

Влияние экзогенных и эндогенных факторов на функцию легких у детей и подростков с муковисцидозом с генетическим вариантом *F508DEL* в гомозиготном состоянии

В.В. Шадрина^{1✉}, verashadrina@mail.ru, Е.Г. Фурман¹, М.А. Старинова², А.Ю. Воронкова², В.Д. Шерман², Е.К. Жекайте², Е.И. Кондратьева²

¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

² Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

Резюме

Введение. При муковисцидозе (МВ) густой секрет с патогенной микрофлорой в дыхательных путях и другие факторы приводят к снижению функции легких, повторным госпитализациям и снижению качества жизни пациентов.

Цель. Оценить влияние эндогенных и экзогенных факторов на функцию легких у детей и подростков с МВ с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии.

Материалы и методы. Проанализированы показатели спирометрии 379 пациентов с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии в возрасте 6–18 лет по данным Национального регистра больных МВ 2019 г.

Результаты. У детей с МВ в возрасте 6–10 лет показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ были достоверно выше, чем у детей 11–14 и 15–18 лет. Негативное влияние на функцию легких оказывало инфицирование *P. aeruginosa* и *Achromobacter spp.* Была выявлена слабая корреляционная связь между нутритивным статусом и респираторной функцией (для ОФВ₁ – $r = 0,229$, $p < 0,001$; для ФЖЕЛ – $r = 0,206$, $p < 0,001$). В Южном, Уральском и Северо-Кавказском федеральных округах Российской Федерации показатели ФВД у пациентов были достоверно ниже, чем в Центральном федеральном округе.

Выводы. Для группы пациентов, носителей генотипа *F508del* в гомозиготном состоянии, были выявлены факторы, негативно влияющие на ФВД: подростковый возраст, низкий нутритивный статус, инфекции дыхательных путей *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.*, *Burkholderia cepacia complex*, цирроз печени с портальной гипертензией и особенности организационной помощи пациентам. Некоторые факторы являются корригируемыми при организации профилактических мероприятий, что может оказать положительное влияние на снижение темпов поражения бронхолегочной системы. Необходим регулярный контроль и своевременная коррекция нутритивного статуса, мониторинг инфекций дыхательных путей, их профилактика и своевременное проведение курсов эрадикационной терапии. Особого внимания требуют пациенты в подростковом возрасте.

Ключевые слова: функция внешнего дыхания, муковисцидоз, дети, подростки, *F508del* в гомозиготном состоянии

Благодарности: авторы выражают благодарность оргкомитету проекта «Регистр больных муковисцидозом РФ», представителям региональных центров муковисцидоза, пациентам и/или их представителям за предоставленную информацию.

Для цитирования: Шадрина В.В., Фурман Е.Г., Старинова М.А., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Жекайте Е.К., Кондратьева Е.И. Влияние экзогенных и эндогенных факторов на функцию легких у детей и подростков с муковисцидозом с генетическим вариантом *F508DEL* в гомозиготном состоянии. *Медицинский совет.* 2022;16(18):64–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-64-73>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of exogenous and endogenous factors on lung function in children and adolescents with cystic fibrosis with genetic variant *F508DEL* in homozygous state

Vera V. Shadrina^{1✉}, verashadrina@mail.ru, Evgeny G. Furman¹, Marina A. Starinova², Anna Yu. Voronkova², Viktoriya D. Sherman², Elena K. Zhekaite², Elena I. Kondratyeva²

¹ Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

² Medical and Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

Abstract

Introduction. In cystic fibrosis (CF), a thick secret with pathogenic microflora in the respiratory tract and other factors lead to a decrease in lung function, repeated hospitalizations and a decrease in the quality of life of patients.

Aim. To evaluate the influence of endogenous and exogenous factors on lung function in children and adolescents with CF with the *F508del* variant in the homozygous state.

Materials and methods. Spirometry parameters were analyzed in 379 patients with the F508del variant in the homozygous state at the age of 6–18 years according to the National Register of CF Patients 2019.

Results. In children with CF at the age of 6–10 years, FEV1 and FVC were significantly higher than in children aged 11–14 and 15–18 years. *P. aeruginosa* and *Achromobacter spp.* infection had a negative effect on lung function. A weak correlation was found between nutritional status and respiratory function (for FEV1 $r = 0.229$; $p < 0.001$; for FVC $r = 0.206$; $p < 0.001$). In the Southern, Urals, and North Caucasian federal districts of the Russian Federation, the parameters of respiratory function in patients were significantly lower than in the Central Federal District.

Conclusions. For a group of patients, carriers of the F508del genotype in the homozygous state, factors that negatively affect respiratory function were identified: adolescence, low nutritional status, respiratory tract infections *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.*, *Burkholderia cepacia complex*, liver cirrhosis with portal hypertension and features of organizational assistance to patients. Some factors are correctable in the organization of preventive measures, which can have a positive impact on reducing the rate of damage to the bronchopulmonary system. Regular monitoring and timely correction of nutritional status, monitoring of respiratory tract infections, their prevention and timely completion of eradication therapy courses are required. Adolescent patients require special attention.

Keywords: lung function, cystic fibrosis, children, adolescents, F508del in the homozygous state

Acknowledgments: we would like to thank the CF Patient Registry of the RF for providing access to patient data and thank the regional CF centre representatives for allowing the use of data.

For citation: Shadrina V.V., Furman E.G., Starinova M.A., Voronkova A.Yu., Sherman V.D., Zhekaite E.K., Kondratyeva E.I. Influence of exogenous and endogenous factors on lung function in children and adolescents with cystic fibrosis with genetic variant F508DEL in homozygous state. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):64–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-64-73>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) – тяжелое наследственное ауто-сомно-рецессивное заболевание, которое приводит к ухудшению функции легких вследствие нарушения работы хлорного канала *CFTR*. При МВ происходит накопление густого вязкого секрета с присоединением патогенной микрофлоры в дыхательных путях, что приводит к снижению функции легких и ухудшению качества жизни пациентов.

