

Влияние возраста и генотипа на функцию легких у детей с муковисцидозом

В.В.Шадрина¹ ✉, А.Ю.Воронкова², М.А.Старинова², О.И.Симонова^{3,6}, Д.Ф.Сергиенко⁴,
С.Ю.Семыкин⁵, Н.Ю.Каширская², Е.И.Кондратьева²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, 26

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

³ Федеральное государственное автономное учреждение Министерства здравоохранения Российской Федерации «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»: 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 12

⁵ Обособленное структурное подразделение «Российская детская клиническая больница Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, 117

⁶ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Выявление начальных проявлений функциональных нарушений легких при муковисцидозе (МВ) имеет огромное значение для своевременной коррекции терапии и улучшения прогноза заболевания. **Целью** исследования явилось выявление у детей с МВ наиболее угрожаемых по снижению функции легких возрастных периодов при различных генотипах. **Материалы и методы.** Проведен анализ показателей функции внешнего дыхания (ФВД), оцененных с помощью спирометрии, у пациентов с МВ в возрасте 6–18 лет по данным Национального регистра больных МВ (2018). **Результаты.** Установлено, что в возрасте 6–10 лет показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) при «тяжелых» генотипах были статистически значимо ниже по сравнению с таковыми при «мягких» генотипах. В раннем подростковом периоде показатели ФВД продолжали снижаться как при «тяжелых», так и при «мягких» генотипах без статистически подтвержденных различий. В целом в подростковом периоде 15–18 лет сохраняется тренд снижения показателей ФВД при «тяжелых» генотипах, в то время как при «мягких» вариантах наблюдается прирост по сравнению с возрастными группами 11–14 лет. **Заключение.** Показано, что «тяжелые» патогенные варианты *CFTR* оказывали негативное влияние на показатели ФВД во всех возрастных группах. При «мягких» генотипах у пациентов в возрасте 15–18 лет показатели ФВД были выше, чем у детей в возрасте 11–14 лет. Рекомендовано совершенствовать программы наблюдения за подростками с МВ.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности. Авторы выражают благодарность оргкомитету проекта «Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации», представителям региональных центров муковисцидоза, пациентам и / или их представителям за предоставленную информацию (<http://mukoviscidoz.org/>).

Для цитирования: Шадрина В.В., Воронкова А.Ю., Старинова М.А., Симонова О.И., Сергиенко Д.Ф., Семыкин С.Ю., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. Влияние возраста и генотипа на функцию легких у детей с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 159–166. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-159-166

The effect of age and genotype on lung function in children with cystic fibrosis

Vera V. Shadrina¹ ✉, Anna Yu. Voronkova², Marina A. Starinova², Nataliya Yu. Kashirskaya²,
Ol'ga I. Simonova^{3,6}, Diana F. Sergienko⁴, Sergey Yu. Semykin⁵, Elena I. Kondratyeva²

¹ Academician E.A.Vagner Perm' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Petropavlovskaya 26, Perm', 614990, Russia

² Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics": ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, Russia

³ Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia: Lomonosovskiy pt. 2, build. 1, Moscow, 119991, Russia

⁴ Astrakhan' State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: Astrakhan', Bakinskaya ul. 12, 414000, Russia

⁵ Russian Children's Clinical Hospital of N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: Leninskiy prospekt 117, Moscow, 119571, Russia

⁶ I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Identifying the initial manifestations of pulmonary functional disorders associated with cystic fibrosis (CF) is essential for timely correction of the therapy and improvement of the prognosis. **The aim** of the study was to identify the age periods with the highest risk of a decrease in lung function in children with different CF genotypes. **Methods.** Lung function (LF) was analyzed using spirometry results in CF patients aged 6 to 18 years from the Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation 2018. **Results.** The forced expiratory volume in one second (FEV₁) was statistically significantly lower in children aged 6 – 10 years with “severe” genotypes than in the children with “mild” genotypes. The lung function was reduced at 11 – 14 years of age in both “severe» and “mild” genotypes without any statistically significant difference. In general, the trend of a decrease in lung function in “severe” genotypes persists in the adolescent period from 15 to 18 years. The lung function is better in adolescents aged 15 – 18 with the “mild” variants of genotypes compared to the patients aged 11 – 14 years. **Conclusion.** The “severe” variants of CFTR negatively affect LF of CF patients in all age groups. The LF values in patients with “mild” genotypes at the age of 15 – 18 years were higher than in children aged 11 – 14 years with the same genotypes. There is a need for improved programs of medical care for adolescents with CF.

