На правах рукописи

СИМОНОВ МАКСИМ ВИКТОРОВИЧ

ГЕНОТИП-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ СУБЪЕКТОВ СЕВЕРО-КАВКАЗСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

3.1.21. Педиатрия
1.5.7. Генетика

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук **Симонова Ольга Игоревна**

доктор биологических наук **Савостьянов Кирилл Викторович**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней с курсом ПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ильенкова Наталья Анатольевна

Заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научно-клинической работе, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

Зинченко Рена Абульфазовна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1. и на сайте http://www.nczd.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор РАН **Винярская Ирина Валериевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Муковисцидоз (МВ)(OMIM:219700) входит в число наиболее частых орфанных аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний (Elborn J.S., 2016). В Российской Федерации (РФ) средняя частота МВ составляет 1:10000 живых новорождённых (Аюпова Г.Р. и др., 2022). Общее количество пациентов с МВ в РФ составляет 4346 человек (Кондратьева Е.И. и др., 2023).

Патогенез МВ заключается в нарушении функционирования белка, ответственного за ионный транспорт через хлорный канал, кодируемого геном *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* (*CFTR*). Возникающие нарушения электролитного обмена приводят к повышению вязкости секрета всех экзокринных желез организма и формированию различных патологических процессов в органах-мишенях (Капранов Н.И. и др., 2021; Bergeron C. et al, 2019; Elborn J.S., 2016).

Ген *CFTR* расположен на длинном плече 7-й хромосомы в локусе 7q31.2., содержит 27 экзонов и охватывает 250 000 пар нуклеотидов (Кондратьева Е.И. и др., 2018; Dickinson K.M. et al, 2021). В базе данных HGMD описано 1673 патогенных варианта, которые вызывают МВ. При этом ежегодно выявляются новые варианты гена *CFTR*, которые вызывают МВ (Никифорова А.И. и др., 2018).

При изучении относительных частот аллелей и генотипов гена *CFTR* было установлено, что определенная доля патогенных вариантов встречается в мире с частотой не выше 0,1%, но в определенных популяциях их частота может превышать 1% (Petrova N. et al, 2021). Petrova N. и соавт. определили, что межэтнические различия характерны не только для пациентов с МВ, но и для здорового населения РФ (Petrova N. et al, 2021).

Степень разработанности темы исследования

Научное сообщество активно изучает гено-фенотипические особенности МВ, в том числе в отдельных популяционных группах. Было показано, что пациенты с наиболее частым в мире вариантом *c.1521_1523del, p.Phe508del* в гомозиготном состоянии практически всегда имеют тяжелую степень панкреатической недостаточности, тогда как 28% пациентов в компаунд гетерозиготном состоянии с иными вариантами и 64% пациентов, геном которых не содержит вариант *c.1521_1523del, p.Phe508del*, имеют легкую степень панкреатической недостаточности или сохранную функцию поджелудочной железы в целом (Castellani C. et al, 2008).

В последние десятилетия современные достижения в области изучения молекулярно-генетических аспектов муковисцидоза в РФ позволили определить, что на территории Северо-Кавказского федерального округа (СКФО) наиболее частыми патогенными вариантами являются *c.1521_1523del, p.Phe508del* (23,9%), *c.1545_1546del, p.Tyr515** (23,2%) и *c.3846G>A, p.Trp1282** (15,2%) (Петрова Н.В., и др., 2020). Обращает на себя внимание увеличение числа пациентов с МВ из СКФО. По данным регистра пациентов с муковисцидозом в РФ, за последние несколько лет отмечается рост числа больных из этого округа: в 2015 году – 133, в 2023 году – 219, включая взрослое население (Амелина Е.Л. и др., 2025).

Петрова Н.В. и соавт., при изучении особенностей спектра и частот патогенных вариантов гена *CFTR* в популяциях юга России и Северного Кавказа описали, что более 80 % пациентов из

Ставропольского края русские и имеют иной спектр патогенных вариантов гена *CFTR*, по сравнению с другими субъектами СКФО. Наиболее частыми патогенными вариантами в Ставропольском Крае являлись *c.1521_1523del, p.Phe508del*; *c.54-5940_273+10250del, p.Ser18Argfs*16*; *c.2052_2053insA, p.Gln685Thrfs*4*; *c.2012del, p.Leu671**, характерные для русских из других регионов РФ (Петрова Н.В. и др., 2020). В связи с этим, для изучения и определения спектра частот аллелей и генотипов гена *CFTR* у этнических представителей Северного Кавказа, необходима характеристика вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в каждом субъекте СКФО.

В научных исследованиях МВ в РФ, как правило, пациенты СКФО входят в общую выборку пациентов, а при описании самого СКФО включен Ставропольский край (Амелина Е.Л. и др., 2025). Регистр пациентов с МВ описывает клинические и молекулярно-генетические аспекты всего СКФО, без уточнения гено-фенотипических особенностей пациентов в каждом субъекте СКФО. В источниках литературы отсутствует подробный анализ генотип-фенотипической корреляции, информации об особенностях клинического течения МВ, особенно в условиях современной патогенетической терапии и возможности ее применения у пациентов в каждом субъекте СКФО.

По результатам анализа генотип-фенотипических корреляций, особенностей клинического течения МВ и точной информации по генотипу пациентов в субъекте РФ могут обновляться практические рекомендации для улучшения помощи больным МВ в нашей стране. Актуальная информация об особенностях МВ является важной не только с медицинской точки зрения, но и для решения социально-экономических задач в регионах.

Все вышеизложенное диктует необходимость подробного изучения генетических и фенотипических особенностей МВ у пациентов из различных субъектов СКФО и определение возможностей применения патогенетической терапии с учетом современных CFTR-модуляторов.

Цель исследования

Определение клинических и молекулярно-генетических особенностей муковисцидоза и возможностей применения патогенетической терапии у детей из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа.

Задачи исследования

1. Выявить клинические особенности муковисцидоза у детей из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа.
2. Определить спектр и относительные частоты патогенных вариантов гена *CFTR* у детей с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа с помощью технологии высокопроизводительного секвенирования и валидировать выявленные генетические варианты с помощью секвенирования по Сэнгеру.
3. Провести сравнительную оценку генотипа и фенотипа обследуемых детей с пациентами, проживающими в других регионах, согласно данным Регистра пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации.

4. Проанализировать возможность применения патогенетической терапии у детей с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа.

5. Оптимизировать алгоритм молекулярно-генетической диагностики для пациентов с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа и разработать протокол терапевтического ведения этих пациентов.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации комплексно изучены клинические, лабораторно-инструментальные, молекулярно-генетические особенности детей с муковисцидозом из различных субъектов СКФО.

Впервые в Российской Федерации проанализированы особенности муковисцидоза у сибсов из различных субъектов СКФО. Показано, что несмотря на одинаковый генотип и проживание в одной семье с едиными традициями, сибсы с муковисцидозом имеют разнохарактерное течение заболевания, различный спектр респираторных патогенов и различную степень электролитных нарушений.

Впервые в педиатрической практике проведена сравнительная характеристика больных муковисцидозом из различных субъектов СКФО, с пациентами, проживающими в других регионах Российской Федерации.

Установлен спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR* у пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО. В Республике Дагестан и Кабардино-Балкарской Республике впервые описаны иные наиболее частые патогенные варианты гена *CFTR*.

Впервые для Российской Федерации описаны три патогенных варианта гена *CFTR c.433del, p.Leu145Phefs*8*; *c.2537G>A, p.Trp846** и *c.1135G>T, p.Glu379**, обусловливающие «тяжелый» фенотип, один из которых также не описан и в зарубежных литературных источниках. Впервые выявлены патогенные варианты *c.1397C>G и c.3209G>A*, расположенные на одном аллеле, ранее не описанные у пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики.

Впервые проведен анализ возможностей применения патогенетической терапии и ее эффективности у детей с муковисцидозом из различных субъектов СКФО. Установлен процент пациентов, которым показано назначение патогенетической терапии, в каждой республике. Подчеркнуто, что в Республике Ингушетия все пациенты имеют патогенный вариант I класса, что делает применение патогенетической терапии на данный момент невозможным. Продемонстрирована клиническая и лабораторная эффективность патогенетической терапии на клинических примерах.

Впервые оптимизирован алгоритм молекулярно-генетического исследования для пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО и предложен протокол их терапевтического ведения, в том числе с учетом патогенетической терапии.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведенного исследования позволили установить особенности лабораторных, инструментальных и клинических показателей у детей с муковисцидозом из различных субъектов СКФО.

В результате проведенного анализа установлена частота и роль коморбидных состояний у детей из различных субъектов СКФО.

В результате исследования определен спектр частот аллелей и генотипов гена *CFTR* у детей с муковисцидозом из различных субъектов СКФО, который значимо отличается от спектра пациентов из других регионов Российской Федерации.

По результатам проведенного исследования определены отличия фенотипических проявлений муковисцидоза у детей из различных субъектов СКФО в сравнении с пациентами, проживающими в других регионах Российской Федерации.

Результаты исследования обладают не только теоретической, но и практической значимостью. Определена возможность и потребность в патогенетической терапии для детей из различных субъектов СКФО и показана ее клиническая и лабораторная эффективность.