Во многих странах существуют регистры пациентов с МВ, созданы и регулярно совершенствуются протоколы ведения больных [1, 2]. Проект «Национальный регистр больных муковисцидозом» в Российской Федерации реализуется с 2011 г., соответствует требованиям европейского регистра и является его частью [3]. Помощь пациентам с МВ постоянно корректируется с учетом новых исследований. В 2016 г. был создан Национальный консенсус [4]. В 2020 и 2021 гг. были пересмотрены федеральные клинические рекомендации [5, 6]. В результате постоянного совершенствования тактики ведения и терапии пациентов в последние годы значительно увеличилась продолжительность их жизни. Однако МВ остается тяжелым заболеванием, а поражение бронхолегочной системы при МВ является основной причиной летальности. По данным регистра больных муковисцидозом Российской Федерации за 2019 г., умерло 52 пациента, из них с бронхолегочной патологией – 39 больных (75%) [7]. В европейском регистре больных МВ 2017 г. отмечено, что среди всех летальных случаев 66,45% – от респираторной патологии¹. По данным регистра больных муковисцидозом США 2020 г., причиной 50,4% смертельных случаев были респираторная или кардиореспираторная патология². В связи с тем что основной причиной летальности при МВ остается бронхолегочная патология, а ОФВ₁ является основным фактором мониторинга функции внешнего дыхания (ФВД) [8], изучение влияния различных факторов на ФВД остается приоритетной задачей.

В настоящее время существует множество тестов, с помощью которых можно оценить функцию легких, в т. ч. и у детей [9]. Однако наиболее распространенным, воспроизводимым и доступным методом остается спирометрия. Этот простой и неинвазивный метод широко применяется для определения легочной функции не только с диагностической целью, но и для контроля лечебных мероприятий, а также оценки прогноза бронхолегочных заболеваний [10, 11].

Известно, что одним из основных факторов, влияющих на ФВД, является патогенность варианта *CFTR* [12, 13]. Для исключения данного воздействия предпочтительно исследовать предикторы влияния на ФВД у детей однородной группы с наиболее частым в мире вариантом F508del в гомозиготном состоянии.

Цель – оценить влияние эндогенных и экзогенных факторов на функцию легких у детей с МВ с вариантом F508del в гомозиготном состоянии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в Национальный регистр больных МВ 2019 г. вошли данные 3 169 пациентов. Формат регистра соответствует европейскому регистру (European Cystic Fibrosis Society³). Проект «Регистр больных МВ Российской Федерации» одобрен Комитетом по этике ФГБНУ «МГНЦ»

¹ European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Annual data report (year 2017) version 1.3. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSR_Report2017_v1.3.pdf.

² Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report. 2020. Available at: <https://www.cff.org>.

³ Guidelines for the European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Available at: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/guidelines>.

20 декабря 2012 г., и пациенты с муковисцидозом и/или их представители подписывали информированное согласие. Были проанализированы данные спирометрических показателей 379 пациентов с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии в возрасте 6–18 лет, из них 190 (50,1%) мальчиков и 189 (49,9%) девочек. Диагноз «МВ» был установлен согласно стандартам Национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» [4] и европейским стандартам [2].

Критерии включения в исследование: дети в возрасте от 6 до 18 лет, способные выполнить дыхательные маневры при проведении спирометрии, подписание информированного согласия родителями или законными представителями пациентов. Критерии исключения: наличие в анамнезе трансплантации легких и терапии CFTR-модуляторами. Пациенты получали комплексную терапию согласно Национальному консенсусу и Федеральным клиническим стандартам 2016 г.: заместительную ферментную терапию (98,7%), дорназу альфа (99,7%), ингаляции *NaCl* (83,9%), маннитол (6,9%), бронходилататоры (57,0%), антибиотики ингаляционные (57,5%), антибиотики внутривенные (35,9%), антибиотики таблетированные (59,9%), азитромицин (38,5%), оксигенотерапию (1,0%), ингаляционные стероиды (16,1%), пероральные стероиды (4,2%).

Оценку спирометрии проводили с соблюдением стандартов исследования Российского респираторного общества [10] и рекомендаций ATS/ERS [14].

Оценивали показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁). Данные ОФВ₁% выше 80% считали как легкое поражение легких, от 80 до 40% – умеренное поражение легких, <40% – тяжелое поражение легких⁴.

Массу тела, рост и индекс массы тела (ИМТ) оценивали согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения⁵. При анализе нутритивного статуса детей использовали оценку ИМТ с помощью системы перцентилей. Выделяют 3 зоны, соответствующие интервалам до 25-го перцентиля, 25–75-й перцентиль и выше 75-го перцентиля. Диапазон до 25-го перцентиля включительно относится к зоне «низких» значений. Зоне «высоких» значений соответствуют результаты, относящиеся к диапазону от 76-го до 100-го перцентиля включительно. За нормальные величины приняты значения в интервале от 26-го до 75-го перцентиля. Целевым значением для детей и подростков с муковисцидозом являются показатели, соответствующие нормальным цифрам для здоровых детей того же пола и возраста – 50-й перцентиль. Микробиологическое исследование проводили согласно стандартам Национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» [4]. Хроническую инфекцию определяли по критериям согласно данным ECFSPR. Наличие хронической синегнойной инфекции и инфекции, вызванной другими грамотрицательными бактериями, определяли согласно модифицированному критерию

Лидса (Leeds criteria). Пациент считался хронически инфицированным, если 50% посевов мокроты, собранных в последние 12 мес. (или хотя бы 4 посева за этот период), были положительны [15].

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили средние значения (M) \pm стандартное отклонение (SD) или медиана (Me), IQR – интерквартильный размах. Статистическая обработка проводилась с использованием критериев Манна – Уитни, хи-квадрата Пирсона, точного критерия Фишера, критерия Краскела – Уоллиса, критерия Данна с поправкой Бонферрони. Применялся линейный корреляционный анализ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ данных спирометрии у 379 детей и подростков с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии показал, что 235 (62,0%) пациентов имели показатели ОФВ₁ более 80% от должных значений, у остальных больных наблюдалось снижение показателей ОФВ₁ различной степени тяжести (рис. 1). Средние показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ составили $84,4 \pm 20,5$ % долж. и $87,5 \pm 19,2$ % долж. соответственно. Медианы: 85,5 (29,5) % долж. и 89,0 (26,0) % долж. соответственно.