Key words: cystic fibrosis, spirometry, children, lung function, adolescents.

Conflict of interest. The authors did not declare any conflicts of interest.

Funding. The study had no sponsors.

Acknowledgments. The authors are grateful to the organizing committee of the project “Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation”, representatives of regional CF centers, patients, and their representatives for the information provided (<http://mukoviscidoz.org/>).

For citation: Shadrina V.V., Voronkova A.Yu., Starinova M.A., Kashirskaya N.Yu., Simonova O.I., Sergienko D.F., Semykin S.Yu., Kondratyeva E.I. The effect of age and genotype on lung function in children with cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 159–166 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-159-166

Муковисцидоз (МВ) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, которое приводит к снижению функции внешнего дыхания (ФВД) в результате нарушения синтеза, структуры и функции белка трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR), что ассоциировано с нарушением работы хлорных каналов. Ген *CFTR* картирован в хромосоме 7q31, содержит около 190 килобаз ДНК с кодирующей областью, состоящей из 27 экзонов. В настоящее время известно более 300 различных патогенных вариантов *CFTR*, ассоциированных с развитием заболевания [1]. В зависимости от механизма, нарушающего функцию белка CFTR, генетические варианты гена *CFTR* подразделяются на 5–7 классов [2]. Генетические варианты I–III классов оказывают гораздо более сильное влияние на функцию белка CFTR по сравнению с таковыми последующих классов и ассоциированы с классическим МВ. [3]. При наличии у пациента генетического варианта IV или V класса клинически заболевание может протекать с «мягким» фенотипом, т. е. сохранной функцией поджелудочной железы [4, 5]. Согласно статистическим данным, в России пациенты с «мягкими» генотипами *CFTR* встречаются достаточно часто — по данным Национального регистра пациентов с МВ (2018), выявлены у 23,0 % пациентов [6]. В то же время в некоторых регионах (Приволжский федеральный округ) доля пациентов с генетическими вариантами IV или V классов достигает > 30 % [7, 8]. Патогенное влияние «тяжелых» вариантов *CFTR* на поджелудочную железу достаточно хорошо изучено [1], однако остаются спорными и дискуссионными вопросы в отношении влияния генотипов на степень поражения бронхолегочной системы, особенно в детском возрасте.

Оценка функции легких имеет большое прогностическое значение при наблюдении пациентов с МВ. Согласно стандартам оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями легких, определение функциональных показателей по данным спирометрии является «золотым стандартом», отражающим степень скомпрометированной легочной функции. Спирометрия — один из простых и доступных мето-

дов оценки функции легких у пациентов, начиная с 5–6-летнего возраста, когда возможно выполнение адекватных дыхательных паттернов, предусмотренных методикой [9]. По данным Российского регистра пациентов с МВ показано, что с возрастом при МВ функция легких неуклонно снижается [6]. Вариабельность показателей ФВД неоднократно оценивалась в зависимости от характера респираторной микробиоты, нутритивного статуса, сроков и объема терапии, однако изучение ФВД в возрастном аспекте при МВ у детей в зависимости от генотипа в России ранее не проводилось.

Целью работы явилась оценка степени и характера изменений показателей ФВД у детей с МВ в зависимости от возраста и генетического класса вариантов *CFTR* по данным спирометрии.

Материалы и методы

В ходе многоцентрового (включены данные по пациентам с МВ из 81 региона Российской Федерации) ретроспективного исследования проанализированы лучшие показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) у детей ($n = 880$: 49,3 % — женского пола) в возрасте 6–18 лет по данным Регистра больных муковисцидозом Российской Федерации (2018) [6]. В качестве группы сравнения оценивались показатели спирометрии у взрослых пациентов ($n = 496$: 50,8 % — женского пола; средний возраст — $26,6 \pm 6,7$ года; медиана (*Me*) — 25,3 (9,2) года).

Проект «Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации» 20.12.12 одобрен Комитетом по Этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова». Участниками исследования и / или их законными представителями подписано информированное согласие.

Оценка спирометрии проводилась с соблюдением стандартов исследования Российского респираторного общества [10] и рекомендаций Американского торакального (*American Thoracic Society*) и Европей-

ского респираторного (*European Respiratory Society*) обществ [11]. Показатели ФВД оценивались в 3 возрастных группах — 6–10 ($n = 426$), 11–14 ($n = 307$) и подростков 15–18 ($n = 147$) лет.