Применение оптимизированного алгоритма молекулярно-генетической диагностики и разработанного протокола терапевтического ведения пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО, будет способствовать улучшению медико-генетического консультирования, предотвращению развития электролитных нарушений, увеличению числа больных, получающих патогенетическую терапию.

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертационного исследования внедрены в клиническую практику пульмонологического отделения, в педагогическую практику и учебный процесс кафедры педиатрии и общественного здоровья, а также в работу лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, в работу педиатрического отделения РДКБ, Москва и пульмонологического отделения РДКБ им. Глинки, г. Грозный. Результаты исследования используются в педагогической практике и внедрены в учебный процесс кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (лекционный курс программ высшего образования (специалитета, ординатуры), программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки «Педиатрия»).

Методология и методы исследования

В процессе выполнения настоящего исследования проводился анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной молекулярно-генетической диагностике муковисцидоза, изучался широкий спектр патогенных вариантов гена *CFTR*, характерных для различных регионов РФ и зарубежных стран, проанализированы современные методы и критерии диагностики муковисцидоза, а также современные методы лечения заболевания, с акцентом на патогенетическую терапию. Отдельно рассмотрены научные источники, посвященные клинической картине заболевания, жизненно-угрожаемым осложнениям, тяжелым коморбидным состояниям.

В диссертационное исследование было включено 152 ребенка с диагнозом МВ из различных субъектов СКФО. Диагноз МВ был установлен на основании проведенного молекулярно-генетического

исследования в лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, характерной клинической картины, положительного результата неонатального скрининга на МВ, положительной потовой пробы, в соответствии с клиническими рекомендациями «Кистозный фиброз (муковисцидоз), дети/взрослые, 2021».

Все пациенты наблюдались в пульмонологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Оценка медицинской документации проводилась за период 13 лет, с учетом клинико-лабораторных и инструментальных данных пациентов:

I группа (ретроспективная часть исследования) включала 111 пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с января 2012 года по август 2022 года в возрасте от 2 мес до 17 лет 11 месяцев.

II группа (проспективная часть исследования) включала 41 пациента в возрасте от 2 мес до 17 лет 11 месяцев в период с сентября 2022 года по февраль 2025 года. 35 детей были неоднократно оценены в динамике каждые 6-12 месяцев после первичной госпитализации.

Анализ полученных данных проводился с использованием современных методов классической статистики, которые включали в себя описательную статистику, оценку статистической значимости, корреляционный анализ. Для количественных показателей использовался критерий Шапиро – Уилка. Для сравнения двух групп по нормально распределенному количественному показателю использовался t-критерий Стьюдента. При ненормальном вероятностном распределении, применялся U-критерий Манна – Уитни. Для качественных показателей применялся критерий хи-квадрат Пирсона. Когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, использовался точный критерий Фишера.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У детей с муковисцидозом из различных субъектов СКФО отмечаются фенотипические особенности заболевания в виде высокой частоты электролитных нарушений, значимого снижения нутритивного статуса у пациентов из Республик Ингушетия и Северная Осетия-Алания. Для сибсов характерна широкая фенотипическая вариабельность, преимущественно различный состав микробиоты дыхательных путей.
2. Пациенты с патогенным вариантом *c.274G>A, p.Glu92Lys* в гомо- и компаунд гетерозиготном состоянии имеют менее тяжелое течение заболевания, чаще ложноотрицательный результат неонатального скрининга.
3. Установлена взаимосвязь между патогенным вариантом с.*1545_1546del, p.Tyr515** и образованием ателектазов легкого у пациентов из Республики Северная Осетия-Алания. Высокая частота электролитных нарушений не связана с патогенными вариантами гена *CFTR*.
4. Определена высокая частота варианта *c.1545_1546del, p.Tyr515** в Чеченской и Ингушской Республиках, варианта *c.3846G>A, p.Trp1282** в Карачаево-Черкесской Республике и в Республике Северная Осетия-Алания. Впервые установлена высокая частота варианта *c.3196C>T, p.Arg1066Cys* в

Республике Дагестан, вариантов *c.1521_1523del, p.Phe508del* и *c.3846G>A, p.Trp1282** в Кабардино-Балкарской Республике. Впервые описаны в РФ патогенные варианты: *c.433del, p.Leu145Phefs*8* (Чеченская Республика), *c.2537G>A, p.Trp846** (Республика Дагестан), *c.1135G>T, p.Glu379** (Кабардино-Балкарская Республика).

5. Установлено, что у наблюдаемых детей наиболее частый в РФ (51,4%) патогенный вариант *c.1521_1523del, p.Phe508del* составил 4,6%. При этом имеющие наибольшие относительные частоты среди обследованных пациентов патогенные варианты *c.1545_1546del, p.Tyr515** (51,1%) и *c.3846G>A, p.Trp1282** (17%), имели относительные частоты среди других федеральных округов не более 2,2%.

6. В сравнении с пациентами из других федеральных округов, наблюдаемые пациенты имели наибольшую частоту электролитных нарушений. Выявлено наибольшее выделение *MRSA*, наименьшая частота интермиттирующего высева *P. aeruginosa* и *Achromobacter spp.*, и наибольшая доля пациентов с хроническим полипозным риносинуситом.

7. Несмотря на высокую частоту патогенных вариантов гена *CFTR* I класса, патогенетическая терапия подходит только 34,9% обследованных пациентов. Применение препарата «элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор; ивакафтор» у пациентов из СКФО оказалось безопасным и эффективным, сопровождалось снижением результатов потового теста, улучшением ключевых показателей спирометрии и нутритивного статуса.

8. Разработка и использование протокола терапевтического ведения и оптимизация алгоритма молекулярно-генетической диагностики пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО позволяет ускорить постановку диагноза, увеличить долю пациентов, получающих современную комплексную терапию, в том числе патогенетическую.

Степень достоверности результатов

Диагностика клинической картины муковисцидоза, а также определение спектра и относительных частот аллелей и генотипов гена *CFTR* основывается на современных стандартизированных подходах, которые обсуждаются и приняты в отечественной и зарубежной литературе.

Результаты настоящего исследования соответствуют поставленной цели и задачам, подтверждаются достаточным числом пациентов. Обработка и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных статистических методов анализа, что позволяет считать их статистически значимыми и достоверными.

Апробация работы

Материалы и результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на XVII научно-практической конференции с международным участием «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (25.11.2022); на V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Осенние Филатовские чтения – важные вопросы детского здоровья» (15.09.2023); на V и на VI Форумах «Объединим усилия в борьбе с муковисцидозом» (10.11.2023 и 08.11.2024); на III и на IV Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «ORPHA-DA» (16.11.2023 и 15.11.2024); на 46th и 47th European Cystic Fibrosis Conference (07.06.2023 и

05.06.2024); на IV Научно-практической конференции студентов и молодых учёных «СПЕРАНСКИЕ ЧТЕНИЯ – 2024» (20.03.2024); на I Национальном конгрессе по наследственным заболеваниям легких с международным участием (28.04.2024).

Публикации результатов исследования

По результатам диссертационной работы опубликовано 13 научных работ, из них 4 в журналах рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных научных результатов, одна из которых индексируется в базе SCOPUS, и 9 тезисов.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в анализе отечественной и зарубежной литературы, определении цели и задач исследования, разработке плана и дизайна исследования, ведении пациентов в проспективной части работы и ретроспективный анализ, работе с биологическим материалом, в изучении медицинской документации и ее статистической обработке, участии в научно-практических конференциях с докладами о результатах исследования, а также в подготовке публикаций по теме диссертации.

Объем и структура диссертации

Текст диссертационной работы изложен на 201 странице и состоит из введения, обзора литературы, главы 2 - с описанием материалов и методов исследования, 3-х глав собственных наблюдений и результатов научной работы, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 61 таблицей, 115 рисунками и 5 клиническими примерами. Список литературы включает 131 источник: 67 отечественных и 64 зарубежных.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 2 от 13.03.2025 г).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования

Работа выполнена на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор А.П. Фисенко) в пульмонологическом отделении (заведующая отделением – д.м.н., О.И. Симонова) и лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра (начальник Медико-генетического центра – д.б.н. К.В. Савостьянов). Лабораторные и инструментальные исследования проводились в централизованной клинико-диагностической лаборатории (заведующая лабораторией – д.м.н. Е.Л. Семикина), лаборатории микробиологии (заведующая лабораторией – д.м.н. А.В. Лазарева), отделении инструментальной диагностики (заведующая отделением – д.м.н. О.В. Кожевникова), отделе лучевой диагностики (заведующий отделом – к.м.н. А.В. Аникин).

Согласно дизайну, в исследование включено 152 ребенка с муковисцидозом (Рисунок 1).

I группа (ретроспективная часть исследования) включала 111 пациентов. II группа (проспективная часть исследования) включала 41 пациента. Из Чеченской Республики (ЧР) наблюдались 78 пациентов, Карачаево-Черкесской Республики (КЧР) – 28 пациентов, Республика Дагестан (РД) – 20 пациентов, Республика Ингушетия (РИ) – 12 пациентов, Республика Северная Осетия-Алания (РСОА) – 9 пациентов, Кабардино-Балкарская Республика (КБР) – 5 пациентов.