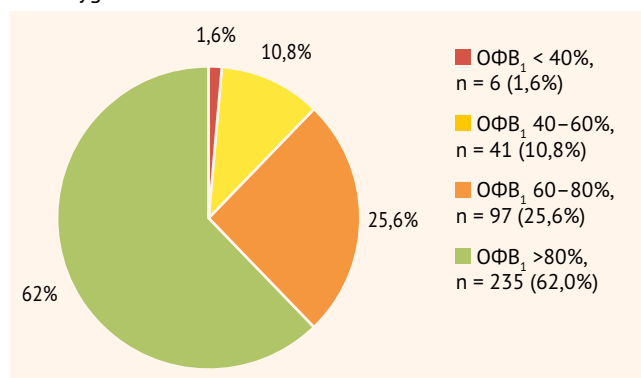
Показатели ФЖЕЛ более 80% от должных значений имели 68,9% пациентов. У 31,1% больных данные ФЖЕЛ были снижены (рис. 2).

При оценке влияния возраста на ФВД самые высокие показатели ФВД были у детей в возрасте 6–10 лет (табл. 1). Данные ФЖЕЛ и ОФВ₁ в группе детей 11–14 лет и подростков 15–18 лет были достоверно ниже, чем в группе детей 6–10 лет.

При оценке влияния пола на показатели ФВД, статистически значимых отличий данных как ОФВ₁, так и ФЖЕЛ между мальчиками и девочками выявлено не было. Кроме того, не было получено статистически достоверных раз-

● **Рисунок 1.** Показатели ОФВ₁ пациентов с муковисцидозом и вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии

● **Figure 1.** FEV₁ values of cystic fibrosis (CF) patients homozygous for the *F508del* mutation



⁴ The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry Patient Registry. Annual Data Report. 2019. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2019_v1_23Dec2021.pdf.

⁵ Child growth standards. Available at: <http://www.who.int/childgrowth/software/en>.

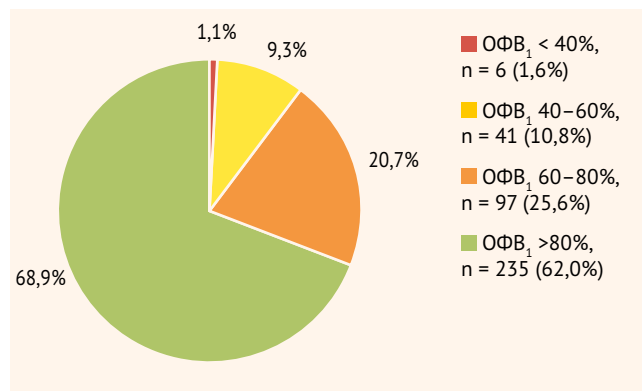
● **Таблица 1.** Показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ пациентов с муковисцидозом и вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии в различные возрастные периоды

● **Table 1.** FEV₁ and FVC values of CF patients homozygous for the *F508del* mutation in different age periods

Возраст	Группа	n = 379	ОФВ ₁			ФЖЕЛ		
			М ± SD, % долж.	Ме (IQR), % долж.	P	М ± SD, % долж.	Ме (IQR), % долж.	P
6–10 лет	I	173	90,4 ± 18,2	91,0 (22,0)	–	91,8 ± 16,7	94,0 (21,0)	–
11–14 лет	II	135	80,5 ± 20,3	80,0 (29,0)	P ₁₋₂ < 0,001	83,6 ± 19,7	86,6 (26,2)	P ₁₋₂ < 0,001
15–18 лет	III	71	77,6 ± 22,3	79,7 (30,0)	P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ = 0,383	84,6 ± 21,5	85,0 (31,0)	P ₁₋₃ = 0,004 P ₂₋₃ = 0,904

● **Рисунок 2.** Показатели ФЖЕЛ пациентов с муковисцидозом и вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии

● **Figure 2.** FVC values of CF patients homozygous for the *F508del* mutation



личий показателей ФВД у мальчиков и девочек в различные возрастные периоды.

Статистически достоверных различий между возрастом установления диагноза и показателями ОФВ₁ у больных МВ в возрасте до 18 лет выявлено не было.

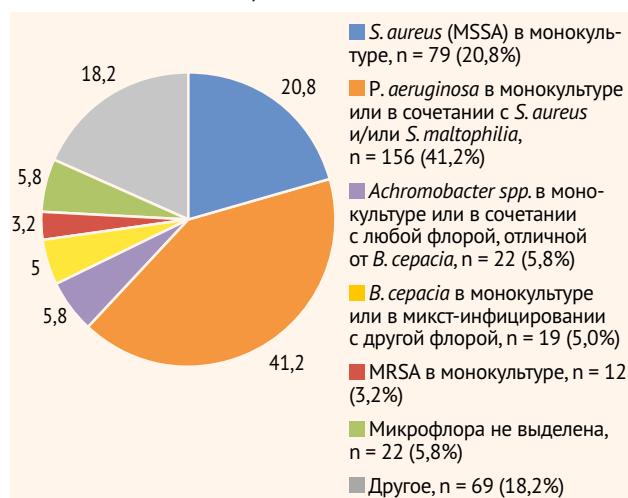
У пациентов с МВ было выявлено инфицирование дыхательных путей различными патогенами, преимущественно *P. aeruginosa* в монокультуре или в сочетании с *S. aureus* и/или *S. maltophilia* – у 41,2% больных (рис. 3).

Негативное влияние на показатели ОФВ₁ оказывало инфицирование дыхательных путей *P. aeruginosa* в монокультуре или наличие в мокроте *P. aeruginosa* в сочетании с *S. aureus* и/или *S. maltophilia* при сравнении с *S. aureus* (метициллин-чувствительный золотистый стафилококк (англ. *Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*, MSSA) в монокультуре, $p < 0,001$ (табл. 2). Кроме того, было выявлено статистически значимое различие данных ФВД у пациентов, инфицированных *Achromobacter spp.* в монокультуре или в сочетании с любой флорой, отличной от *Burkholderia cepacia complex* (BCC), при сравнении с *S. aureus* (MSSA) в монокультуре, $p < 0,05$. Также отмечено статистически значимое снижение ОФВ₁ при инфицировании пациентов с BCC в монокультуре или в микст-инфицировании с другой флорой при сравнении с *S. aureus* (MSSA) в монокультуре, $p = 0,037$.

