

# Влияние генотипа и микрофлоры дыхательных путей на функцию легких и нутритивный статус взрослых больных муковисцидозом при длительном наблюдении

О.Н.Титова<sup>1</sup>, В.Р.Махмутова<sup>2</sup> ✉, Т.Е.Гембицкая<sup>1</sup>, А.Г.Черменский<sup>1</sup>, Т.А.Степаненко<sup>2</sup>, Н.А.Шкляревич<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

<sup>2</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»: 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный переулок, 5

## Резюме

В последние годы отмечен рост числа взрослых пациентов, больных муковисцидозом (МВ), с хронической инфекцией неферментирующими грамотрицательными бактериями (НФГОБ). Однако особенности генотипа и фенотипа, структура НФГОБ, изменение чувствительности и развитие резистентности к антибактериальным препаратам у взрослых пациентов с МВ изучены недостаточно. Целью исследования являлось установление влияния тяжести генотипа и чувствительности штаммов *Achromobacter xylosoxidans* к карбапенемам на динамику функционального и нутритивного статуса у взрослых пациентов с МВ за период 2016–2021 гг. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ генотипических, микробиологических данных взрослых пациентов с МВ ( $n = 54$ ) за весь период наблюдения, рассмотрено их влияние на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и индекс массы тела (ИМТ) в динамике. Результаты культуральных посевов образцов мокроты подтверждены при помощи масс-спектрометра MALDI-TOF. В зависимости от тяжести мутации пациенты распределены на 2 группы: 1-я («тяжелый» генотип) – больные, у которых выявлены 2 мутации I–III класса; 2-я («мягкий» генотип) – хотя бы 1 мутация IV–VI класса. **Результаты.** У пациентов 2-й группы («мягкий» генотип) при большем сроке динамического наблюдения (2018–2021) отмечен более высокий ИМТ по сравнению с таковым у лиц 1-й группы («тяжелые» мутации): 2016 г. –  $21,14 \pm 3,55$  vs  $19,28 \pm 3,13$  ( $p = 0,163$ ); 2017 г. –  $21,27 \pm 3,43$  vs  $18,31 \pm 2,05$  ( $p = 0,123$ ); 2018 г. –  $21,17 \pm 4,00$  vs  $18,80 \pm 2,12$  ( $p = 0,025$ ); 2019 г. –  $21,01 \pm 4,20$  vs  $18,55 \pm 2,53$  ( $p = 0,049$ ); 2020 г. –  $20,94 \pm 4,12$  vs  $18,41 \pm 2,15$  ( $p = 0,050$ ) соответственно. Возраст установления диагноза у лиц с «мягким» генотипом составил  $20,36 \pm 2,18$  года и был выше ( $p = 0,042$ ) по сравнению с таковым у пациентов с «тяжелым» генотипом –  $6,27 \pm 1,53$  года. У всех 7 (23,3 %) умерших пациентов отмечен «тяжелый» генотип. При оценке функционального статуса по уровню ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с «тяжелым» и «мягким» генотипами за весь период наблюдения достоверных различий не выявлено: 2016 г. –  $p = 0,51$ ; 2017 г. –  $p = 0,39$ ; 2018 г. –  $p = 0,51$ ; 2019 г. –  $p = 0,35$ ; 2020 г. –  $p = 0,48$  соответственно. НФГОБ составили 49,9 % от всех выделенных изолятов. У пациентов, инфицированных резистентным к карбапенемам штаммом *A. xylosoxidans*, отмечено более быстрое ежегодное снижение ОФВ<sub>1</sub> ( $p < 0,05$ ) по сравнению с таковым у лиц, инфицированных чувствительным штаммом. **Заключение.** Таким образом, по результатам анализа у лиц с «мягким» генотипом в целом отмечен более высокий нутритивный статус. По уровню ОФВ<sub>1</sub> у лиц с «мягким» генотипом различий в динамике по сравнению с таковыми показателями при «тяжелом» генотипе за весь период наблюдения не установлено. Отмечены также более высокая продолжительность жизни пациентов с «мягким» генотипом, несмотря на более поздний срок установления диагноза и старта терапии, развитие резистентности *A. xylosoxidans* к карбапенемам и неблагоприятный прогноз по динамике снижения функционального статуса.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, *Achromobacter xylosoxidans*, генотип, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, летальность, антибактериальная резистентность, карбапенемы.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Исследование проводилось без участия спонсоров.

**Этическая экспертиза.** В описанных клинических наблюдениях использованы данные пациентов в соответствии с подписанным добровольным информированным согласием.

© Титова О.Н. и соавт., 2023

Для цитирования: Титова О.Н., Махмутова В.Р., Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г., Степаненко Т.А., Шкляревич Н.А. Влияние генотипа и микрофлоры дыхательных путей на функцию легких и нутритивный статус взрослых больных муковисцидозом при длительном наблюдении. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 366–373. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-366-373

## The influence of the genotype and respiratory tract microflora on lung function and nutritional status in adult cystic fibrosis patients in long-term follow-up

Olga N. Titova<sup>1</sup>, Viktoriia R. Makhmutova<sup>2</sup> ✉, Tatyana E. Gembitskaya<sup>1</sup>, Aleksey G. Chermensky<sup>1</sup>, Tatyana A. Stepanenko<sup>2</sup>, Nina A. Shklyarevich<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L’va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

<sup>2</sup> St. Petersburg City Multidisciplinary Hospital No.2: Uchebnyy per. 5, Saint-Petersburg, 194354, Russia