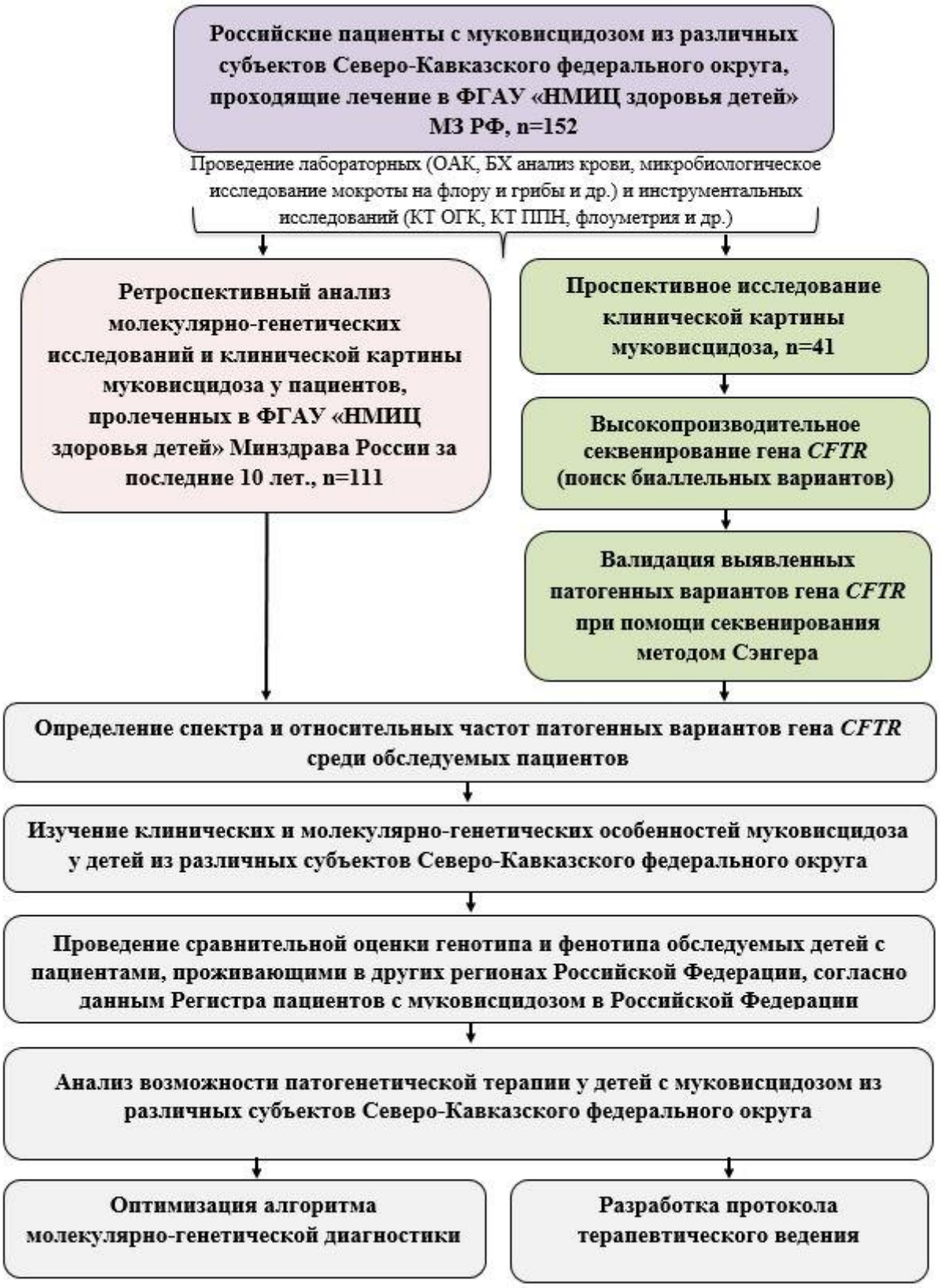


Рисунок 1 – Дизайн исследования: ретроспективно-проспективное нерандомизированное неконтролируемое исследование

Диагноз МВ был установлен на основании критериев, утвержденных в Клинических рекомендациях «Кистозный фиброз» (муковисцидоз) и Европейскими стандартами (Баранов А.А. и др., 2021; Castellani C. et al, 2018; Smyth A.R. et al, 2014).

Показатели периферической крови определяли на проточном счетчике среднего класса CobasMicros 18 OT (ABX, Франция). Исследование уровня белков в сыворотке крови проводили колориметрически-фотометрическим методом на биохимическом анализаторе UniCelDxC 800 и UniCelDxC 600 (BeckmanCoulter, США). Определение гликозилированного гемоглобина по ингибированию реакции латекс-агглютинации (DCAVantageSiemens). Определение активности панкреатической эластазы-1 в кале методом иммуноферментного анализа, фирмы BioServ diagnostic ELV99200220, (референсные значения:> 200.00 мкг/г).

Биологическим материалом для микробиологического исследования служили образцы мокроты и фаринго-трахеального аспирата, полученного с помощью медицинского аспиратора Atmos C161 DDS (ATMOS MedizinTechnik, Германия).

Поиск нуклеотидных вариантов осуществлялся методом массового параллельного секвенирования гибридизационной таргетной панели, включающей в себя всю последовательность гена *CFTR*, в том числе некодирующие и фланкирующие области. Все каузальные нуклеотидные варианты были валидированы при помощи секвенирования методом Сэнгера на генетическом анализаторе 3500xL Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Все выявленные варианты гена *CFTR* были описаны согласно номенклатуре HGVS с учетом принятых рекомендаций.

Потовый тест проводился на аппарате определения проводимости пота с применением системы для сбора и анализа пота Nanoduct фирмы ELITechGroup Inc. Vescor (США).

Поражение печени в виде цирроза определялось с помощью аппарата Фиброскан-502 (метод фиброэластометрии, шкала METAVIR F0-F4).

Наличие цилиндрических бронхоэктазов и полипозного пансинусита изучалось с использованием мультиспирального компьютерного томографа Discovery CT750 HD (General Electric) с применением следующих параметров: 100-120 кВт, 80-100 мА, толщина среза 0,625 мм, pitch-1.

Спирометрию проводили на аппарате Master Screen (Cardinal Health) в соответствии с рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного обществ по общим принципам определения функциональных показателей легких и стандартизации спирометрии.

Для оценки нутритивного статуса были проведены измерения массы тела и роста ребенка с дальнейшим расчетом антропометрических индексов: масса тела/возраст (WAZ), рост/возраст (HAZ), ИМТ/возраст (BAZ) с помощью программ ВОЗ: WHO-Anthro 2009 (для детей до 5 лет) и WHO-AntroPlus 2011 (для детей старше 5 лет).

Все дополнительные лабораторные, инструментальные и молекулярно-генетические исследования больным МВ проводились по показаниям, ввиду жалоб или наличия клинической картины сопутствующего заболевания, с целью диагностики коморбидного состояния.

Статистический анализ проводился с использованием статистических программ программы IBM SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM Software, США) и Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США).

Для количественных показателей, с целью определения нормального вероятностного распределения использовался критерий Шапиро – Уилка. Для сравнения двух групп по нормально распределенному количественному показателю (согласно результатам критерия Шапиро – Уилка) использовался t-критерий Стьюдента. При ненормальном вероятностном распределении, применялся U-критерий Манна – Уитни.

Для качественных (категориальных) показателей, с целью определения наличия или отсутствия связи между двумя категориальными переменными, применялся критерий хи-квадрат Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались измерения между показателями при уровне вероятности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика обследуемых больных

В исследование вошло 152 пациента, из них 77 девочек (50,7%) и 75 мальчиков (49,3%), в возрасте от 2 месяцев до 17 лет 11 месяцев с установленным диагнозом «муковисцидоз». Медиана возраста на момент первичного обследования составила 0,75 лет (0,41;2,1). Минимальный возраст – 0,16 лет, максимальный 17,4 лет. Во многих семьях пациентов с МВ имеются сибсы, больные МВ. Установлено 10 пар сибсов, из них 4 – только мальчики, 2 – только девочки, 4 – девочка и мальчик. Среди сибсов преобладают мальчики – 60%, доля девочек составила 40%.

Клиническая характеристика больных муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа

Кишечные проявления МВ, как дебют заболевания, превалировали у пациентов из КБР ($p<0,01$), легочные - у КЧР и РД ($p<0,01$). Проявление МВ как с легочных, так и с кишечных симптомов отмечалось только в ЧР, КЧР и РИ, преимущественно у пациентов из КЧР (21% пациентов). Взаимосвязь первичных проявлений МВ и патогенных вариантов гена *CFTR*, не установлена ($p>0,05$).

Среди 152 обследованных пациентов, мекониевый илеус диагностирован у 16-и пациентов, составляя 10,5% от общей выборки. Наибольшая частота мекониевого илеуса установлена у пациентов из РИ ($p<0,01$). У пациентов из РИ также установлена наибольшая частота цирроза печени ($p<0,05$). Из всей выборки пациентов, цирроз печени диагностирован у 5-и пациентов, составляя 3,3%. Установлено, что развитие мекониевого илеуса и поражения печени у пациентов с МВ из различных субъектов СКФО, не зависит от патогенных вариантов гена *CFTR*.