При наличии инфекции, вызванной MRSA, показатели ОФВ₁ были ниже, чем при *S. aureus* (MSSA) в монокультуре, однако статистической достоверности не получено, возможно, в связи с небольшим количеством инфицированных детей данной патогенной микрофлорой (MRSA, $n = 12$).

● **Рисунок 3.** Инфицирование дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии, %

● **Figure 3.** Respiratory tract infection in CF patients homozygous for the *F508del* mutation, %



При оценке влияния физического развития детей на ФВД сравнивали данные спирометрии у детей, имеющих нормальные показатели ИМТ, с данными детей с низкими и высокими значениями ИМТ. Достоверных различий показателей ФВД у детей с нормальными и высокими значениями ИМТ выявлено не было (табл. 6), но показатели ФВД у данных групп были выше, чем у детей с ИМТ ниже 25-го перцентиля. Проведенный анализ по Спирмену показал слабую корреляционную связь между нутритивным статусом (ИМТ) и респираторной функцией: для ОФВ₁ – $r = 0,229$, $p < 0,001$; для ФЖЕЛ – $r = 0,206$, $p < 0,001$. Так, с увеличением ИМТ увеличивались показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ (табл. 3, рис. 4, 5).

Осложнения МВ у детей встречались с разной частотой – от 0,3 до 47,2%. При частоте ниже 1% статистическую обработку не проводили.

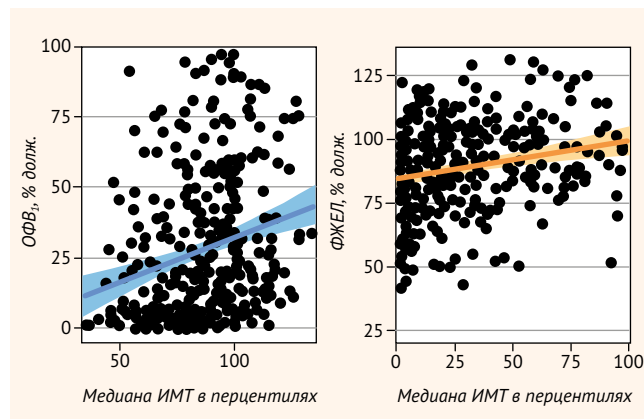
Влияния осложнений МВ на ФВД у детей с МВ выявлено не было.

Однако при сравнении средних показателей и медиан ФВД были выявлены статистически достоверные различия как показателей ОФВ₁, так и показателей ФЖЕЛ у детей с МВ, осложненным циррозом печени с портальной гипертензией (табл. 4).

Несмотря на то что значения ФВД у пациентов при диабете (ОФВ₁ $78,1 \pm 19,5\%$; Ме $78,3$ (30,2)%; ФЖЕЛ $79,2 \pm 16,3\%$, Ме $79,0$ (20,5)%) были значительно ниже,

● **Рисунок 4.** Зависимость $ОФВ_1$ от ИМТ у детей с муковисцидозом с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии

● **Figure 4.** Dependence of FEV_1 on BMI in CF children homozygous for the *F508del* mutation



● **Рисунок 5.** Зависимость ФЖЕЛ от ИМТ у детей с муковисцидозом с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии

● **Figure 5.** Dependence of FVC on BMI in CF children homozygous for the *F508del* mutation

чем у пациентов без диабета ($ОФВ_1$ $84,7 \pm 20,5\%$; Ме $86,0(28,7)\%$, ФЖЕЛ ($87,8 \pm 19,2\%$, Ме $89,0(25,7)\%$), мы не выявили статистически значимого снижения ФВД у детей при данном осложнении (для $ОФВ_1$ $p = 0,235$; для ФЖЕЛ – $0,062$). Возможно, это было связано с редкой частотой развития диабета и/или коротким сроком прогрессирования данного осложнения в детском возрасте.

Пациентам с показателями $ОФВ_1$ менее 80% должно быть достоверно чаще требовалось назначение антибактериальных препаратов, бронходилататоров и азитромицина (табл. 5).

При изучении влияния места проживания пациентов с МВ сравнивали ФВД больных из различных федеральных округов с данными пациентов из Центрального федерального округа (ЦФО). В составе ЦФО находится Москва и Московская область, где с 1990 г. был организован амбулаторный центр для пациентов с МВ и накоплен многолетний опыт ведения пациентов с МВ [16]. Было выявлено, что в Северо-Кавказском федеральном округе показатели ФВД у пациентов с МВ были достоверно

● **Таблица 2.** Зависимость показателей $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ от микробиологического профиля респираторного тракта у детей с муковисцидозом с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии

● **Table 2.** Dependence of FEV_1 and FVC on the microbiological profile of the respiratory tract in CF children homozygous for the *F508del* mutation

Микробный патоген	n	Группа	ОФВ1			ФЖЕЛ		
			Среднее \pm SD, % долж.	Медиана (IQR), % долж.	p	Среднее \pm SD, % долж.	Медиана (IQR), % долж.	p
<i>S. aureus</i> (MSSA) в монокультуре	79	I	$91,8 \pm 18,1$	91,0 (21,0)	–	$94,7 \pm 16,8$	96,0 (19,0)	–
<i>P. aeruginosa</i> в монокультуре или в сочетании с <i>S. aureus</i> и/или <i>S. maltophilia</i>	156	II	$79,0 \pm 21,4$	81,0 (30,9)	$P_{1-2} < 0,01$	$83,5 \pm 19,4$	85,8 (27,0)	$P_{1-2} < 0,01$
<i>Achromobacter</i> spp. в монокультуре или в сочетании с любой флорой, отличной от <i>B. ceratia</i>	22	III	$75,3 \pm 24,4$	74,5 (31,6)	$P_{1-3} = 0,01$	$79,7 \pm 22,4$	78,5 (33,3)	$P_{1-3} = 0,02$
<i>B. ceratia</i> в монокультуре или в микстинфицировании с другой флорой	19	IV	$82,8 \pm 15,4$	79,0 (27,0)	$P_{1-4} = 0,037$	$90,3 \pm 18,5$	90,0 (33,0)	$P_{1-4} = 0,550$
MRSA в монокультуре	12	V	$82,8 \pm 18,3$	83,3 (32,9)	$P_{1-5} = 0,120$	$84,7 \pm 15,5$	86,1 (30,2)	$P_{1-5} = 0,660$