## Abstract

In recent years, an increase in the number of patients with chronic infection with nonfermenting gram-negative bacteria (NFGNB) in adult patients with cystic fibrosis (CF) has increased. The genotype and phenotype characteristics, NFGNB structure, changes in sensitivity and the development of antibiotic resistance in adult patients have not been adequately studied. **Aim.** To determine the impact of genotype severity and *Achromobacter xylosoxidans* sensitivity to carbapenems on the functional and nutritional status of adult cystic fibrosis patients over a period 2016 – 2021. **Materials.** Retrospective analysis of genotypic and microbiological data from 54 adult CF patients and their effects on FEV<sub>1</sub> and BMI over a period 2016 – 2021. Sputum cultures were confirmed by MALDI-TOF mass spectrometer. Depending on the severity of the mutation, the patients were divided into 2 groups: group 1 (“severe” genotype) – patients who had 2 mutations of class I – III; group 2 (“soft” genotype) – at least 1 class IV – VI mutation. **Results.** The group of patients with “mild” mutations had a higher BMI (kg / m<sup>2</sup>) than the group with severe mutations for a longer period of follow-up from 2018 – 2021 than in the group with severe mutations: BMI (2016) – 21.14 ± 3.55 / 19.28 ± 3.13 ( $p = 0.163$ ); BMI (2017) – 21.27 ± 3.43 / 18.31 ± 2.05 ( $p = 0.123$ ); BMI (2018) – 21.17 ± 4.00 / 18.80 ± 2.12 ( $p = 0.025$ ); BMI (2019) – 21.01 ± 4.20 / 18.55 ± 2.53 ( $p = 0.049$ ); BMI (2020) – 20.94 ± 4.12 / 18.41 ± 2.15 ( $p = 0.050$ ). Age at diagnosis was 20.36 ± 2.18 years for “mild” genotypes and was higher ( $p = 0.042$ ) than for “severe” genotypes (6.27 ± 1.53 years). All 7 patients who died (100%) were in the “severe” genotype group (23.3%). Functional status assessment showed no differences in FEV<sub>1</sub> over 6 years between the “severe” and “mild” genotype groups: FEV<sub>1</sub> (2016) –  $p = 0.51$ ; FEV<sub>1</sub> (2017) –  $p = 0.39$ ; FEV<sub>1</sub> (2018) –  $p = 0.51$ ; FEV<sub>1</sub> (2019) –  $p = 0.35$ ; FEV<sub>1</sub> (2020) –  $p = 0.48$ . Nonfermenting Gram-negative bacteria accounted for 49.9% of the isolated microorganisms. The group of carbapenem-resistant *Achromobacter xylosoxidans* lost the FEV<sub>1</sub> level faster every year for 6 years ( $p < 0.05$ ) compared to the group of the sensitive variant. **Conclusion.** In general, patients with the “mild” genotype have higher nutritional status and do not differ from patients with the “severe” genotype in terms of FEV<sub>1</sub>. The survival rate of patients with the “mild” genotype patients survival rate is higher, despite the later diagnosis and start of treatment. Development of carbapenem resistance in *Achromobacter xylosoxidans* is associated with an unfavorable prognosis of the functional status decline.

**Key words:** cystic fibrosis, *Achromobacter xylosoxidans*, genotype, forced expiratory volume in 1 second, mortality, antibacterial resistance, carbapenems.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** This study was not sponsored.

**Ethical expertise.** The patients’ data were used in accordance with the signed voluntary informed consents.

© Titova O.N., 2023

For citation: Titova O.N., Makhmutova V.R., Gembitskaya T.E., Chermensky A.G., Stepanenko T.A., Shklyarevich N.A. The influence of the genotype and respiratory tract microflora on lung function and nutritional status in adult cystic fibrosis patients in long-term follow-up. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (3): 366–373 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-366-373

Муковисцидоз (МВ) является наиболее распространенным полиорганным наследственным заболеванием с большой фенотипической, а также генетической гетерогенностью, поражающим детей и взрослых во всем мире. Болезнь возникает в результате мутаций в гене *MBTP* (муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости), кодирующем белок [1], который регулирует транспорт ионов на поверхности эпителия, в дыхательных путях, протоках поджелудочной железы, кишечнике, желчных и потовых протоках [2]. На сегодняшний день в гене *CFTR* выявлено > 2 100 мутаций или, как принято называть с недавнего времени, генетических вариантов, которые могут быть патогенными, вероятно патогенными, нейтральными и с неясной клинической картиной [3, 4]. Хотя у некоторых пациентов болезнь протекает в более легкой форме, у подавляющего большинства наблюдаются типичные клинические признаки хронического заболевания легких, экзокринной недостаточности поджелудочной железы и повышенная концентрация хлоридов в потовой жидкости [5]. Клиническая гетерогенность при МВ (подчеркивается, что МВ традиционно определяется как моногенное заболевание) обусловлена не только аллельной гетерогенностью, но и эффектами других модифицирующих локусов, а также негенетических факторов, например, внешней среды [6, 7].

По данным ряда исследований предприняты попытки выявить взаимосвязь между генотипом и фенотипом МВ [7], однако следует признать, что корреляция генотипа и фенотипа при МВ изучена недостаточно. Например, тяжесть патологии легких различается среди гомозиготных по мутации F508del пациентов. Причины

подобной корреляции генотипа и фенотипа для патологии легких не всегда понятны.

При МВ выявлена достоверная зависимость между «тяжелыми» мутациями гена *CFTR* и внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы.

У пациентов, гомозиготных по частой мутации F508del или другим аллелям с нарушенным синтезом белка (например, преждевременным стоп-кодоном), обычно отмечается недостаточность поджелудочной железы [8, 9].