Электролитные нарушения выявлены у 89-и пациентов, составляя 58,6% от общей выборки. Значимо чаще в ЧР – 66,7% ($p<0,01$), реже в КЧР – 57,1%, РД – 55% и РИ – 50% (Рисунок 2). Взаимосвязь электролитных нарушений и патогенных вариантов гена *CFTR*, не установлена ($p>0,05$). Высокая частота электролитных нарушений у наблюдаемой группы пациентов, вероятно связана с континентальным климатом СКФО, внутриэтническими особенностями в каждом субъекте, где была выявлена высокая частота электролитных нарушений.

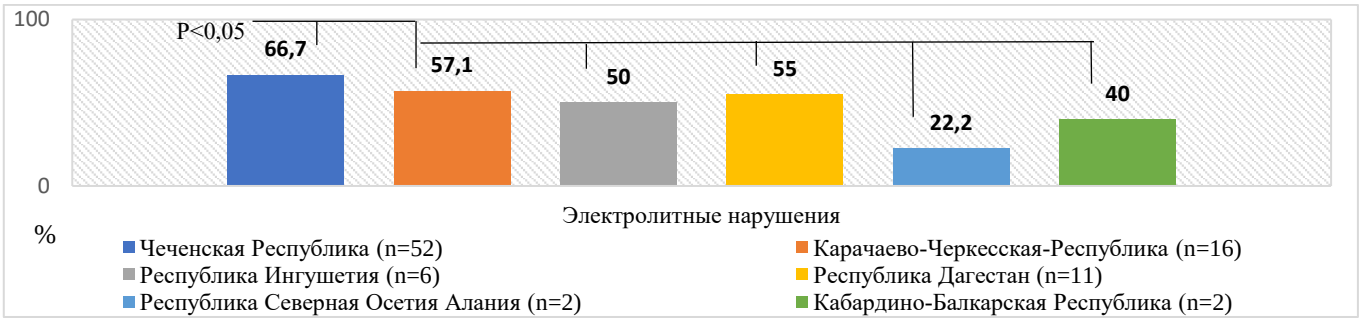


Рисунок 2 – Частота электролитных нарушений у пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО

Учитывая, что электролитные нарушения у пациентов с МВ развиваются преимущественно на первом году жизни, можно сказать, что одной из главных особенностей фенотипа у пациентов из ЧР, КЧР, РД и РИ, являются электролитные нарушения.

Для оценки нутритивного статуса проведен анализ антропометрических показателей обследуемых пациентов. Установлено, что медиана Z-score ИМТ/возраст обследованных пациентов была равна -0,66 [-1,7;0,2] что соответствовало нормальному нутритивному статусу, однако у ряда детей отмечались низкие показатели до -1,76 [-3,04;-0,52] в РИ. Отмечены значительные колебания медианы Z-score рост/возраст от -0,675 [-1,6;0,23] в ЧР до -1,77 [-2,8;-0,66] в РИ, что может указывать на наличие хронической недостаточности питания.

При оценке состояния питания обследованных пациентов, у большинства (49%) из них установлен адекватный пищевой статус, несмотря на высокую частоту электролитных нарушений и патогенных вариантов гена *CFTR* I класса (Таблица 1).

Таблица 1 – Структура нутритивного статуса пациентов с муковисцидозом, проживающих в различных субъектах СКФО (n=152)

Нутритивный статус	Республика, n													
	ЧР (78)		КЧР (28)		РИ (12)		РД (20)		РСОА (9)		КБР (5)		Итого, n (152)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Адекватный	37	47,4	14	50	5	42	15	75	1	11	3	60	75	49
Недостаточность питания	29	37,2	12	43	6	50	3	15	8	89	1	20	59	39
Избыточная масса тела/ожирение	12	15,4	2	7	1	8	2	10	0	0	1	20	18	12
Примечание – n – число больных; % - процентное соотношение больных														

Вместе с тем, в РИ и РСОА нормальные показатели нутритивного статуса отмечались лишь у 42% и 11% детей, тогда как недостаточность питания у больных МВ в данных субъектах зарегистрирована в 50% и в 89%, соответственно. Избыточная масса тела/ожирение во всех исследуемых группах встречались статистически значимо реже ($p<0,001$), чем недостаточность питания.

Показано, что наибольший процент пациентов с тяжелой нутритивной недостаточностью установлен в КЧР и РИ, который составил 42 и 50% соответственно. Умеренная недостаточность питания в 100% случаев диагностирована у детей, проживающих в КБР, у 4 детей (33%) – в РИ, у 30 (38%) в - ЧР.

Легкая недостаточность питания отмечена у всех пациентов, проживающих в РД. Большое число пациентов с лёгкой недостаточностью питания также зарегистрировано в ЧР, КЧР и РСОА, которое составляло 52, 42 и 75% соответственно. При сравнении с данными регистра больных МВ в РФ от 2023 года не выявлены достоверные различия медиана Z-scores ИМТ/возраст пациентов из СКФО и других регионов, однако, в СКФО выявлено большее число детей (39 %), имевших умеренную и тяжелую недостаточность питания.

Средние показатели ОФВ1 и ФЖЕЛ среди всех обследованных пациентов составили 89,8±22,5 %долж. и 86±20,1 %долж., соответственно. Медианы 90[76;104] %долж. и 87[73;98] %долж., соответственно. Исходно показатели спирометрии у данной категории пациентов с МВ в пределах нормальных значений, отмечается некоторое снижение ключевых показателей спирометрии к 12-16 годам, оставаясь в пределах нормальных значений, и последующее повышение только ФЖЕЛ%долж к 16-18 годам. При сравнении с пациентами из других регионов РФ, средние значения и медиана ключевых показателей спирометрии находятся в пределах нормальных значений, также как и во многих других округах РФ.

При исследовании микробиоты дыхательных путей образцов мокроты пациентов из различных субъектов СКФО было выделено 43 микроорганизма, наиболее значимые представлены на Рисунке 3.

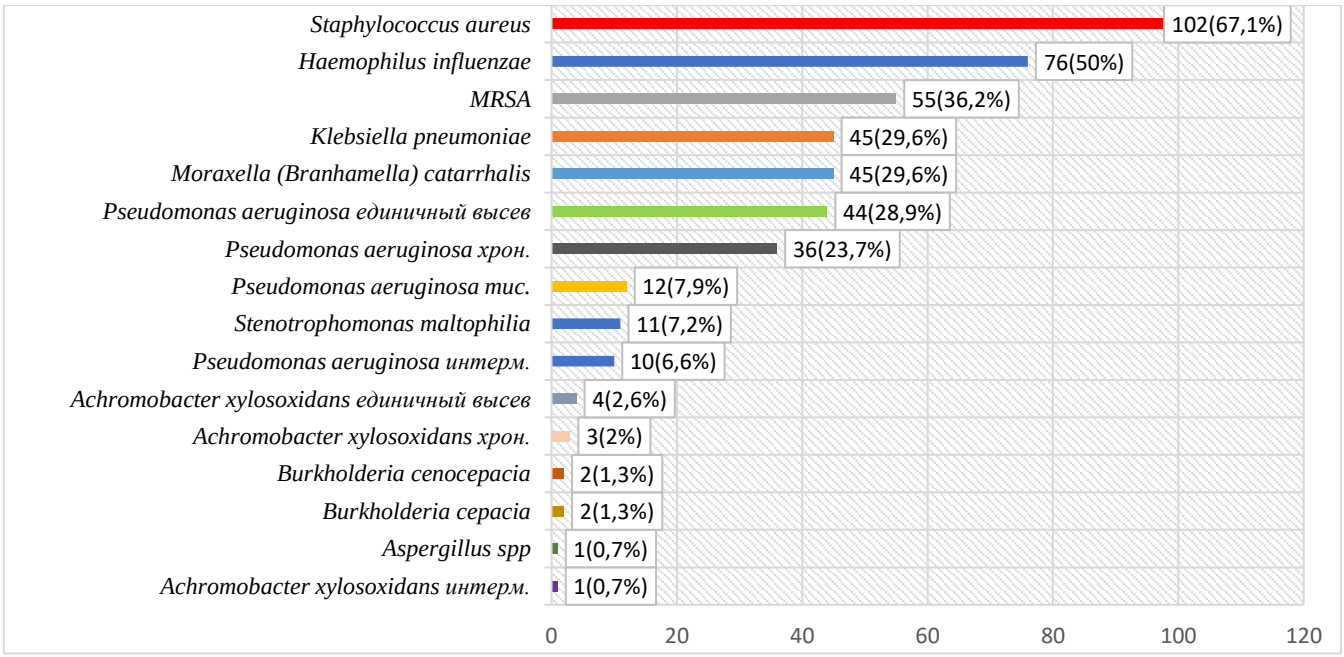


Рисунок 3 – Микробиота дыхательных путей пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО (доля больных с наиболее значимыми микроорганизмами)

Выделение *P. aeruginosa* преобладало в возрасте 1–3 и 3–7 лет , тогда как *A. Xylosoxidans* в более старшем: 7–17 лет. Установлено, что у большинства республик MRSA выявлен в возрасте до 7 лет, однако у пациентов из РСОА, *MRSA* был определён в более старшем возрасте (7-17 лет). *BCC* в МДП обследованных пациентов преобладал в возрасте 3–7 лет.