● **Таблица 3.** Показатели ФВД в зависимости от перцентильного ряда ИМТ у детей с муковисцидозом с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии

● **Table 3.** Pulmonary function test results depending on the percentiles range of BMI in CF children homozygous for the *F508del* mutation

Перцентиль, ИМТ	Группа	ИМТ, перцентиль	ИМТ, z-критерий	ИМТ, кг/м ²	ОФВ ₁ , % долж.	ФЖЕЛ, % долж.
0–25	I	$9,4 \pm 7,4$	$(-1,51 \pm 0,58)$	$15,2 \pm 1,5$	$82,0 \pm 19,9$	$85,7 \pm 18,3$
25–75	II	$45,7 \pm 13,6$	$(-0,11 \pm 0,12)$	$17,0 \pm 1,9$	$88,3 \pm 19,5$	$90,1 \pm 18,9$
75–100	III	$86,2 \pm 7,7$	$1,18 \pm 0,43$	$19,6 \pm 2,2$	$92,0 \pm 19,1$	$93,3 \pm 16,2$
p		$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$	$P_{1-2} = 0,007$ $P_{1-3} = 0,010$ $P_{2-3} = 0,346$	$P_{1-2} = 0,034$ $P_{1-3} = 0,034$ $P_{2-3} = 0,401$

● **Таблица 4.** Показатели ФВД у детей с муковисцидозом, осложненным циррозом печени с портальной гипертензией

● **Table 4.** Pulmonary function test results in children with CF complicated by liver cirrhosis with portal hypertension

Показатель	Группа	n	ОФВ ₁		ФЖЕЛ	
			Среднее \pm SD, % долж.	Медиана (IQR), % долж.	Среднее \pm SD, % долж.	Медиана (IQR), % долж.
Цирроз печени с портальной гипертензией	I	42	$76,8 \pm 20,0$	78,5 (24,5)	$81,5 \pm 18,7$	86,0 (26,2)
Без цирроза печени и портальной гипертензии	II	337	$85,4 \pm 20,4$	87,0 (27,8)	$88,3 \pm 19,1$	89,0 (25,0)
P_{1-2}			0,010		0,029	

ниже, чем у пациентов, проживающих в ЦФО. Также при сравнении показателей ФВД из ЦФО было отмечено, что у детей из Южного федерального округа достоверно ниже показатели ФЖЕЛ, а у пациентов из Уральского федерального округа – показатели ОФВ₁ (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

У 62% пациентов с МВ с генотипом *F508del/F508del* в возрасте от 6 до 18 лет показатели ОФВ₁ были более 80% долж., у 36% пациентов – от 40 до 80% долж. По данным литературы, у пациентов с МВ с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии отмечено большее снижение ОФВ₁ по сравнению с пациентами с «мягкими» генотипами *CFTR* [17].

У детей в возрасте от 6 до 10 лет показатели ФВД были выше, чем в последующих возрастных группах. Снижение показателей ФВД с возрастом у пациентов с МВ было отмечено в ряде исследований. Описано много факторов, влияющих на снижение функции легких при МВ. Отмечено, что снижение функции легких при МВ в течение жизни, как правило, неравномерное [17]. Ухудшение функции легких

в подростковом возрасте замечено и в ряде исследований ранее. Кроме того, был рекомендован тщательный мониторинг функции легких у подростков с отслеживанием скорости снижения функции легких с применением более агрессивных методов лечения [18].

В нескольких исследованиях было отмечено снижение показателей ФВД у пациентов женского пола, в основном в отношении среднегодового снижения ОФВ₁ [19, 20]. Однако мы не получили статистически значимого влияния пола на ФВД у детей, как и некоторые другие исследователи, оценивающие ФВД при МВ в детском возрасте [21, 22]. Вероятно, у пациентов женского пола ухудшение ФВД в сравнении с пациентами мужского пола происходит в более старшем возрасте.

Известно, что ранняя диагностика МВ положительно влияет на выживаемость [23]. Однако в данном исследовании явные преимущества ранней диагностики (скрининга новорожденных) на функцию легких при МВ не были показаны [24]. Мы также не выявили влияния сроков установки диагноза на функцию легких.

В нашем исследовании было выявлено негативное влияние на ФВД таких инфекций, как *P. aeruginosa*,

● **Таблица 5.** Потребность в терапии в зависимости от ОФВ₁ у детей с муковисцидозом с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии

● **Table 5.** Need for therapy depending on FEV₁ in CF patients homozygous for the *F508del* mutation

Терапия	Применение терапии	Группа	ОФВ ₁ < 80%		ОФВ ₁ ≥ 80%		P ₁₋₂
			n	%	n	%	
Антибактериальная терапия	нет	1	42	29,2	110	46,8	<0,001
	да	2	102	70,8	125	53,2	
Курсы внутривенной антибактериальной терапии	нет	1	83	57,6	160	68,1	0,025
	да	2	61	42,4	75	31,9	
Курсы пероральной антибактериальной терапии	нет	1	53	36,8	108	46,0	0,042
	да	2	91	63,2%	127	54,0%	
Бронходилататоры	нет	1	51	35,4	112	47,7	0,009
	да	2	93	64,6	123	52,3	
Азитромицин	нет	1	78	54,2	155	66,0	0,013
	да	2	66	45,8	80	34,0	

● **Таблица 6.** Данные ФВД у детей с муковисцидозом с вариантом *F508del* в гомозиготном состоянии в зависимости от места проживания

