрастните) – съизмеримо с данните от Европа.

Проблеми при създаването на регистъра

При създаването на регистъра се очертаха няколко съществени проблема. Няколко пациента отказаха да бъдат включени поради страх от стигматизация и заклеймяване като хронично болни. Показателно е, че именно тези пациенти отказват контакт с други пациенти или с АМ. Натъкнахме се и на липса на разбиране за нуждата от изготвяне на регистъра – особено при пациентите от етнически малцинства или от много малки населени места, където също се „крие, съседите да не научат, че детето е болно“. Нерядко беше предоставяна ненужна информация (като акт за раждане или лична карта), а същевременно липсва важна информация – например актуални ръст и тегло, или данни от спирометрията. Показателна е и липсата на създадени навици за съхранение на медицинска документация – загубени епикризи и изследвания.

Най-неочакван и неблагоприятен факт се оказа липсата на добра колаборация между лекуващите лекари и страх от „открадване“ на пациенти. Поради тази причина, повече от половината пациенти обгрижвани в другите медицински университети не са включени в настоящия регистър.

Изводи

Създаването на регистър се приема радушно от пациентите с МВ с прогнозирано около 64% покритие от всички пациенти в България.

Отказът за включване в регистъра е предимно свързан със социални и психологични причини – 2% от пациентите с които се свързахме отказаха да се включат.

За разлика от публикации от 2010-та година, средната възраст на пациентите в България е над 17 години, със значително повишаване на процента възрастни – над 47% [15].

По отношение на хранителния статус българските пациенти значително изостават в сравнение с европейските пациенти, което корелира с по-ниските стойности на показателите от функционалното изследване на дишането и средната възраст на пациентите.

Липсата на неонатален скрининг обяснява по-късната медианна възраст на диагностициране – три пъти по-висока от стандартната за Европа.

Изключително висок процент генетично изследвани пациенти, нареждащ ни веднага след първенците на Европа.

Разпределението на откритите мутации ни позиционира близко до Гърция, Италия и Израел, но също така четвъртата най-честа мутация у нас е изключително рядка в световен мащаб.

Трудно унифициране на резултатите по отношение на показатели от спирометрията и микробиологични изолати за цялата страна.

Много висок процент пациенти получават специализирани лекарства, което вероятно е причина за доближаване на данните за средната възраст на пациентите до тази в Европейските страни, независимо от лошия нутритивен статус.

Заклучение

С общи усилия мечтата за създаване на действащ регистър е на път да се реализира и по този начин да се приближим с още една стъпка към световните стандарти за лечение на това заболяване.

Библиография

1. Устав „Асоциация муковисцидоза“ (<https://www.lifewithcf.org/?p=42>)
2. Anderson D. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child* 1938;56:344-389.
3. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009; 373: 1891–1904.
4. Ferec C, Cutting GR. Assessing the Disease-Liability of Mutations in CFTR. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012;2(12):a009480
5. Сабоѝ А Генетични дефекти при пациентите с муковисцидоза в България. *Inspiro*. 2011; 15(3):30-33
6. <http://medicalnews.bg/blog/2015/11/16/om-асоциация-муковисцидоза-се-оплака/>
7. Elborn S, Cystic fibrosis, ERS lung white book 2013
8. « Disease Registries in Europe », Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, January 2011 <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf>
9. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry Annual Data Report 2013
10. Cystic Fibrosis Foundation National Patient Registry Annual Data Report 2014
11. <http://cfr2.org/>
12. Castellani C, Cuppens H, Macek M, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2008;7(3):179-196.
13. Бачийска Е. Наръчник за микробиологична диагностика на туберкулозата, Изток- Запад, София, 2005
14. Gibson RL et al Significant Microbiological Effect of Inhaled Tobramycin in Young Children with Cystic Fibrosis *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003 167:6, 841-84
15. ECFS Patient Registry Report on 2007 data