Зависимость генотипа и тяжести течения патологического процесса в легких убедительно не установлена, многие аспекты этой проблемы остаются спорными и дискуссионными. При изучении влияния возраста и генотипа на функцию легких у детей с МВ в возрасте 6–18 лет в Российской Федерации ( $n = 800$ ) сделан вывод о том, что при «тяжелых» мутациях показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV<sub>1</sub>) и форсированной жизненной емкости легких снижаются с возрастом, при «мягких» генотипах – изменения неоднозначны, в частности, наблюдалось снижение этих показателей у лиц подросткового возраста (14–15 лет), но повышение в возрасте 15–18 лет vs 11–14 лет [7].

По результатам исследований корреляции генотипа и фенотипа выявлена связь «тяжелых» аллельных вариантов с типичной мультиорганный формой МВ, во время как «мягкие» варианты коррелируют с моносимптомными (в основном легочными) и / или манифестирующими у взрослых заболеваниями, называемыми расстройствами, связанными с *CFTR*. Мутации оцениваются *in vitro* при помощи анализов транспорта хлорида и клеточной функции и классифицируются на «тяжелые» (I–III класс) и «мягкие»

(IV–VI класс), в зависимости от их влияния на функцию белка *CFTR* [10].

За последнее десятилетие наблюдается рост числа взрослых больных МВ. Согласно ежегодному Регистру больных МВ, в Российской Федерации за 2020 г. зарегистрированы 986 взрослых пациентов, среди которых значительную долю (37 %) составили лица с «мягкими» генотипами [11], однако этот фенотип остается недостаточно изученным. Исследование влияния взаимодействия генотипа и фенотипа позволит прогнозировать тип течения заболевания и улучшить качество медицинской помощи. У взрослых пациентов очень большое значение придается факторам, которые могут влиять на снижение функции внешнего дыхания, такие как нутритивный статус, недостаточность поджелудочной железы, изменения гепатобилиарного тракта, хроническая инфекция и антибактериальная терапия. Не вызывает сомнений факт, что именно поражения легких и осложнения со стороны органов дыхания являются основной причиной смерти взрослых больных МВ [12].

В связи с возросшей общемировой клинической значимостью инфицирования нижних дыхательных путей микроорганизмом *Achromobacter xylosoxidans* у пациентов с МВ за последние 15 лет, а также увеличением доли взрослых пациентов с МВ, влияние приобретенной устойчивости данной оппортунистической инфекции к карбапенемам на вентиляционную функцию остается малоизученной. Исследования влияния резистентных к карбапенемам штаммов *A. xylosoxidans* на динамику снижения ОФВ<sub>1</sub>, нутритивный статус у взрослых пациентов с МВ с различными генотипами в течение длительного периода в Российской Федерации ранее не проводились.

Целью исследования явилось установление влияния тяжести генотипа и чувствительности штаммов *A. xylosoxidans* к карбапенемам на динамику функционального и нутритивного статуса взрослых пациентов с МВ за период 2016–2021 гг.

## Материалы и методы

В одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование включены взрослые пациенты ( $n = 54$ ) со смешанной формой МВ старше 18 лет. Диагноз установлен на основании клинической картины, наличия 2 патогенных мутаций *CFTR* и положительной потовой пробы. Использовались методы выделения тотальной ДНК из цельной крови пациентов и генотипирования с помощью полимеразной цепной реакции и секвенирования гена *CFTR*.

Исследование проводилось в 2016–2021 гг. на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2». Информация о данных пациентов получена из медицинских карт. В процессе работы собраны социально-демографические данные (возраст, пол), рентгенологические, лабораторные данные, а также сведения о микробиологическом и функциональном статусе пациентов с МВ. В исследование включены пациенты со структурными брон-

холегочными изменениями, по данным спиральной компьютерной томографии легких у всех обследованных выявлены двусторонние бронхоэктазы.

В зависимости от тяжести мутаций пациенты были распределены на 2 группы:

- 1-я («тяжелый» генотип) — больные, у которых выявлены 2 мутации I–III класса;
- 2-я («мягкий» генотип) — хотя бы 1 мутация IV–VI класса.

В исследование не включались пациенты с мутацией неизвестной тяжести.

Из числа включенных в анализ выделена отдельная подгруппа пациентов с МВ ( $n = 15$ ), хронически инфицированных резистентным к карбапенемам штаммом *A. xylosoxidans*.

Функциональный статус оценивался по лучшему ежегодному показателю ОФВ<sub>1</sub>. Исследование функции внешнего дыхания осуществлялось на бодиплетизмографе *MasterScreen Body Care Fusion* (Jaeger, Германия). В исследование включены пациенты с выраженной дыхательной недостаточностью (II–III степени), оцененной по данным анализа газового состава крови.

Нутритивный статус оценивался с помощью ежегодного лучшего значения индекса массы тела (ИМТ), кг / м<sup>2</sup>.

Микробиологические исследования свободно отделяемой мокроты, сбор и транспортировка образцов биоматериала проводились согласно методическим рекомендациям [13]. Для точной идентификации *A. xylosoxidans* после посева на 5%-ный кровяной агар использован метод молекулярной идентификации (временноразлетная масс-спектрометрия MALDI-TOF MS). Для оценки чувствительности патологических микроорганизмов к имипенему и меропенему использовался метод градиентной диффузии в агар и диско-диффузионный метод.