● **Table 6.** Pulmonary function test results in CF patients homozygous for the *F508del* mutation, depending on where they live

Федеральный округ	Группа	n	ОФВ ₁			ФЖЕЛ		
			Среднее ± SD, % долж.	Медиана (IQR), % долж.	P*	Среднее ± SD, % долж.	Медиана (IQR), % долж.	P*
Центральный	1	105	87,9 ± 18,8	90,0 (21,5)	–	93,3 ± 15,5	95,0 (18,5)	–
Северо-Западный	2	40	92,6 ± 19,5	92,4 (32,3)	P ₁₋₂ > 0,99	95,1 ± 16,0	97,8 (18,6)	P ₁₋₂ > 0,99
Южный	3	55	79,8 ± 23,4	82,0 (34,0)	P ₁₋₃ = 0,377	80,0 ± 22,2	83,5 (31,5)	P ₁₋₃ = 0,002
Приволжский	4	70	87,2 ± 20,7	86,9 (27,4)	P ₁₋₄ > 0,99	86,9 ± 17,5	88,0 (23,5)	P ₁₋₄ = 0,395

* Критерий Краскела – Уоллиса, критерий Данна с поправкой Бонферрони.

Achromobacter spp. и *B. cepacia*. В целом полученные нами данные соответствовали многим литературным источникам, посвященным изучению ФВД при МВ, где низкие показатели ФВД регистрировались при инфекции *P. aeruginosa*. [21, 25, 26]. Однако клиническая значимость инфекции *Achromobacter spp.* при МВ остается спорной [27]. Выделяют более 30 подвидов *Achromobacter spp.*⁶ В ряде исследований были отмечены выраженные воспалительные изменения в легких при МВ у пациентов, инфицированных *Achromobacter xylosoxidans* [28], более частые обострения и более тяжелое поражение легких [29, 30]. Обсуждаются как причины проявлений различных патогенных свойств *Achromobacter*, например, способность к формированию биопленок у отдельных подвидов микроорганизмов, так и восприимчивость к их патогенному воздействию у макроорганизмов [31]. В нашем исследовании не было возможности идентифицировать подтипы *Achromobacter* у всех пациентов.

Burkholderia cepacia complex представляет собой группу генетически родственных бактерий, вызывающих при МВ клинические проявления от бессимптомной колонизации до молниеносной дыхательной недостаточности. Хроническая колонизация *Burkholderia cepacia complex* связана с устойчивостью к антибиотикам, повышенным риском дыхательной недостаточности и увеличением смертности [32].

Влияние ИМТ на функцию легких было описано во многих исследованиях [33, 34], что чаще обусловлено следствием панкреатической недостаточности при МВ. В нашем исследовании выявлена слабая корреляционная связь.

Связь между функцией легких и заболеваниями печени при МВ остается неясной. Например, некоторые исследования демонстрировали влияние поражений печени при МВ на функцию легких [35, 36], а некоторые – нет [37–39]. В данном исследовании наличие цирроза оказывало влияние на ФВД.

В ряде исследований было описано негативное влияние диабета на функцию легких при МВ [26, 40]. По нашим данным, несмотря на то что значения ФВД при диабете были значительно ниже, чем без него, мы не выявили статистически значимого снижения ФВД у детей при данном осложнении МВ. Возможно, это было связано с редкими осложнениями и/или коротким сроком их прогрессирования в детском возрасте.

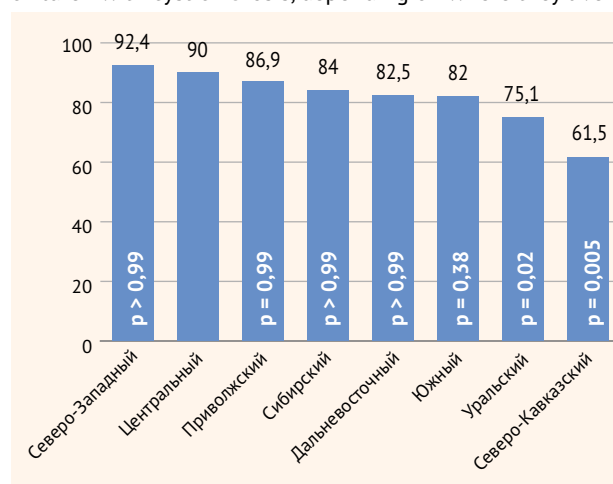
В некоторых регионах Российской Федерации показатели ФВД у пациентов были ниже, чем в ЦФО, что, возможно, было связано с уровнем организации медицинской помощи и лекарственной обеспеченностью пациентов Москвы и Московской области (рис. 6, 7).

ВЫВОДЫ

Для группы пациентов, носителей генотипа *F508del* в гомозиготном состоянии, были выявлены факторы, негативно влияющие на ФВД: подростковый возраст, низкий

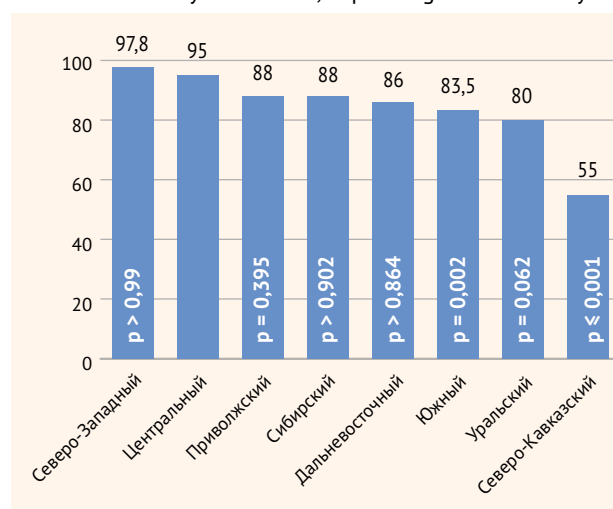
● **Рисунок 6.** Данные ОФВ₁ (% долж.) у детей с муковисцидозом в зависимости от места проживания

● **Figure 6.** FEV₁ results (percentage of predicted values) in children with cystic fibrosis, depending on where they live



● **Рисунок 7.** Данные ФЖЕЛ (% долж.) у детей с муковисцидозом в зависимости от места проживания

● **Figure 7.** FVC results (percentage of predicted values) in children with cystic fibrosis, depending on where they live



нутритивный статус, инфекции дыхательных путей, вызванные *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.* и *BCC*, цирроз печени с портальной гипертензией и особенности организационной помощи пациентам. Некоторые факторы являются корригируемыми при организации профилактических мероприятий, что может оказать положительное влияние на снижение темпов поражения бронхолегочной системы и снижение функции легких. Необходим регулярный контроль и своевременная коррекция нутритивного статуса, а также мониторинг инфекций дыхательных путей и своевременное проведение курсов эрадикационной терапии. Динамическое наблюдение состояния пациентов с МВ необходимо проводить в специализированных центрах, особого внимания требуют пациенты подросткового возраста.