В исследование вошли только пациенты с МВ с идентифицированным генотипом. За «мягкий» генотип принималось наличие у ребенка хотя бы 1 варианта *CFTR* IV или V класса, за «тяжелый» — *CFTR*-аллелей классов I / I, I / II, II / II, II / III или III / III [1].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics (версия 26.0). В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или Me , интерквартильный размах (IQR). Статистическая обработка проводилась с использованием критерия Манна–Уитни, критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони, критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера, критерия Краскела–Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам сравнительного анализа выявлено, что основные показатели ФВД, такие как ОФВ₁ и ФЖЕЛ у детей были статистически значимо выше, чем у больных взрослой когорты (табл. 1).

При изучении влияния генетических классов (*CFTR*) при МВ на показатели ФВД в общей группе детей в возрасте 6–18 лет выявлено, что при «тяжелом» генотипе показатели ФВД были статистически значимо ниже, чем у детей с «мягким» генотипом (табл. 2).

При анализе показателей ФВД у детей с МВ в различные возрастные периоды выявлено, что в возрасте 6–10 лет показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ были достоверно выше, чем в раннем и позднем подростковом периоде ($p < 0,001$ — согласно критерию Краскела–Уоллиса при сравнении 3 групп).

Согласно полученным данным, пациенты с «тяжелыми» генотипами уже в возрасте 6–10 лет статистически значимо уступали своим сверстникам с «мягкими» вариантами (*CFTR*) по ОФВ₁ (табл. 3). Снижение

Таблица 1
Сравнительная характеристика показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких у детей и взрослых пациентов с муковисцидозом; %_{долж.}

Table 1
Comparison of Forced Expiratory Volume in one second and forced vital capacity in children and adults with cystic fibrosis; %_{pred.}

Когорта	n	Группа	ОФВ ₁		ФЖЕЛ	
			$M \pm SD$	Me (IQR)	$M \pm SD$	Me (IQR)
Дети	880	1-я	85,9 $\pm$ 22,0	88,0 (28,1)	89,2 $\pm$ 19,7	91,0 (25,0)
Взрослые	496	2-я	61,3 $\pm$ 26,7	59,1 (42,6)	78,0 $\pm$ 23,8	80,0 (37,5)
p_{1-2}			< 0,001		< 0,001	

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; IQR — интерквартильный размах.

Таблица 2
Влияние генотипа на показатели функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом; %_{долж.}

Table 2
Influence of genotype on lung function in children with cystic fibrosis; %_{pred.}

Генотип	Группа	n (%)	ОФВ ₁		ФЖЕЛ	
			$M \pm SD$	Me (IQR)	$M \pm SD$	Me (IQR)
«Тяжелый»	1-я	725 (82,4)	84,6 $\pm$ 21,8	87,0 (29,0)	88,1 $\pm$ 19,5	90,4 (25,0)
«Мягкий»	2-я	155 (17,6)	92,4 $\pm$ 21,8	92,0 (31,2)	94,1 $\pm$ 19,8	95,0 (25,9)
p_{1-2}			< 0,001		0,001	

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; IQR — интерквартильный размах.

Таблица 3
Влияние генотипа на показатели функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом в возрасте 6–10 лет; %_{долж.}

Table 3
Influence of genotype on lung function in children with cystic fibrosis aged 6 to 10 years; %_{pred.}

Генотип	Группа	n (%)	ОФВ ₁		ФЖЕЛ	
			$M \pm SD$	Me (IQR)	$M \pm SD$	Me (IQR)
«Тяжелый»	1-я	346 (81,2)	89,8 $\pm$ 19,1	91,0 (25,0)	91,5 $\pm$ 17,8	94,0 (22,0)
«Мягкий»	2-я	80 (18,8)	95,6 $\pm$ 18,5	94,7 (28,4)	95,7 $\pm$ 16,6	95,5 (23,5)
p_{1-2}			0,039		0,146	

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; IQR — интерквартильный размах.

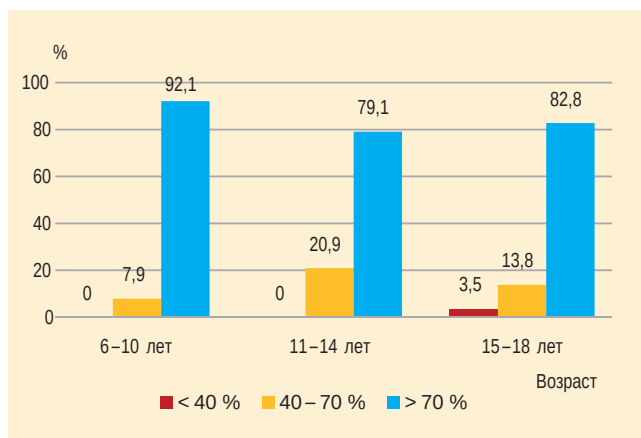


Рис. 1. Распределение детей (%) с «мягкими» генотипами в зависимости от показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду в различные возрастные периоды
Figure 1. Distribution of children (%) with “mild” genotypes by the forced expiratory volume in one second in the different age groups