Все пациенты получали лечение согласно текущим клиническим рекомендациям на момент наблюдения [14]. В исследование отобраны комплаентные пациенты, соблюдающие режим лечения. Функциональное и микробиологическое обследования выполнялись в одних и тех же лабораториях на одинаковом оборудовании.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью языка программирования *Python*. Результаты представлены в виде средних значений  $\pm$  стандартное отклонение или ошибка среднего арифметического. После определения нормальности распределения по Колмагорову–Смирнову статистическая обработка проводилась с помощью критерия Манна–Уитни и Фишера для непараметрических переменных и критерий Стьюдента для параметрических переменных. Показатели считались статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Проверка протокола исследования этическим комитетом не проводилась, т. к. данные первичной медицинской документации, существовавшей до начала исследования, анализировались ретроспективно, таким образом, возможность идентификации пациентов была исключена.

## Результаты

Характеристика взрослых пациентов, больных МВ ( $n = 54$ ), представлена в табл. 1.

В динамике обследованы взрослые (старше 18 лет) пациенты ( $n = 54$ ) с верифицированным диагнозом МВ. У 30 больных определен «тяжелый», у 24 – «мягкий» генотип. В исследуемой выборке установлена вариативность «мягких» мутаций, у 10 (42 %) пациентов название мутации не повторялось (см. табл. 1).

Возраст установления диагноза у пациентов с «мягким» генотипом составил  $20,36 \pm 2,18$  года. Эти пациенты были старше ( $p = 0,042$ ) лиц с «тяжелым» генотипом ( $6,27 \pm 1,53$  года). При длительном динамическом наблюдении (2018–2021) у пациентов с «мягкими» мутациями выявлен более высокий ИМТ (кг / м<sup>2</sup>) (рис. 1) по сравнению с таковым у пациентов с «тяжелыми» мутациями:

- 2016 г. –  $21,14 \pm 3,55$  кг / м<sup>2</sup> vs  $19,28 \pm 3,13$  кг / м<sup>2</sup> ( $p = 0,163$ );
- 2017 г. –  $21,27 \pm 3,43$  кг / м<sup>2</sup> vs  $18,31 \pm 2,05$  кг / м<sup>2</sup> ( $p = 0,123$ );
- 2018 г. –  $21,17 \pm 4,00$  кг / м<sup>2</sup> vs  $18,80 \pm 2,12$  кг / м<sup>2</sup> ( $p = 0,025$ );
- 2019 г. –  $21,01 \pm 4,20$  кг / м<sup>2</sup> vs  $18,55 \pm 2,53$  кг / м<sup>2</sup> ( $p = 0,049$ );
- 2020 г. –  $20,94 \pm 4,12$  кг / м<sup>2</sup> vs  $18,41 \pm 2,15$  кг / м<sup>2</sup> ( $p = 0,050$ ) (см. рис. 1).

При оценке в группах пациентов функционального статуса (ОФВ<sub>1</sub>) достоверных различий за весь период наблюдения не выявлено:

- 2016 г. –  $p = 0,51$ ;
- 2017 г. –  $p = 0,39$ ;
- 2018 г. –  $p = 0,51$ ;
- 2019 г. –  $p = 0,35$ ;
- 2020 г. –  $p = 0,48$ .

Неферментирующие грамотрицательные бактерии (НФГОБ) составили 49,9 % от всех выделенных изолятов (рис. 2).

Среди всех высевов НФГОБ *A. xylosoxidans* является 2-м по частоте после *Pseudomonas aeruginosa*. У всех пациентов, хронически инфицированных *Achromobacter*, отмечен вид *xylosoxidans*. Группу пациентов,

Таблица 1  
Характеристика взрослых пациентов, больных муковисцидозом ( $n = 54$ )

Table 1  
Characteristics of adult patients with cystic fibrosis ( $n = 54$ )

Признак	Число пациентов, n (%)
<b>Пол:</b>	
• мужской	30 (55)
• женский	24 (45)
<b>Генотип:</b>	
• тяжелый	30 (55,6)
• мягкий	24 (44,4)
<b>Возраст, годы:</b>	
• 18–21	2 (4)
• 21–28	20 (37)
• 28–36	21 (39)
• 36–45	7 (13)
• 45 и старше	4 (7)
<b>Типы «мягких» мутаций:</b>	
3849+10kbC>T	5 (20,8)
L138ins	4 (16,6)
R334W	3 (12,5)
E92K	2 (8,3)
D1152H	1 (4,2)
4022insT	1 (4,2)
L1093P	1 (4,2)
p.Lys1468Asn	1 (4,2)
574delA	1 (4,2)
F1286S	1 (4,2)
Q98R	1 (4,2)
-461A->G	1 (4,2)
del21Kb	1 (4,2)
2789+5G>A	1 (4,2)

хронически инфицированных *A. xylosoxidans*, резистентным к карбапенемам, составили 15 больных МВ в возрасте 20–63 лет (рис. 3).

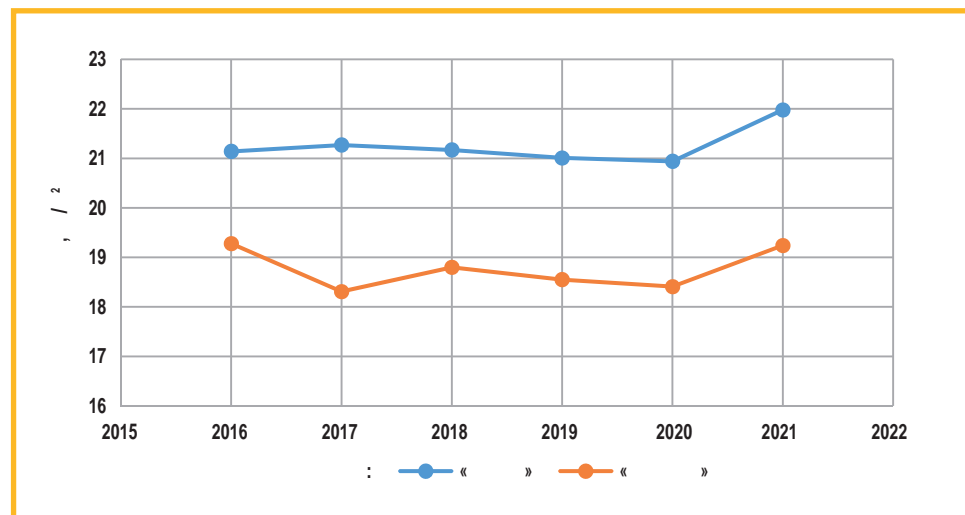


Рис. 1. Влияние тяжести генотипа муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости на индекс массы тела взрослых пациентов с муковисцидозом  
Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Figure 1. Effect of *CFTR* genotype severity on body mass index of adult patients with cystic fibrosis