⁶ List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature. Genus *Achromobacter*. Available at: <http://www.bacterio.net/achromobacter.html>.

Список литературы / References

1. Stern M., Bertrand D.P., Bignamini E., Viviani L., Elborn J.S., Castellani C. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Quality Management in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2014;(1 Suppl.):S43–S59. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.011>.
2. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C., Heijerman H.G.M., Munck A., Ratjen F. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):153–178. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>.
3. Красовский С.А., Черняк А.В., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Ашерова И.К. и др. Муковисцидоз в России: создание Национального регистра. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2014;(4):44–55. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/archive?show=336§ion=4020&returnurl=%2Fauthors%2Fshow3789%2FAmelina_E.L.html.
4. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. (ред.). *Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»*. М.; 2016. 205 с. Режим доступа: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf.
5. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю., Шерман В.Д., Красовский С.А., Каширская Н.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология.* 2021;(2):135–146. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146>.
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е.В., Белевский А.С. и др. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология.* 2022;(2):153–195. <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2417>.
7. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. (ред.). *Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»*. М.; 2019. 349 с. Режим доступа: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf?ysclid=l8u5qyx3k442774097>.
8. Rosenfeld M., Allen J., Arets B.H., Aurora P., Beydon N., Calogero C. et al. American Thoracic Society Assembly on Pediatrics Working Group on Infant and Preschool Lung Function Testing. An official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10(2):S1–S11. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201301-017ST>.
9. Фурман Е.Г., Кондратьева Е.И., Черняк А.В., Шадрина В.В. Возрастные особенности оценки функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом моложе 6 лет. *Пульмонология.* 2019;(6):739–744. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-739-744>.
10. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014;(6):11–24. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>.
11. Seery D., Hill L. Spirometry in Cystic Fibrosis. In: Lewis D. (ed). *Cystic Fibrosis in Primary Care*. Springer Cham; 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-25909-9>.
12. Leung G.J., Cho T.J., Kovets T., Hamid J.S., Radhakrishnan D. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.06.007>.
13. Шадрина В.В., Воронкова А.Ю., Старинова М.А., Симонова О.И., Сергиенко Д.Ф., Семькин С.Ю. и др. Влияние возраста и генотипа на функцию легких у детей с муковисцидозом. *Пульмонология.* 2021;(2):159–166. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-159-166>.
14. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A. et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319–338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>.
15. Lee T.W.R., Brownlee K.G., Conway S.P., Denton M., Littlewood J.M. Evaluation of a new definition for chronic Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2003;2(1):29–34. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(02\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(02)00141-8).
16. Куцев С.И., Кондратьева Е.И. 30 лет научно-клиническому отделу муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». *Пульмонология.* 2020;(3):367–374. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1317>.
17. Harun S.N., Wainwright C., Klein K., Hennig S. A systematic review of studies examining the rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Respir Rev.* 2016;20:55–66. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.03.002>.
18. Schiff S., Starks M., Linnemann R.W. Improving lung function in adolescents with CF by tracking annual rate of lung function decline. *BMJ Open Qual.* 2021;10(3):e001199. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-001199>.
19. Cogen J., Emerson J., Sanders D.B., Ren C., Schechter M.S., Gibson R.L. et al. Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(8):763–770. <https://doi.org/10.1002/ppul.23217>.
20. Caley L., Smith L., White H., Peckham D.G. Average rate of lung function decline in adults with cystic fibrosis in the United Kingdom: Data from the UK CF registry. *J Cyst Fibros.* 2021;20(1):86–90. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.04.008>.
21. Sanders D.B., Li Z., Laxova A., Rock M.J., Levy H., Collins J. et al. Risk factors for the progression of cystic fibrosis lung disease throughout childhood. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(1):63–72. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201309-303OC>.
22. Lam G.Y., Goodwin J., Wilcox P.G., Quon B.S. Sex disparities in cystic fibrosis: review on the effect of female sex hormones on lung pathophysiology and outcomes. *ERJ Open Res.* 2021;7(1):00475–2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00475-2020>.
23. Tridello G., Castellani C., Meneghelli I., Tamanini A., Assael B.M. Early diagnosis from newborn screening maximises survival in severe cystic fibrosis. *ERJ Open Res.* 2018;4(2):00109–2017. <https://doi.org/10.1183/23120541.00109-2017>.
24. Davies G. Does newborn screening improve early lung function in cystic fibrosis? 2020. 20 p. Available at: https://Davies_PRR_CFNBSLungfunctionGDavies_RPUpload.pdf (ucl.ac.uk).
25. Aaron S.D., Stephenson A.L., Cameron D.W., Whitmore G.A. A statistical model to predict one-year risk of death in patients with cystic fibrosis. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(11):1336–1345. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.12.010>.
26. Kerem E., Viviani L., Zolin A., MacNeill S., Hatziagorou E., Ellemunter H. et al. ECFS Patient Registry Steering Group Affiliations. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. *Eur Respir J.* 2014;43(1):125–133. <https://doi.org/10.1183/09031936.00166412>.
27. Zemanick E.T., Hoffman L.R. Cystic Fibrosis: Microbiology and Host Response. *Pediatr Clin North Am.* 2016;63(4):617–636. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.04.003>.
28. Hansen C.R., Pressler T., Nielsen K.G., Jensen PØ., Bjarnsholt T., Høiby N. Inflammation in Achromobacter xylosoxidans infected cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2010;9(1):51–58. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.10.005>.
29. Lambiase A., Catania M.R., Del Pezzo M., Rossano F., Terlizzi V., Sepe A. Achromobacter xylosoxidans respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30(8):973–980. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1182-5>.
30. Firmida M.C., Pereira R.H.V., Silva E.A.S.R., Marques E.A., Lopes A.J. Clinical impact of Achromobacter xylosoxidans colonization/infection in patients with cystic fibrosis. *Braz J Med Biol Res.* 2016;49(4):e5097. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20155097>.
31. Firmida M.C., Marques E.A., Leão R.S., Pereira R.H., Rodrigues E.R., Albano R.M. et al. Achromobacter xylosoxidans infection in cystic fibrosis siblings with different outcomes: Case reports. *Respir Med Case Rep.* 2017;20:98–103. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2017.01.005>.
32. Garcia B.A., Carden J.L., Goodwin D.L., Smith T.A., Gaggari A., Leon K. et al. Implementation of a successful eradication protocol for Burkholderia