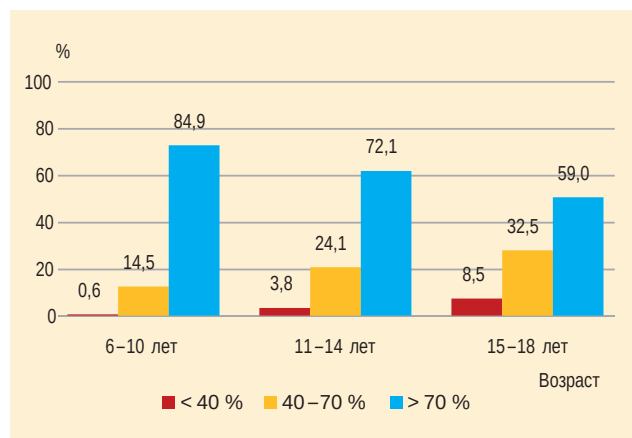


Рис. 2. Распределение детей (%) с «тяжелыми» генотипами в зависимости от показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду в различные возрастные периоды
Figure 2. Distribution of children (%) with “severe” genotypes by the forced expiratory volume in one second in the different age groups

скоростных значений ($ОФВ_1$) < 70 % от нормативных значений при «мягких» генотипах встречались значительно реже – у 7,9 % детей, чем при «тяжелых» (в 20,5 % случаев) (рис. 1, 2).

У детей в возрасте 11–14 лет показатели $ОФВ_1$ и $ФЖЕЛ$ как при «тяжелом», так и при «мягком» генотипах снижались, что связано с прогрессированием заболевания, ассоциированным с развитием фиброзных изменений, формированием бронхоэктазов и необратимым бронхообструктивным синдромом (рис. 3, 4). Несмотря на то, что абсолютные показатели, отражающие ФВД при «мягком» генотипе, были значительно выше, чем при «тяжелом», статистически значимых различий

между ними не получено (табл. 4). Показатели $ОФВ_1$ < 70 % ^{долж.} при «мягких» генотипах отмечены у 20,9 % детей, при «тяжелых» – у 27,9 % (рис. 1, 2). Известно, что подростковый период, помимо пубертатного развития, сопровождается нарастанием эмоциональных и поведенческих проблем, связанных с самоутверждением, склонностью к эмоциональной лабильности, конфликтам с родителями и другими изменениями. Подростки с хроническими заболеваниями могут переживать данный возрастной период особенно тяжело [12, 13]. В работе *L. Welsh et al.* (2014) также показано, что наибольшая скорость снижения $ОФВ_1$ при МВ наблюдалась в подростковом возрасте [14].

Таблица 4
Влияние генотипа на показатели функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом в возрасте 11–14 лет; % ^{долж.}

Table 4
Influence of genotype on lung function in children with cystic fibrosis aged 11 to 14 years; % ^{pred.}

Генотип	Группа	n (%)	ОФВ ₁		ФЖЕЛ	
			M ± SD	Me (IQR)	M ± SD	Me (IQR)
«Тяжелый»	1-я	263 (85,7)	80,6 ± 21,1	84,0 (30,0)	85,2 ± 20,1	88,0 (26,0)
«Мягкий»	2-я	44 (14,3)	86,1 ± 22,8	89,0 (27,7)	88,8 ± 22,9	92,6 (31,3)
p_{1-2}			0,124		0,175	

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; IQR – интерквартильный размах.

Таблица 5
Влияние генотипа на показатели функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом 15–18 лет; % ^{долж.}

Table 5
Influence of genotype on lung function in children with cystic fibrosis aged 15 to 18 years; % ^{pred.}

Генотип	Группа	n (%)	ОФВ ₁		ФЖЕЛ	
			M ± SD	Me (IQR)	M ± SD	Me (IQR)
«Тяжелый»	1-я	116 (78,9)	78,2 ± 26,8	79,5 (41,8)	84,8 ± 21,7	87,0 (32,3)
«Мягкий»	2-я	31 (21,1)	92,9 ± 26,6	95,0 (36,0)	97,4 ± 22,1	100,0 (24,0)
p_{1-2}			0,007		0,006	

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; IQR – интерквартильный размах.