При сравнении с пациентами из других регионов РФ, наблюдаемые пациенты имеют наибольшую частоту выделения *MRSA*, наименьшую частоту интермиттирующего высева *P.aeruginosa* и *Achromobacter spp*.

В ходе изучения различных осложнений МВ верхних и нижних дыхательных путей было установлено, что в РСОА наибольшая частота развития полипозного риносинусита (88,9%), бронхоэктазов (66,7%), булл (22,2%) и ателектаз (22,2%). Синусит без полипов и хронический бронхит, без других осложнений, наиболее часто встречался в КБР, составляя 80% и 100% соответственно. Наибольшая частота пациентов с мукостазом, наблюдалась в РД, составляя 40% (Рисунок 4).

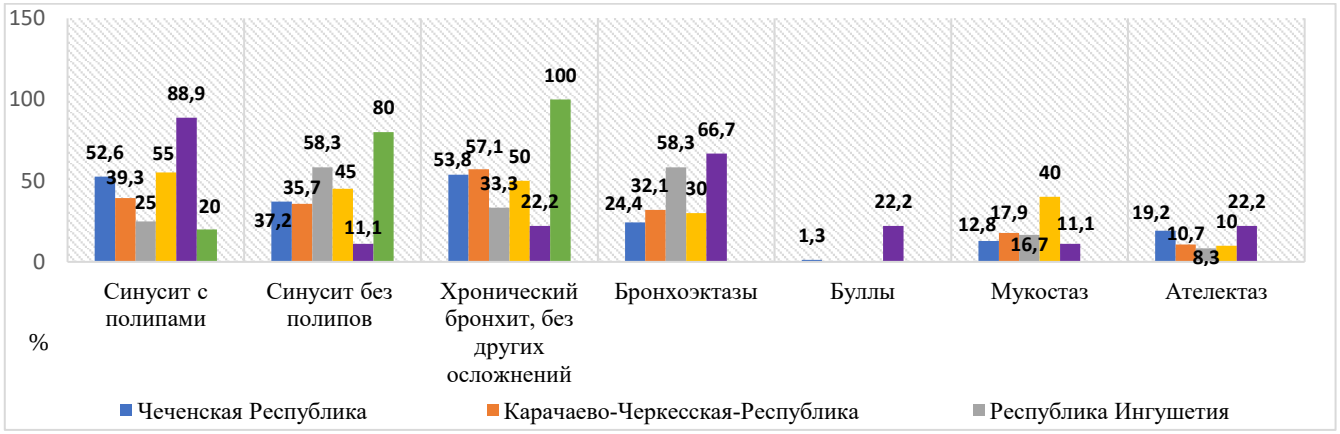


Рисунок 4 – Частота осложнений верхних и нижних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО

Проведен анализ коморбидных состояний моногенной и мультифакториальной природы. Наиболее частыми коморбидными состояниями у обследованных пациентов были заболевания мультифакторной природы: гипертрофия аденоидов и хронический гастрит, составляя 39,5% и 33,3% соответственно. В ходе исследования было выявлено 2 коморбидных состояния моногенной природы: велокардиофациальный синдром у пациента из КЧР (выявлена делеция *?_g.19241598-g.21349191_?* в гетерозиготном состоянии в хромосомной области 22q11.2.) и β-талассемия у пациента из РД (в гене *HBB* обнаружен патогенный вариант *c.315+1G>A* в гетерозиготном состоянии).

При изучении клинико-генетических параллелей у сибсов с МВ из различных субъектов СКФО было установлено, что в 70% случаев у сибсов был различный состав микробиоты дыхательных путей, в 20 % случаев различные показатели ОФВ1, в 40% случаев отмечалось различие в электролитных нарушениях. У одной пары сибсов отмечалось различие в возникновении мекониевого илеуса, составляя 10% случаев. Различий в степени панкреатической недостаточности, учитывая прогнозируемый панкреатический статус, не выявлено. В соответствии с изложенным, была установлена широкая вариабельность фенотипа (преимущественно в составе микробиоты дыхательных путей), с одинаково прогностическим поражением поджелудочной железы.

Таким образом, у детей с МВ из различных субъектов СКФО отмечаются фенотипические особенности заболевания в виде высокой частоты (от 50 до 66,7%) электролитных нарушений, преимущественно в ЧР, значимого снижения ($p<0,01$) нутритивного статуса у пациентов из Республик Ингушетия (50%) и Северная Осетия-Алания (89%). Сибсам из различных субъектов СКФО характерна широкая фенотипическая вариабельность, в 70% различный состав микробиоты дыхательных путей, при схожей степени тяжести панкреатической недостаточности.

Характеристика вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у больных муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа

В ходе ретроспективного анализа (n=111) и проспективного проведения молекулярно-генетического исследования (n=41) была определена характеристика вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение патогенных вариантов гена *CFTR* среди больных муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа

№	Традиционное название	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	rs ID	Число аллелей, абс.(%)	CFTR-модулятор
1	*1677delTA*	*c.1545_1546del*	*p.Tyr515**	rs121908776	156(51,1)	нет
2	*W1282X*	*c.3846G>A*	*p.Trp1282**	rs77010898	52(17)	нет
3	*E92K*	*c.274G>A*	*p.Glu92Lys*	rs121908751	26(8,5)	да
4	*F508del*	*c.1521_1523del*	*p.Phe508del*	rs113993960	14(4,6)	да
5	*R1066C*	*c.3196C>T*	*p.Arg1066Cys*	rs78194216	9(3)	да
6	*A96E*	*c.287C>A*	*p.Ala96Glu*	rs397508449	6(2)	нет
7	*S1159F*	*c.3476C>T*	*p.Ser1159Phe*	rs75961395	5(1,6)	да
8	*c.3815_3816insTTG*	*c.3815_3816insTTG*	*p.Val1272-Ser1273insTrp*	нет в dbSNP	3(1)	нет
9	*N1303K*	*c.3909C>G*	*p.Asn1303Lys*	rs80034486	3(1)	да
10	*L467F;F508del*	*c.[1399C>T;1521_1523del]*	*p.[Leu467Phe;Phe508del]*	rs1800089/rs113993960	2(0,7)	нет
11	*c.1708_1712del*	*c.1708_1712del*	*p.Leu570Argfs*17*	нет в dbSNP	2(0,7)	нет
12	*681delC*	*c.550del*	*p.Leu184Phefs*5*	rs397508752	2(0,7)	нет
13	*R117H*	*c.350G>A*	*p.Arg117His*	rs78655421	2(0,7)	да
14	*712-1G->T*	*c.580-1G>T*	-	rs121908793	2(0,7)	нет
15	-	*c.3084_3088delinsATG*	*p.Met1028Ilefs*18*	нет в dbSNP	2(0,7)	нет
16	-	*c.2537G>A*	*p.Trp846**	rs397508393	2(0,7)	нет
17	*3130delA*	*c.2998del*	*p.Ile1000Leufs*2*	rs397508475	2(0,7)	нет
18	*E379X*	*c.1135G>T*	*p.Glu379**	rs397508165	1(0,3)	нет
19	*R334W*	*c.1000C>T*	*p.Arg334Trp*	rs121909011	1(0,3)	да
20	*R117C*	*c.349C>T*	*p.Arg117Cys*	rs77834169	1(0,3)	да
21	-	*c.3927_3938del*	*p.W1310_Q1313del*	нет в dbSNP	1(0,3)	нет
22	-	*c.433del*	*p.Leu145Phefs*8*	rs1562889382	1(0,3)	нет
23	*D110H*	*c.328G>C*	*p.Asp110His*	rs113993958	1(0,3)	да
24	*R553X*	*c.1657C>T*	*p.Arg553**	rs74597325	1(0,3)	нет
25	*2184insA*	*c.2052_2053insA*	*p.Gln685Thrfs*4*	rs121908786	1(0,3)	нет
26	*2789+5G>A*	*c.2657+5G>A*	-	rs80224560	1(0,3)	да
27	*R347H*	*c.1040G>A*	*p.Arg347His*	rs77932196	1(0,3)	да
28	*c.353delC*	*c.353del*	*p.Ser118Leufs*6*	нет в dbSNP	1(0,3)	нет
29	*840insT*	*c.708dup*	*p.Gln237Serfs*21*	нет в dbSNP	1(0,3)	нет
30	*3272-26A->G*	*c.3140-26A>G*	-	нет в dbSNP	1(0,3)	да
31	*3849+5G->A*	*c.3717+5G>A*	-	rs193922520	1(0,3)	нет
32	*3821delT*	*c.3691del*	*p.Ser1231Profs*4*	rs397508616	1(0,3)	нет
33	*S466X;R1070Q*	*c.[1397C>G;3209G>A]*	*p.[Ser466*;Arg1070Gln]*	rs121908805/rs78769542	1(0,3)	нет

Патогенный вариант *c.1545_1546del, p.Tyr515** преобладает в Чеченской (76,9%) и Ингушской (100%) Республиках, *c.3846G>A, p.Trp1282** преобладает в КЧР (69,6%) и РСОА(50%).

У пациентов из РД, описанный ранее наиболее частый вариант *c.3476C>T, p.Ser1159Phe*, составил лишь 7,5% мутантных аллелей. Несмотря на разнообразие вариантов гена *CFTR* в РД, наиболее частым является *c.3196C>T, p.Arg1066Cys*, составляя 17,5% мутантных аллелей.