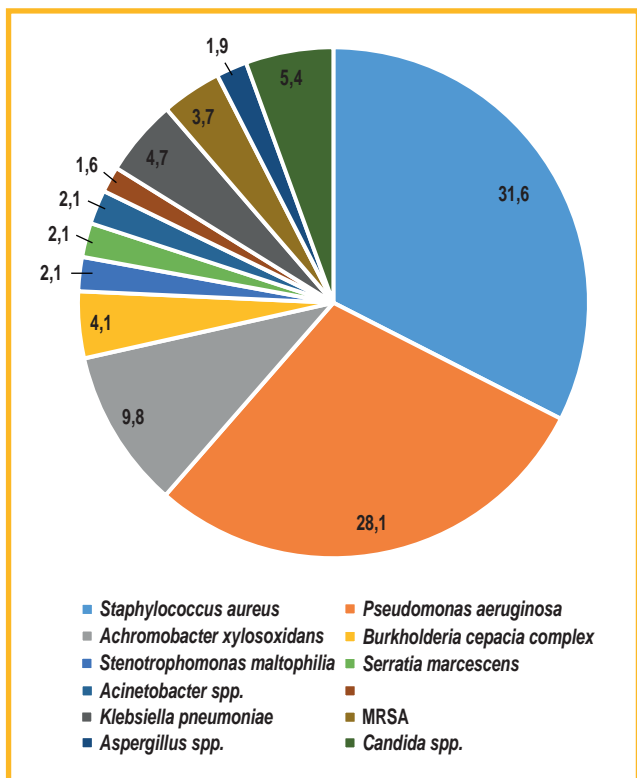


Рис. 2. Структура изолятов, выделенных из мокроты взрослых пациентов с муковисцидозом (n = 967); %  
Примечание: НФГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии; MRSA (Methicillin-resistant Staphylococcus aureus) – метициллин-резистентный Staphylococcus aureus.

Figure 2. Structure of isolates from sputum cultures of adult patients with cystic fibrosis (n = 967); %

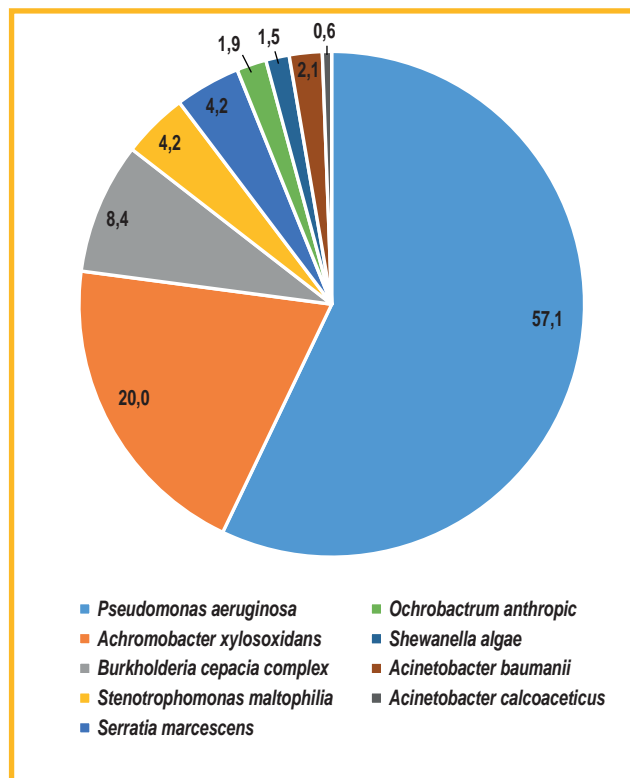


Рис. 3. Структура изолятов неферментирующих грамотрицательных бактерий, выделенных из мокроты взрослых пациентов с муковисцидозом (n = 476); %

Figure 3. Structure of isolates of non-fermenting gram-negative bacteria from sputum cultures of adult patients with cystic fibrosis (n = 476); %

**Таблица 2**  
**Динамика снижения функционального статуса (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, л) у пациентов с муковисцидозом и хроническим инфицированием Achromobacter xylosoxidans**

**Table 2**  
**Decrease in functional status (forced expiratory volume in 1 second, l) in cystic fibrosis patients with chronic Achromobacter xylosoxidans infection**

Me (Q1–Q3) ОФВ <sub>1</sub> по годам	Чувствительны к карбапенемам	Резистентны к карбапенемам
2016	2,07 (1,73–2,82)	1,69 (1,48–1,87)
2017	1,99 (1,57–2,77)	1,55 (0,96–1,79)
2018	1,85 (1,47–2,74)	1,32 (0,92–1,73)
2019	1,68 (1,07–2,59)	1,04 (0,85–1,59)
2020	1,48 (1,00–2,42)	0,85 (0,73–1,30)
2021	1,43 (0,97–2,31)	0,73 (0,65–1,25)
p	$p_{2016/2017} = 0,025$	$p_{2016/2017} = 0,014$
	$p_{2017/2018} = 0,025$	$p_{2017/2018} = 0,014$
	$p_{2018/2019} = 0,025$	$p_{2018/2019} = 0,014$
	$p_{2019/2020} = 0,023$	$p_{2019/2020} = 0,025$
	$p_{2020/2021} = 0,022$	$p_{2020/2021} = 0,024$