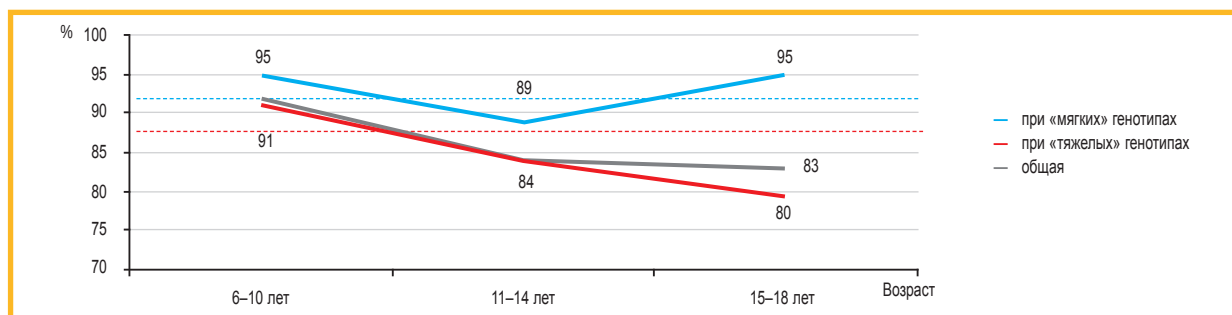


Рис. 3. Показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (Me , %) у детей с муковисцидозом в различные возрастные периоды
Примечание: синяя пунктирная линия – Me показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду в общей группе детей 6–18 лет с «мягкими» генотипами; красная пунктирная линия – Me показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду в общей группе детей 6–18 лет с «тяжелыми» генотипами.

Figure 3. Forced Expiratory Volume in one second (Me , %) in cystic fibrosis children in different age periods

Note: blue dashed line – Me of forced expiratory volume in one second in the general group of children 6 – 18 years old with “mild” genotypes; red dotted line – Me of forced expiratory volume in one second in the general group of children 6 – 18 years old with “severe” genotypes.

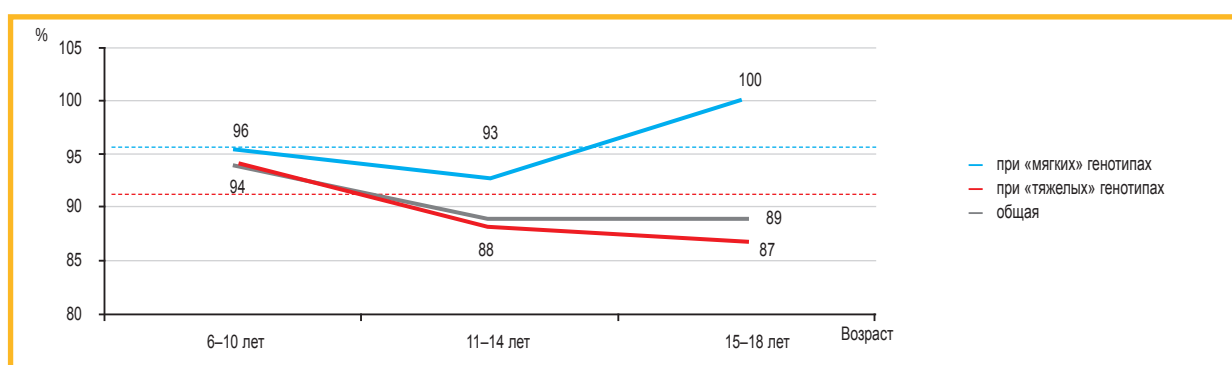


Рис. 4. Показатели форсированной жизненной емкости легких (Me , %) у детей с муковисцидозом в различные возрастные периоды
Примечание: синяя пунктирная линия – Me форсированной жизненной емкости легких в общей группе детей 6–18 лет с «мягкими» генотипами; красная пунктирная линия – Me форсированной жизненной емкости легких в общей группе детей 6–18 лет с «тяжелыми» генотипами.

Figure 4. Forced vital capacity data (Me , %) in cystic fibrosis children in different age periods

Note: blue dashed line – Me of forced vital capacity in the general group of children 6 – 18 years old with “mild” genotypes; red dotted line – Me of forced vital capacity in the general group of children 6 – 18 years old with “severe” genotypes.