- Cepacia complex in cystic fibrosis patients. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):35. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0594-8>.
33. Nagy R., Gede N., Ocskay K., Dobai B.M., Abada A., Vereczkei Z. et al. A. Association of Body Mass Index With Clinical Outcomes in Patients With Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(3):e220740. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0740>.
 34. Coverstone A.M., Ferkol T.W. Early Diagnosis and Intervention in Cystic Fibrosis: Imagining the Unimaginable. *Front Pediatr.* 2021;8:608821. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.608821>.
 35. Corbett K., Kelleher S., Rowland M., Daly L., Drumm B., Canny G. et al. Cystic fibrosis-associated liver disease: a population-based study. *J Pediatr.* 2004;145(3):327–332. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.05.051>.
 36. Rowland M., Gallagher C.G., O'Laoide R., Canny G., Broderick A., Hayes R. et al. Outcome in cystic fibrosis liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(1):104–109. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.316>.
 37. Taberner da V.S., González L.Y., Lama M.R., Martínez Carrasco M.C., Antelo Landeria M.C., Jara Vega P. Chronic liver disease associated with cystic fibrosis: energy expenditure at rest, risk factors, and impact on the course of the disease. *Nutr Hosp.* 2004;19(1):19–27. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14983738>.
 38. Sliker M.G., van der Doef H.P., Deckers-Kocken J.M., van der Ent C.K., Houwen R.H. Pulmonary prognosis in cystic fibrosis patients with liver disease. *J Pediatr.* 2006;149(1):144. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.12.018>.
 39. Polineni D., Piccorelli A.V., Hannah W.B., Dalrymple S.N., Pace R.G., Durie P.R. et al. Analysis of a large cohort of cystic fibrosis patients with severe liver disease indicates lung function decline does not significantly differ from that of the general cystic fibrosis population. *PLoS ONE.* 2018;13(10):e0205257. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205257>.
 40. Атанесян Р.А., Кондратьева Е.И., Крылова Н.А., Климов Л.Я., Долбня С.В. Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020;(2):278–283. Режим доступа: https://medvestnik.stgmu.ru/articles/1050-Mukovistsidoz-assotsirovannyj_saharnyj_diabet.html. Atanesyan R.A., Kondratyeva E.I., Krylova N.A., Klimov L.Ya., Dolbnya S.V. Cystic fibrosis-related diabetes. *Medical News of North Caucasus.* 2020;(2):278–283. (In Russ.) Available at: https://medvestnik.stgmu.ru/articles/1050-Mukovistsidoz-assotsirovannyj_saharnyj_diabet.html.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Кондратьева В.И.
 Концепция и дизайн исследования – Кондратьева В.И., Фурман Е.Г.
 Написание текста – Шадрина В.В., Кондратьева В.И.
 Сбор и обработка материала – Шадрина В.В., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Жекайте Е.К.
 Обзор литературы – Шадрина В.В.
 Перевод на английский язык – Шадрина В.В.
 Анализ материала – Кондратьева В.И., Шадрина В.В.
 Статистическая обработка – Старинова М.А.
 Редактирование – Кондратьева В.И.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Кондратьева В.И., Фурман Е.Г.

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena I. Kondratyeva
 Study concept and design – Elena I. Kondratyeva, Evgeny G. Furman
 Text development – Vera V. Shadrina, Elena I. Kondratyeva
 Collection and processing of material – Vera V. Shadrina, Anna Yu. Voronkova, Viktoria D. Sherman, Elena K. Zhekaite
 Literature review – Vera V. Shadrina
 Translation into English – Vera V. Shadrina
 Material analysis – Elena I. Kondratyeva Vera V. Shadrina
 Statistical processing – Marina A. Starinova
 Editing – Elena I. Kondratyeva
 Approval of the final version of the article – Elena I. Kondratyeva, Evgeny G. Furman

Информация об авторах:

Шадрина Вера Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>; verashadrina@mail.ru

Фурман Евгений Григорьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии, проректор по науке, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; <https://orcid.org/0000-0002-1751-5532>; furman1@yandex.ru

Старинова Марина Александровна, научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; registrycrf@gmail.com

Воронкова Анна Юрьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>; voronkova111@yandex.ru

Шерман Виктория Давидовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>; tovika@yandex.ru

Жекайте Елена Кястутисовна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>; Elena_zhekayte@mail.ru

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; elenafpk@mail.ru

Information about the authors:

Vera V. Shadrina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>; verashadrina@mail.ru

Evgeny G. Furman, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, Vice-Rector for Science, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1751-5532>; furman1@yandex.ru

Marina A. Starinova, Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Medical and Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; registrycfrf@gmail.com

Anna Yu. Voronkova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Ffibrosis, Medical and Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>; voronkova111@yandex.ru

Viktoria D. Sherman, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Medical and Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>; tovika@yandex.ru

Elena K. Zhekaite, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Medical and Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>; Elena_zhekayte@mail.ru

Elena I. Kondratyeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Medical and Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; elenafpk@mail.ru