Примечание: Me – медиана; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

За время наблюдения от дыхательной недостаточности умерли 7 (12,9 %) пациентов (в 2019 г. – 1, в 2020 г. – 6), COVID-19 был исключен клинически и лабораторно. У 100 % умерших пациентов (7 (23,3 %)) выявлен «тяжелый» генотип, «мягкий» генотип среди умерших в этой группе не встречался (p = 0,044). Также у 100 % погибших пациентов выявлен штамм A. xylosoxidans, резистентный к карбапенемам; чувствительный к A. xylosoxidans штамм среди умерших в указанной группе исследования не встречался. Ежегодно у пациентов, инфицированных штаммом A. xylosoxidans, резистентным к карбапенемам, быстрее снижался уровень ОФВ<sub>1</sub> (p < 0,05) в течение всего периода наблюдения по сравнению с таковым у лиц, инфицированных штаммом A. xylosoxidans, чувствительным к карбапенемам (рис. 4).

При оценке влияния резистентности на динамику снижения функционального статуса вычислялись значения Me и интерквартильного размаха Q1–Q3 по годам для ОФВ<sub>1</sub> у пациентов, инфицированных штаммом A. xylosoxidans, резистентным и чувствительным к карбапенемам (табл. 2).

**Обсуждение**

МВ является редким моногенным жизнеугрожающим заболеванием, при котором у больных сокращается продолжительность жизни и снижается ее

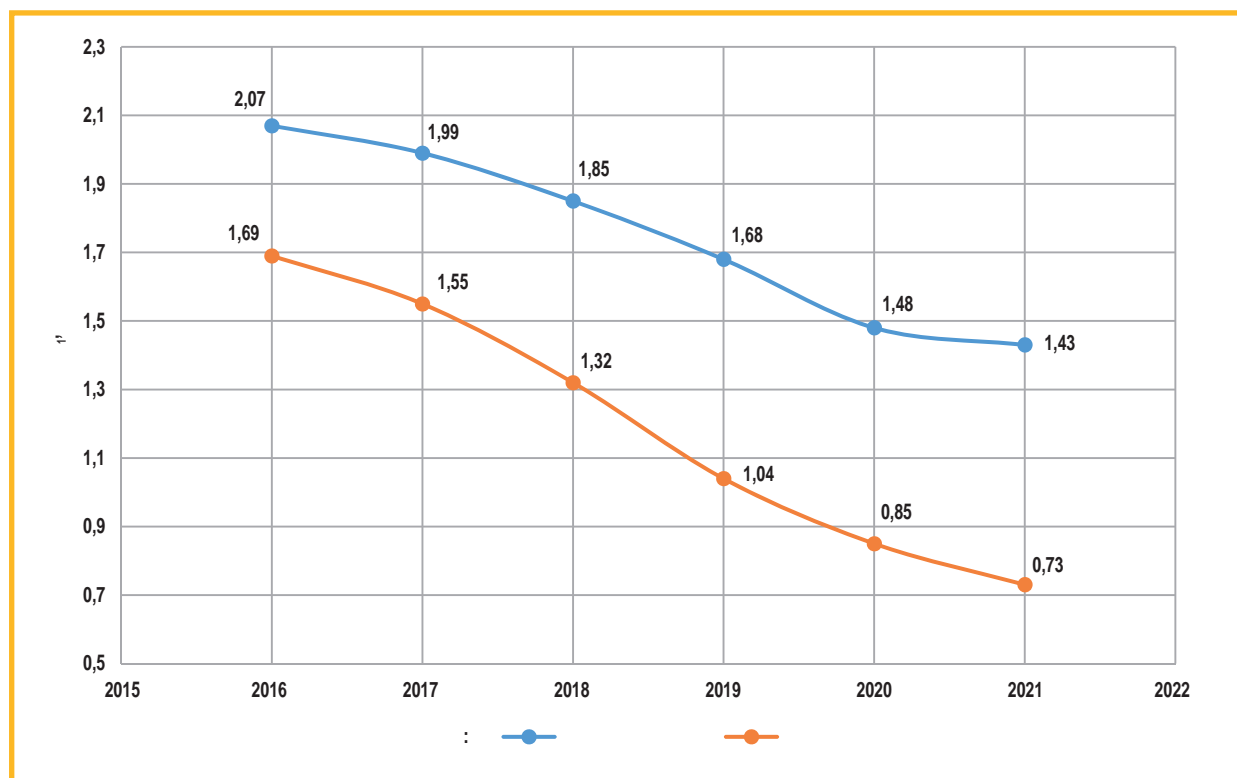


Рис. 4. Влияние чувствительности к карбапенемам на функциональный статус взрослых пациентов с муковисцидозом  
Figure 4. Effect of sensitivity to carbapenems on the functional status of adult patients with cystic fibrosis

качество, в настоящее время – в основном за счет поражения органов дыхания [2]. При комплексной терапии МВ, назначаемой согласно клиническим рекомендациям, существенно увеличилась продолжительность жизни больных и улучшилось ее качество, и, как следствие, увеличилось число взрослых больных (по данным Регистра пациентов с МВ в Российской Федерации (2020), число взрослых больных МВ составило 26,5 % от общего числа больных). Если ранее тяжесть состояния больного определялась по степени поражения функции поджелудочной железы, то в настоящее время – в основном по микробно-воспалительным поражениям легких. Под влиянием современной антимикробной терапии меняется не только статус пациента, но и характер микробного сообщества хронического воспаления в легких, при этом требуются оперативное мониторирование, анализ динамики инфекционного процесса в легких и смена терапии.