Согласно полученным результатам, в старшем подростковом возрасте (15–18 лет) показатели $ОФВ_1$ и $ФЖЕЛ$ при «тяжелых» генотипах оставались значительно ниже нормы (табл. 5; рис. 3, 4). При наличии у пациентов «мягкого» генотипа показатели $ФВД$ были выше таковых в возрасте 11–14 лет и так же статистически значимо различались с таковыми у пациентов с «тяжелыми» генотипами (табл. 5). Показатель $ОФВ_1 < 70\%$ ^{долж.} при «мягких» генотипах отмечен у 17,3 % детей, при «тяжелых» – у 41,0 % (рис. 1, 2).

Обсуждение

Снижение показателей $ОФВ_1$ выражено обструктивным типом вентиляционных нарушений, обусловленным затруднением прохождения воздуха по дыхательным путям вследствие аэродинамического сопротивления. Причины нарушения бронхиальной проходимости могут быть разными. Среди органических причин – развитие перибронхиального фиброза, рубцовое сужение и др., функциональных нарушений – спазм гладкой мускулатуры бронхов, увеличение количества вязкой мокроты в бронхах, воспалительный отек слизистой бронхов, экспираторный коллапс мелких

бронхов [15]. Вероятнее всего, при «тяжелых» генотипах, в связи с тем, что $ФВД$ ухудшалась с возрастом без тенденции к восстановлению, быстрее формировались органические поражения бронхов в раннем подростковом возрасте, при «мягких» генотипах изменения могут сохранять функциональный характер и способность к восстановлению.

В исследовании не учитывались факторы, которые могли оказать влияние на $ФВД$, такие как нутритивный статус, хроническая инфекция, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*, недостаточность поджелудочной железы, сахарный диабет [16]. Кроме того, показана возможность нелинейного снижения $ОФВ_1$ при МВ [3].

Продемонстрировано негативное влияние вариантов гена *CFTR* I и II классов на $ФВД$ [17]. Однако вклад «мягких» вариантов *CFTR* в $ФВД$ остается неизученным. Например, в исследовании *G.J. Leung* (2019) скорость снижения $ОФВ_1$ у детей с «мягкими» генотипами была сопоставима с таковой у носителей *F508del* в гомозиготном состоянии, а у взрослых пациентов с «мягкими» генотипами отмечена более низкая скорость снижения $ОФВ_1$ в сравнении с таковой у носителей *F508del* в гомозиготном состоянии [18].

Полученные данные о снижении ФВД в подростковом возрасте имеют особое значение. По результатам исследования T.GLiou et al. ($n = 20\,664$) показано, что максимальное снижение ОФВ₁ наблюдалось у подростков с МВ в возрасте 14–15 лет [19]. Проведенное исследование и данные литературы свидетельствуют о необходимости совершенствования программ наблюдения пациентов в подростковом возрасте.

Заключение

По результатам анализа регистра пациентов с МВ установлено следующее:

- показатели ОФВ₁ у детей с «тяжелыми» генотипами в возрасте 6–10 лет были статистически значимо ниже, чем у сверстников с «мягкими» генотипами;
- у детей как с «тяжелыми», так и с «мягкими» генотипами в раннем подростковом периоде наблюдалось снижение показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ. Однако в возрасте 15–18 лет при «мягких» генотипах показатели ФВД были выше по сравнению с таковыми в 11–14 лет. При «тяжелых» генотипах показатели ФВД в каждой последующей возрастной группе снижались.

По результатам исследования показана необходимость регулярного динамического наблюдения пациентов с МВ с регулярным контролем респираторной функции для своевременной коррекцией терапии, в особенности в подростковом возрасте.