Наше исследование показало, что помимо 2-х описанных ранее вариантов (*c.1521_1523del, p.Phe508del* и *c.1545_1546del, p.Tyr515**), пациенты из КБР имеют наиболее частые в СКФО патогенные варианты *c.1545_1546del, p.Tyr515** (1 аллель) и *c.3846G>A, p.Trp1282** (3 аллеля), а также ранее не описанные у данной категории пациентов варианты *c.2998del, p.Ile1000Leufs*2* (2 аллеля) и *c.1135G>T, p.Glu379** (1 аллель). В каждой республике СКФО, преобладали пациенты с «тяжелым» фенотипом.

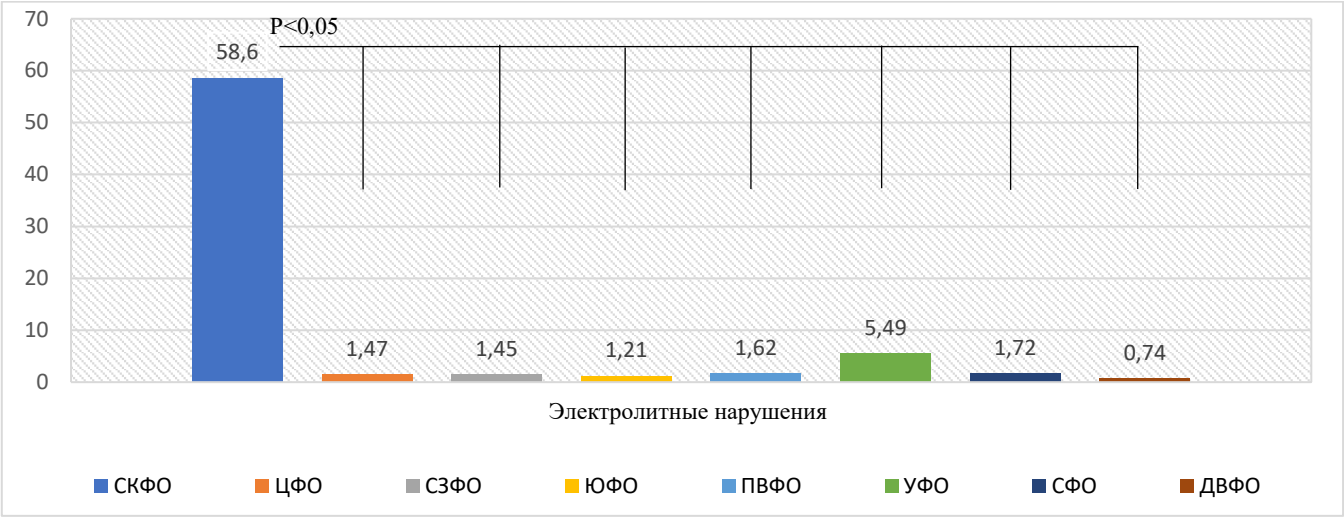
В ходе молекулярно-генетической диагностики, в нашем исследовании были впервые описаны патогенные варианты гена *CFTR*: с.*433del, p.Leu145Phefs*8* (ЧР), *c.2537G>A, p.Trp846** (РД), *c.1135G>T, p.Glu379** (КБР). Варианты *c.2537G>A, p.Trp846** и *c.1135G>T, p.Glu379**, указанные в базе данных HGMD как патогенные варианты гена *CFTR*, описаны в зарубежных литературных источниках, но не описаны в отечественной литературе. Вариант *c.433del, p.Leu145Phefs*8* описан в базе данных ClinVar как патогенный, но не описан ранее в отечественных и зарубежных литературных источниках. Нами также впервые идентифицирован патогенный вариант [*c.1397C>G;3209G>A, p.Ser466*;Arg1070Gln*] у пациента из ЧР, который ранее не был описан у пациентов из данного субъекта СКФО.

В ходе изучения генотип-фенотипических корреляций было установлено менее тяжелое течение заболевания у пациентов с вариантом *c.274G>A, p.Glu92Lys* в гомо- и компаунд гетерозиготном состоянии, проявляющиеся сохранной внешнесекреторной функцией поджелудочной железы у гетерозигот и отсутствием поражения внешнесекреторной функции поджелудочной железы у гомозиготных пациентов. В ходе изучения взаимосвязи патогенных вариантов гена *CFTR* и результатов неонатального скрининга было установлено, что ложноотрицательный результат неонатального скрининга был чаще у пациентов, имевших хотя бы на одном аллеле вариант *c.274G>A, p.Glu92Lys* ($p<0,01$).

Установлена статистически значимая взаимосвязь ($p<0,01$) между патогенным вариантом *c.1545_1546del, p.Tyr515** и образованием ателектазов легкого у пациентов из РСОА. Обращает на себя внимание, что установленная высокая частота электролитных нарушений в субъектах СКФО не связана с патогенными вариантами гена *CFTR* ($p>0,05$).

Сравнение фенотипа и генотипа обследованных детей с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа, с пациентами проживающими в других регионах Российской Федерации

Проведена сравнительная характеристика клинических проявлений МВ с пациентами, проживающими в других регионах РФ, согласно данным Регистра пациентов с МВ в РФ за 2023 отчетный год. В ходе исследования установлено, что пациенты из СКФО имеют наибольшую частоту электролитных нарушений ($p<0,05$) (Рисунок 5).

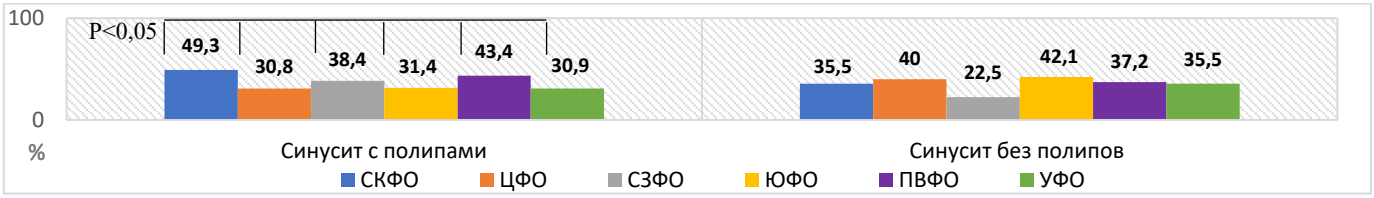


*p<0,05

Рисунок 5 – Частота электролитных нарушений в СКФО и других федеральных округах Российской Федерации

Выявлено наибольшее выделение *MRSA* (36,2%; в других федеральных округах – менее 9,8%), наименьшая частота интермиттирующего высева *P. aeruginosa* (6,6%; в других федеральных округах – более 8%) и *Achromobacter spp.* (0,7%; в других федеральных округах – более 1,3%).

Проведена сравнительная характеристика частоты развития хронического риносинусита (Рисунок 6).



*p<0,05

Рисунок 6 – Частота развития хронического риносинусита у пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО и других федеральных округах Российской Федерации

Установлено, что пациенты из различных субъектов СКФО имеют наибольшую частоту хронического полипозного риносинусита (p<0,05).

В ходе исследования показано, что несмотря на высокую частоту патогенных вариантов гена *CFTR* I класса, средние значения и медиана ключевых показателей спирометрии находятся в пределах нормальных значений, также как и во многих других округах РФ.

Установлено, что пациенты с МВ из различных субъектов СКФО имеют высокую частоту патогенных вариантов *c.1545_1546del, p.Tyr515** и *c.3846G>A, p.Trp1282**, составляя 51,1% и 17% мутантных аллелей. Тогда как в регистре пациентов с МВ в РФ за 2023 отчетный год, доля данных вариантов по РФ составила 2,51% и 1,73% соответственно, а среди других федеральных округов не более 2,2%. Наиболее частый в РФ (51,4%) патогенный вариант *c.1521_1523del, p.Phe508del* у наблюдаемых пациентов составил 4,6% мутантных аллеля (КЧР – 8,9%; РД – 10%; РСОА – 11,1%; КБР – 30%).

Возможности применения патогенетической терапии у детей с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа

Из 33 идентифицированных патогенных вариантов гена *CFTR*, для назначения патогенетической терапии подходят 12 (36,4%) патогенных вариантов, один из которых в перспективе – *c.3196C>T,p.Arg1066Cys* (Таблица 3).