Следует подчеркнуть, что в последнее десятилетие *A. xylosoxidans* у пациентов с МВ приобретает клиническую значимость во всем мире. По данным Регистра (2020), частота встречаемости этого патогена у взрослых достигла 14,6 % [11]. Среди российских пациентов распространенность *A. xylosoxidans* составляет 9,8–20 % (2021).

Проанализированы данные взрослых больных МВ ( $n = 54$ ) старше 18 лет. У 30 (55,6 %) выявлен «тяжелый» генотип, у 24 (44,4 %) – «мягкий». Возраст установления диагноза у пациентов с «мягким» генотипом ( $20,36 \pm 2,18$  года) был выше ( $p = 0,042$ ) по сравнению с таковым в группе с «тяжелым» ге-

типом ( $6,27 \pm 1,53$  года). Отмечено большое разнообразие «мягких» мутаций у больных МВ в Санкт-Петербурге и Ленинградской области по сравнению с таковым в других регионах (именно эти пациенты и наблюдались в центрах МВ).

Продолжительность жизни пациентов с «мягким» генотипом оказалась выше таковой в группе пациентов с «тяжелым» генотипом, несмотря на значительно более позднее установление диагноза и начало терапии (в среднем на 14 лет). Смертельных исходов не зарегистрировано. В 2018–2021 гг. у пациентов с «мягким» генотипом отмечен более высокий нутритивный статус, за весь период наблюдения у пациентов этой группы достоверного снижения уровня ОФВ<sub>1</sub> в динамике не наблюдалось. Полученные результаты о более сохранном течении МВ у лиц с «мягким» генотипом согласуются с данными, описанными в литературе [4]. Установленный диагноз МВ дает возможность организовать плановое динамическое наблюдение за пациентами с более «мягким» течением болезни для своевременной профилактики и терапии, прежде всего, поражений органов дыхания.

У больных с «тяжелым» генотипом отмечена другая динамика заболевания. Причиной смерти 7 (23 %) пациентов являлась тяжелая дыхательная недостаточность. У 5 (71,4 %) из 7 погибших отмечено хроническое инфицирование *A. xylosoxidans* и *P. aeruginosa*, у 3 (42,8 %) – сочетание 2 хронических патогенов. У всех умерших пациентов с хронической инфекцией *Achromobacter* отмечен панрезистентный штамм микроба. Установленный в исследовании двукратный рост инфицирования *A. xylosoxidans* сопровождался

снижением чувствительности возбудителя к карбапенемам.

По результатам исследования можно предположить, что у взрослых пациентов с МВ с «тяжелым» генотипом следует тщательно соблюдать меры профилактики инфицирования НФГОБ и ранней эрадикации в случае заражения, т. к. при дальнейшем хроническом инфицировании и развитии резистентности *A. xylosoxidans* отмечается неблагоприятный прогноз динамики снижения функционального и нутритивного статуса, при этом меньший риск инфицирования НФГОБ, согласно полученным данным, установлен у пациентов с «мягкими» мутациями.

## Заключение

Исследования молекулярных механизмов развития МВ при различных генетических вариантах гена *МВТР* дают возможность уже в настоящее время достичь значимых результатов в клинической практике по увеличению продолжительности жизни пациентов с «мягкими» мутациями МВ и улучшению качества жизни больных МВ.

Полученные данные об особенностях генотипов взрослых больных МВ и выявленная зависимость их клинико-функциональных показателей от спектра патогенной флоры в различных по генотипам группах позволят усовершенствовать медицинские и санитарно-эпидемиологические мероприятия по снижению инфицированности пациентов с МВ и повышения продолжительности их жизни. Кроме того, при мониторинге клинически значимой антибактериальной устойчивости НФГОБ появится возможность оптимизации схем противомикробной терапии.

## Литература

- Castellani C., Assael B.M. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017; 74 (1): 129–140. DOI: 10.1007/s00018-016-2393-9.
- Каширская Н.Ю., Капранова Н.И., Кондратьева Е.И. Муковисцидоз. 2-е изд. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2021.
- 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.
- Bareil C., Bergougnoux A. CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology. *Arch. Pediatr.* 2020; 27 (Suppl. 1): eS8–12. DOI: 10.1016/S0929-693X(20)30044-0.
- Castellani C., Cuppens H., Macek M. Jr. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7 (3): 179–196. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.03.009.
- Sosnay P.R., Siklosi K.R., Van Goor F. et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat. Genet.* 2013; 45 (10): 1160–1167. DOI: 10.1038/ng.2745.
- Kerem E., Kerem B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1996; 22 (6): 387–395. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0496(199612)22:6<387::AID-PPUL7>3.0.CO;2-G.
- Ratchford T.L., Teckman J.H., Patel D.R. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 12 (9): 853–862. DOI: 10.1080/17474124.2018.1502663.
- Шадрина В.В., Воронкова А.Ю., Старинова М.А. и др. 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.