Литература

1. Marson F.A.L., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): e37–38. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.
2. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. *Act. Paediatr.* 2020; 109: 893–899. DOI: 10.1111/apa.15155.
3. de Gracia J., Mata F., Álvarez A. et al. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax.* 2005; 60 (7): 558–563. DOI: 10.1136/thx.2004.031153.
4. McKone E.F., Goss C.H., Aitken M.L. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest.* 2006; 130 (5): 1441–1447. DOI: 10.1378/chest.130.5.1441.
5. Шадрина В.В., Красовский С.А., Кондратьева Е.И., Фурман Е.Г. Эпидемиологические и клинические особенности «Средне-Уральского» патогенного варианта нуклеотидной последовательности L138ins в гене CFTR при муковисцидозе. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020; 15 (2): 283–288. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15069.
6. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. М.: Медпрактика-М; 2020. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf
7. Шадрина В.В., Кондратьева Е.И., Фурман Е.Г. и др. Основная клинико-лабораторная и генетическая характеристика пациентов с муковисцидозом, проживающих на территории Пермского края, других регионов Приволжского федерального округа и Центрального федерального округа России. *Пермский медицинский журнал.* 2020; 37 (1): 48–62. DOI: 10.17816/pmj37148-62.
8. Кондратьева Е.И., Фурман Е.Г., Шадрина В.В., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом Приволжского федерального округа Российской Федерации за 2017 год. Пермь: Издательство ПНИПУ; 2020. Доступно на: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_07000426921/
9. ECFS. ECFS Patient Registry. Updated February 13, 2019. Available at: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/project>
10. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
11. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–337. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
12. Медицинские вопросы и проблемы подростков, больных муковисцидозом (Пер. с англ.). СПб: Прогресс книга; 2014.
13. Фурман Е.Г., Шадрина В.В., Винокурова Л.Н. и др. Коммуникативные навыки студентов педиатрического факультета. В кн.: Деонтологическое воспитание и формирование коммуникативных навыков у обучающихся в медицинском университете: Материалы учебно-методической конференции. Пермь: ПГМУ им. акад. Е.А.Вагнера Минздрава РФ; 2019: 160–165.
14. Welsh L., Robertson C.F., Ranganathan S.C. Increased rate of lung function decline in Australian adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2014; 49 (9): 873–877. DOI: 10.1002/ppul.22946.
15. Савушкина О.И., Черняк А.В., Каменева М.Ю. и др. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике обструкции дыхательных путей легкой степени выраженности. *Пульмонология.* 2018; 28 (4): 391–398. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-391-398.
16. Kerem E., Viviani L., Zolin A. et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS Patient Registry. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (1): 125–133. DOI: 10.1183/09031936.00166412.
17. Geborek A., Hjelte L. Association between genotype and pulmonary phenotype in cystic fibrosis patients with severe mutations. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (3): 187–192. DOI: 10.1016/j.jcf.2011.01.005.
18. Leung G.J., Cho T.J., Kovesi T. et al. Variation in lung function and nutritional decline in cystic fibrosis by genotype: An analysis of the Canadian cystic fibrosis registry. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (2): 255–261. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.06.007.
19. Liou T.G., Elkin E.P., Pasta D.J. et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2010; 9 (4): 250–256. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.04.002.

Поступила: 01.02.21

Принята к печати: 15.02.21

References

- Marson F.A.L., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): e37–38. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.
- De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. *Act. Paediatr.* 2020; 109: 893–899. DOI: 10.1111/apa.15155.
- de Gracia J., Mata F., Álvarez A. et al. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax.* 2005; 60 (7): 558–563. DOI: 10.1136/thx.2004.031153.
- McKone E.F., Goss C.H., Aitken M.L. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest.* 2006; 130 (5): 1441–1447. DOI: 10.1378/chest.130.5.1441.
- Shadrina V.V., Krasovskiy S.A., Kondratyeva E.I., Furman E.G. [Epidemiological and clinical features of “Middle-Urals” Variant L138ins in cystic fibrosis]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2020; 15 (2): 283–288. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15069 (in Russian).
- Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I. et al., eds. [Russian Federation cystic fibrosis patients Registry. 2018 year]. Moscow: Medpraktika-M; 2020. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf (in Russian).
- Shadrina V.V., Kondratyeva E.I., Furman E.G. et al. [Basic clinical, laboratory and genetic characteristics of patients with cystic fibrosis living in the territory of the Perm Krai, other regions of the Volga federal district of the federal district and central region]. *Permskiy meditsinskiy zhurnal.* 2020; 37 (1): 48–62. DOI: 10.17816/pmj37148-62 (in Russian).
- Kondratyeva E.I., Furman E.G., Shadrina V.V., eds. [Cystic fibrosis registry of Volga Federal district 2017]. Perm: Izdatel'stvo PNIPU; 2020. Available at: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_07000426921/ (in Russian).
- ECFS. ECFS Patient Registry. Updated: February 13, 2019. Available at: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/project>
- Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. [Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry]. *Pul'monologiya.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 (in Russian).
- Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–337. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
- [Healthcare issues and challenges in adolescents with cystic fibrosis]. (Translation from English). St. Petersburg: Progress kniga; 2014 (in Russian).
- Furman E.G., Shadrina V.V., Vinokurova L.N. et al. [Communication skills of students of the pediatric faculty]. In.: [Deontological education and the formation of communication skills among students at a medical university: Materials of the educational-methodical conference]. Perm: PGMU im. akad. E.A.Vagnera Minzdrava RF; 2019: 160–165 (in Russian).
- Welsh L., Robertson C.F., Ranganathan S.C. Increased rate of lung function decline in Australian adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2014; 49 (9): 873–877. DOI: 10.1002/ppul.22946.
- Savushkina O.I., Chernyak A.V. et al. [A role of impulse oscillometry for diagnosis of mild bronchial obstruction]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (4): 391–398. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-391-398 (in Russian).
- Kerem E., Viviani L., Zolin A. et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS Patient Registry. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (1): 125–133. DOI: 10.1183/09031936.00166412.
- Geborek A., Hjelte L. Association between genotype and pulmonary phenotype in cystic fibrosis patients with severe mutations. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (3): 187–192. DOI: 10.1016/j.jcf.2011.01.005.
- Leung G.J., Cho T.J., Kovesi T. et al. Variation in lung function and nutritional decline in cystic fibrosis by genotype: An analysis of the Canadian cystic fibrosis registry. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (2): 255–261. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.06.007.
- Liou T.G., Elkin E.P., Pasta D.J. et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2010; 9 (4): 250–256. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.04.002.