Таблица 3 – Спектр патогенных вариантов гена *CFTR* у пациентов с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа, при которых может применятся таргетная терапия

№	Традиционное название	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	CFTR-модулятор	Число аллелей, абс.(%)
1	*E92K*	*c.274G>A*	*p.Glu92Lys*	ЛИ* ЭТИ;ВТД	26(8,5)
2	*F508del*	*c.1521_1523del*	*p.Phe508del*	ЛИ**; ЭТИ;ВТД	14(4,6)
3	*R1066C*	*c.3196C>T*	*p.Arg1066Cys*	ВТД	9(3)
4	*S1159F*	*c.3476C>T*	*p.Ser1159Phe*	ЭТИ;ВТД	5(1,6)
5	*N1303K*	*c.3909C>G*	*p.Asn1303Lys*	ЭТИ;ВТД	3(1)
6	*R117H*	*c.350G>A*	*p.Arg117His*	ЭТИ;ВТД	2(0,7)
7	*R117C*	*c.349C>T*	*p.Arg117Cys*	ЭТИ;ВТД	1(0,3)
8	*D110H*	*c.328G>C*	*p.Asp110His*	ЭТИ;ВТД	1(0,3)
9	*2789+5G>A*	*c.2657+5G>A*	-	ЛИ*; ЭТИ;ВТД	1(0,3)
10	*R347H*	*c.1040G>A*	*p.Arg347His*	ЭТИ;ВТД	1(0,3)
11	*3272-26A->G*	*c.3140-26A>G*	-	ЭТИ;ВТД	1(0,3)
12	*R334W*	*c.1000C>T*	*p.Arg334Trp*	ЛИ*	1(0,3)
Примечание: ЛИ – Лумакафтор+Ивакафтор; ЭТИ – Элексакафтор +Тезакафтор+Ивакафтор; Ивакафтор; ВТД – Ванзакафтор+Тезакафтор+Деутивакафтор;* с 12 лет по решению врачебной комиссии медицинской организации по месту жительства; **применение ЛИ у пациентов в гомозиготном состоянии с отсутствием носительства варианта *c.1399C>T, p.Leu467Phe* гена *CFTR* в составе комплексного аллеля с вариантом *c.1521_1523del, p.Phe508del*					

Установлено, что применение патогенетической терапии у пациентов с МВ из различных субъектов СКФО ограничено (Рисунок 7).

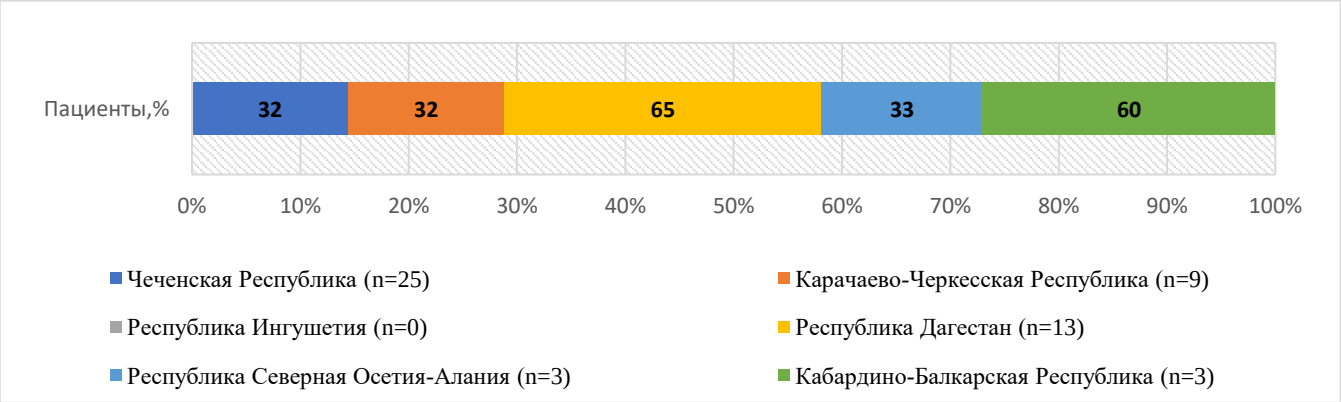
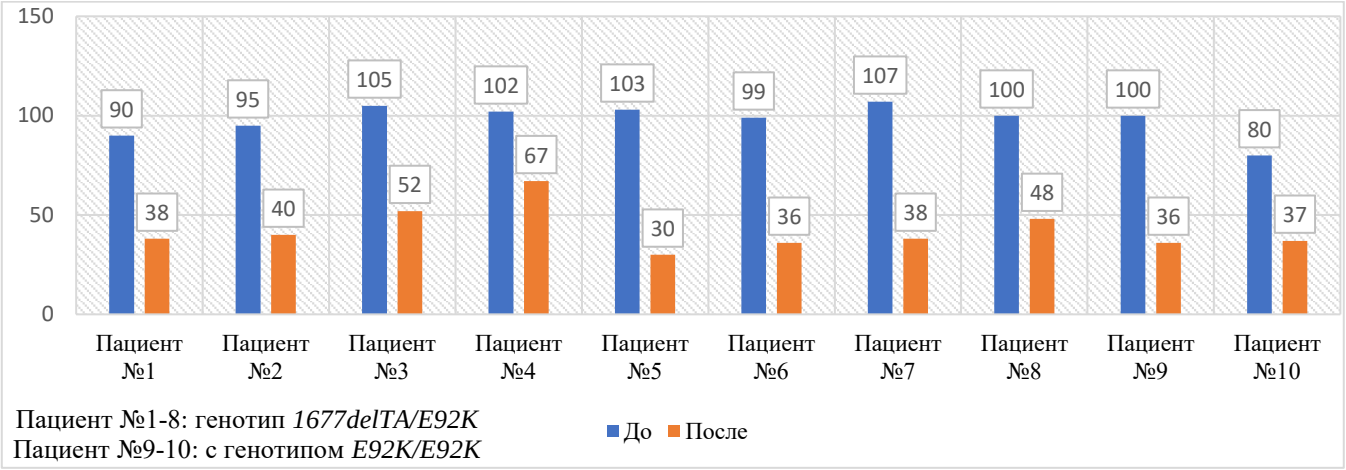


Рисунок 7 – Доля пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО, которым показан прием патогенетической терапии

Проведен анализ эффективности таргетной терапии CFTR-модулятором ЭТИ у 10-и пациентов с МВ из ЧР. Установлено, на фоне терапии ЭТИ отмечалось снижение показателей потового теста с 100,1± 5,9 до 43,4±12,8 ммоль/л ($p<0,01$) (Рисунок 8).



*p<0,01

Рисунок 8 – Результаты потовой пробы у пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики на терапии Элексакафтор +Тезакафтор+Ивакафтор; Ивакафтор

При анализе показателей спирометрии до начала терапии ЭТИ и через 12 месяцев после инициации терапии, было отмечено повышение показателя ОФВ1 с 84,4±27,9 до 105,8±12,2%Д (p<0,01).

На фоне таргетной терапии ЭТИ, показатель Me Z-scores ИМТ/возраст у наблюдаемых пациентов из ЧР по всей выборке увеличился с -1,82 [-2,48; -0,79] до -1,4 [-1,81; -0,24] (p=0,023). Нормализация нутритивного статуса отмечена у 1 (10%) пациента (Z-scores ИМТ/возраст увеличился с -3,19 до -0,1). У 4 (40%) детей отмечена положительная динамика в виде перехода из умеренной степени недостаточности питания в легкую. У 2 (20%) больных отмечена тенденция к улучшению нутритивного статуса, однако антропометрические показатели не были статистически значимы.

Таким образом, патогенетическая терапия показана 34,9% обследованных пациентов, что можно связать с высокой частотой аллелей (72%), представленных патогенными вариантами гена *CFTR* I класса. Применение препарата «Элексакафтор/Тезакафтор/Ивакафтор» оказалось безопасным и эффективным, сопровождалось снижением результатов потового теста, улучшением ключевых показателей спирометрии и нутритивного статуса (p<0,05).

Оптимизация алгоритма молекулярно-генетической диагностики и протокола терапевтического ведения пациентов с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа

Установленная частота мажорных вариантов гена *CFTR* в ЧР (92,3%), в КЧР (78,5%), в РИ (100%), в РСОА (77,8%) и в КБР (60%), позволяет определить молекулярно-генетическую причину заболевания при диагностике этих вариантов в данных субъектах СКФО с вероятностью 92,3%, 78,5%, 100%, 77,8% и 60% соответственно.

Таким образом, на основании проведенного исследования пациентов с МВ из различных субъектов СКФО обоснован и оптимизирован алгоритм молекулярно-генетической диагностики и разработан протокол терапевтического ведения (с учетом выявленных фенотипических особенностей), что позволит улучшить основные показатели состояния здоровья этих пациентов, усовершенствовать медико-генетическое консультирование, минимизировать экономические затраты на диагностику МВ, а также повысить информированность врачей о возможностях применения патогенетической терапии (Рисунок 9).