- Stoltz D.A., Meyerholz D.K., Welsh M.J. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (4): 351–362. DOI: 10.1056/NEJMra1300109.
- Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2022. Доступно на: [http://ostrovaru.com/site\\_Registre\\_2020.pdf?ysclid=lgwbsbaxhf18385126](http://ostrovaru.com/site_Registre_2020.pdf?ysclid=lgwbsbaxhf18385126)
- Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000; 67 (2): 117–133. DOI: 10.1159/000029497.
- Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории: методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2006. Доступно на: <https://ohranatruda.ru/upload/iblock/b8a/4293758559.pdf>
- Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Проект Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боргес; 2016. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf?ysclid=lgwvmojvp579731578>

Поступила: 27.12.22

Принята к печати: 20.04.23

## References

- Castellani C., Assael B.M. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017; 74 (1): 129–140. DOI: 10.1007/s00018-016-2393-9.
- Kashirskaya N.Ju., Kapranova N.I., Kondratyeva E.I. [Cystic fibrosis]. 2<sup>nd</sup> Edn. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2021.
- 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.
- Bareil C., Bergougnoux A. CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology. *Arch. Pediatr.* 2020; 27 (Suppl. 1): eS8–12. DOI: 10.1016/S0929-693X(20)30044-0.
- Castellani C., Cuppens H., Macek M. Jr. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7 (3): 179–196. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.03.009.
- Sosnay P.R., Siklosi K.R., Van Goor F. et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat. Genet.* 2013; 45 (10): 1160–1167. DOI: 10.1038/ng.2745.
- Kerem E., Kerem B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1996; 22 (6): 387–395. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0496(199612)22:6<387::AID-PPUL7>3.0.CO;2-G.
- Ratchford T.L., Teckman J.H., Patel D.R. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 12 (9): 853–862. DOI: 10.1080/17474124.2018.1502663.
- Shadrina V.V., Voronkova A.Yu., Starinova M.A. et al. [The age and genotype influence on lung function in children with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (2): 159–166. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-159-166 (in Russian).
- Stoltz D.A., Meyerholz D.K., Welsh M.J. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (4): 351–362. DOI: 10.1056/NEJMra1300109.
- Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A. et al. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2020]. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2022. Available at: [http://ostrovaru.com/site\\_Registre\\_2020.pdf?ysclid=lgwbsbaxhf18385126](http://ostrovaru.com/site_Registre_2020.pdf?ysclid=lgwbsbaxhf18385126) (in Russian).
- Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000; 67 (2): 117–133. DOI: 10.1159/000029497.
- [Technique for collecting and transporting biomaterials to microbiological laboratories: guidelines]. Moscow: Federal'nyy centr gigieny i epidemiologii Rospotrebнадзора; 2006/ Available at: <https://ohranatruda.ru/upload/iblock/b8a/4293758559.pdf> (in Russian).
- Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Ju., Kapranov N.I. [National consensus project “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy”]. Moscow: Borges; 2016. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf?ysclid=lgwvmojvp579731578> (in Russian).

Received: December 27, 2022

Accepted for publication: April 20, 2023

## Информация об авторах / Authors Information

**Титова Ольга Николаевна** — д. м. н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

**Olga N. Titova**, Doctor of Medicine, Professor, Director, Research Institute of Pulmonology, Scientific and Clinical Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

**Махмутова Виктория Ринатовна** — врач-пульмонолог пульмонологического отделения № 2 Центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»; тел.: (812) 338-93-03; e-mail: dr.makhmutova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1105-1204>)

**Viktoriya R. Makhmutova**, Pulmonologist, Pulmonology Department № 2, Intensive Pulmonology and Thoracic Surgery Center, St. Petersburg City Multidisciplinary Hospital No.2; tel.: (812) 338-93-03; e-mail: dr.makhmutova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1105-1204>)

**Гембицкая Татьяна Евгеньевна** — д. м. н., профессор, руководитель отдела терапевтической пульмонологии Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (909) 586-51-19; e-mail: mukoviscidoz\_otd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>)

**Tat'yana E. Gembitskaya**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Therapeutic Pulmonology Department, Research Pulmonology Institute, Scientific and Clinical Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (909) 586-51-19; e-mail: mukoviscidoz\_otd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>)

**Черменский Алексей Георгиевич** — к. м. н., старший научный сотрудник отдела терапевтической пульмонологии Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-60-78; e-mail: tchernenski@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1487-4182>)

**Aleksey G. Chernenskiy**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Therapeutic Pulmonology, Research Institute of Pulmonology, Scientific and Clinical Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-60-78; e-mail: tchernenski@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1487-4182>)

**Степаненко Татьяна Александровна** — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением № 2 Центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»; тел.: (812) 338-94-86; e-mail: stepanenko-ta@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6509-172X>)

**Tatyana A. Stepanenko**, Candidate of Medicine, Head of the Pulmonology Department No.2, Intensive Pulmonology and Thoracic Surgery Center, St. Petersburg City Multidisciplinary Hospital No.2; tel.: (812) 338-94-86; e-mail: stepanenko-ta@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6509-172X>)

**Шкляревич Нина Андреевна** — к. м. н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-60-78; e-mail: ninask47@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1360-6178>)

**Nina A. Shklyarevich**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Research Institute of Pulmonology, Scientific Clinical Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-60-78; e-mail: ninask47@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1360-6178>)

## Участие авторов

**Титова О.Н.** — концепция и дизайн исследования

**Махмутова В.Р.** — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста

**Гембицкая Т.Е.** — написание и редактирование текста

**Черменский А.Г.** — редактирование текста

**Степаненко Т.А.** — сбор материала

**Шкляревич Н.А.** — редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

## Authors Contribution

**Titova O.N.** — study concept and design

**Makhmutova V.R.** — material collection and processing, formal analysis, writing

**Gembitskaya T.E.** — supervision and validation, writing

**Chernenskiy A.G.** — supervision and validation

**Stepanenko T.A.** — material collection

**Shklyarevich N.A.** — supervision and validation

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and writing the article, read and approved the final version before publication.