Received: February 01, 2021

Accepted for publication: February 15, 2021

Информация об авторах / Author Information

Шадрина Вера Владиславовна — к. м. н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вagnera» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (342) 221-86-15; e-mail: verashadrina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>)

Vera V. Shadrina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Academician E.A.Vagner Perm' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (342) 221-86-15; e-mail: verashadrina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>)

Воронкова Анна Юрьевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Anna Yu. Voronkova, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Старинова Марина Александровна — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 612-86-07; e-mail: registrycfrf@gmail.com

Marina A. Starinova, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: registrycfrf@gmail.com

Каширская Наталия Юрьевна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Nataliya Yu. Kashirskaya, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

tution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Симонова Ольга Игоревна — д. м. н., врач-педиатр, заведующая пульмонологическим отделением Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (910) 468-87-89; oisimonova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>)

Ol'ga I. Simonova — Doctor of Medicine, Pediatrician, Head of the Pulmonary Department, Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia, Professor, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (910) 468-87-89; e-mail: oisimonova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-000223679920>)

Сергиенко Диана Фикретовна — д. м. н., профессор кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 728-04-21; e-mail: gazken@rambler.ru

Diana F. Sergienko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan' State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (512) 52-41-43; e-mail: gazken@rambler.ru

Семькин Сергей Юрьевич — к. м. н., заведующий педиатрическим отделением Обособленного структурного подразделения «Российская детская клиническая больница Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова»» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 936-91-33; e-mail: dr.semykin@mail.ru

Sergey Yu. Semykin, Candidate of Medicine, Head of the Pediatric Department, Russian Children's Clinical Hospital of N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia tel.: (495) 936-91-33; e-mail: dr.semykin@mail.ru

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Участие авторов

Шадрина В.В. — обзор публикаций по теме статьи, набор материала, проведение спирометрии, написание текста рукописи, обсуждение (20 %)

Воронкова А.Ю. — сбор материала, проведение спирометрии, подготовка базы данных (10 %)

Старинова М.А. — подготовка базы данных, статистическая обработка данных (15 %)

Симонова О.И. — набор материала, проведение спирометрии, редактирование текста рукописи (10 %)

Сергиенко Д.Ф. — сбор материала, проведение спирометрии, редактирование текста рукописи (10 %)

Семькин С.Ю. — сбор материала, проведение спирометрии (10 %)

Каширская Н.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи (10 %)

Кондратьева Е.И. — идея, научное руководство, дизайн, сбор материала, проведение спирометрии, редактирование текста рукописи (15 %)

Authors Contribution

Shadrina V.V. — review of publications on the topic of the article, recruiting of material, implementation of spirometry, writing the text of the manuscript, discussion (20%)

Voronkova A.Yu. — recruiting of material, implementation of spirometry, database preparation (10%)

Starinova M.A. — database preparation, statistical data processing (15%)

Simonova O.I. — recruitment of material, implementation of spirometry, editing the text of the manuscript (10%)

Sergienko D.F. — recruiting of material, implementation of spirometry, editing the text of the manuscript (10%)

Semykin S.Yu. — recruiting of material, implementation of spirometry (10%)

Kashirskaya N.Yu. — review of publications on the topic of the article, editing the text of the manuscript (10%)

Kondratyeva E.I. — idea, scientific leadership, design, recruiting of material, implementation of spirometry, editing the text of the manuscript (15%)