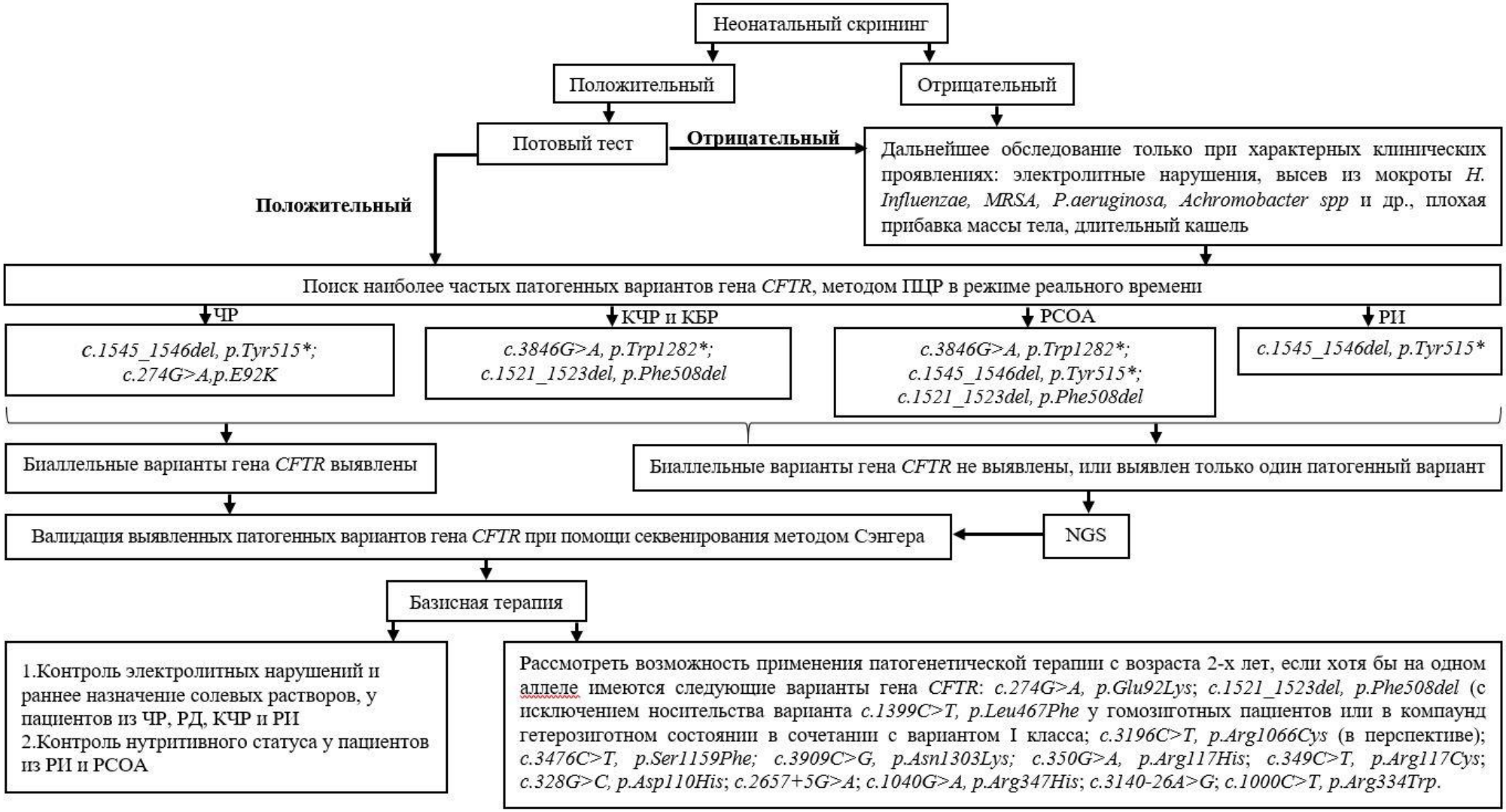


Рисунок 9 – Оптимизированный алгоритм молекулярно-генетической диагностики и разработанный протокол терапевтического ведения пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО

ВЫВОДЫ

1. У детей с муковисцидозом из различных субъектов СКФО отмечаются фенотипические особенности заболевания в виде высокой частоты (от 50 до 66,7%) электролитных нарушений, преимущественно в Чеченской Республике, значимого снижения ($p<0,01$) нутритивного статуса у пациентов из Республик Ингушетия (50%) и Северная Осетия-Алания (89%). Для сибсов, имеющих одинаковый генотип, характерна широкая фенотипическая вариабельность, различный состав (в 70%) микробиоты дыхательных путей.

2. При наличии патогенного варианта *c.274G>A, p.Glu92Lys* в гомо- и компаунд гетерозиготном состоянии отмечается менее тяжелое течение заболевания, сопровождающееся в большинстве случаев ложноотрицательным результатом неонатального скрининга.

3. Установлена статистически значимая взаимосвязь ($p<0,01$) между патогенным вариантом с.*1545_1546del, p.Tyr515** и образованием ателектазов легкого у пациентов из Республики Северная Осетия-Алания. Высокая частота электролитных нарушений не связана с патогенными вариантами гена *CFTR*.

4. Определена высокая частота вариантов *c.1545_1546del, p.Tyr515** в Чеченской (76,9%) и Ингушской (100%) Республиках, *c.3846G>A, p.Trp1282** в Карачаево-Черкесской (69,6%) и в Республике Северная Осетия-Алания (50%), *c.3196C>T, p.Arg1066Cys* в Республике Дагестан (17,5%). Впервые в РФ описаны патогенные варианты, обусловливающие «тяжелый» фенотип заболевания: *c.433del, p.Leu145Phefs*8* (Чеченская Республика), *c.2537G>A, p.Trp846** (Республика Дагестан), *c.1135G>T, p.Glu379** (Кабардино-Балкарская Республика).

5. Установлено, что у наблюдаемых детей наиболее частый в РФ (51,4%) патогенный вариант *c.1521_1523del, p.Phe508del* составил 4,6%. При этом имеющие наибольшие относительные частоты среди обследованных пациентов патогенные варианты *c.1545_1546del, p.Tyr515** (51,1%) и *c.3846G>A, p.Trp1282** (17%), имели относительные частоты среди пациентов с МВ из других федеральных округов не более 2,2%.

6. Наблюдаемые пациенты, по сравнению с пациентами из других федеральных округов, имели наибольшую частоту (58,6%) электролитных нарушений ($p<0,05$). Выявлено наибольшее выделение *MRSA* (36,2%; в других федеральных округах – менее 9,8%), наименьшая частота интермиттирующего высева *P. aeruginosa* (6,6%; в других федеральных округах – более 8%) и *Achromobacter spp.* (0,7%; в других федеральных округах – более 1,3%), и наибольшая доля пациентов с хроническим полипозным риносинуситом ($p<0,05$).

7. Патогенетическая терапия показана 34,9% обследованных пациентов, что можно связать с высокой частотой аллелей (72%), представленных патогенными вариантами гена *CFTR* I класса. Применение препарата «Элексакафтор/Тезакафтор/Ивакафтор» оказалось безопасным и эффективным, сопровождалось снижением результатов потового теста, улучшением ключевых показателей спирометрии и нутритивного статуса ($p<0,05$).

8. Внедрение оптимизированного алгоритма молекулярно-генетической диагностики и разработанного протокола терапевтического ведения пациентов с муковисцидозом позволит повысить качество оказания медицинской помощи детям из различных субъектов СКФО за счет улучшения медико-генетического консультирования, предотвращения развития электролитных нарушений, повышения информированности врачей о возможностях применения патогенетической терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с подозрением на муковисцидоз из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа молекулярно-генетическое исследование рекомендовано начинать с выявления мажорных патогенных вариантов гена *CFTR* методом ПЦР в режиме реального времени.

2. Для предотвращения развития электролитных нарушений всем пациентам из Чеченской (преимущественно), Карачаево-Черкесской, Ингушской и Дагестанской Республик целесообразно раннее назначение солевых растворов, предназначенных для пероральной регидратации.

3. Назначение патогенетической терапии показано с возраста 2-х лет детям с патогенными вариантами гена *CFTR*: *c.274G>A, p.Glu92Lys*; *c.1521_1523del, p.Phe508del* (с исключением носительства варианта *c.1399C>T, p.Leu467Phe* у гомозиготных пациентов и пациентов в компаунд гетерозиготном состоянии с наличием патогенного варианта I класса на втором аллеле); *c.3196C>T, p.Arg1066Cys* (в перспективе); *c.3476C>T, p.Ser1159Phe; c.3909C>G, p.Asn1303Lys; c.350G>A, p.Arg117His*; *c.349C>T, p.Arg117Cys*; *c.328G>C, p.Asp110His*; *c.2657+5G>A*; *c.1040G>A, p.Arg347His*; *c.3140-26A>G*; *c.1000C>T, p.Arg334Trp* хотя бы на одном аллеле.

4. Детям с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа и выявленной умеренной и тяжелой недостаточностью питания для оптимизации пищевого статуса, улучшения функционального состояния легких, профилактики респираторных обострений, повышения качества жизни показано назначение нутритивной поддержки за счет специализированных смесей для энтерального питания в зависимости от возраста и диагностированных фенотипических особенностей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Симонов М.В., Горинова Ю.В., Симонова О.И., Пушков А.А., Жанин И.С., Алексеева А.Ю., Демьянов Д.С., Асанов А.Ю., Савостьянов К.В. Гено-фенотипические особенности муковисцидоза у российских детей из Чеченской и Карачаево-Черкесской Республик. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(3):389-406.**

2. **Симонов М.В., Симонова О.И., Чудакова Д.А., Горинова Ю.В., Кондакова О.Б., Демьянов Д.С., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Коморбидные состояния у детей с муковисцидозом из различных этнических групп Северо-Кавказского федерального округа. Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. 2024;5(2):66-78.**

3. **Соколов И., Симонов М.В., Симонова О.И., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Скворцова В.А., Пушков А.А., Савостьянов К.В., Фисенко А.П., Казюкова Т.В., Мацнева И.Ю., Мустафаева Д.И., Каширская Н.Ю. Особенности нутритивного статуса детей с муковисцидозом различных этнических групп Северного Кавказа. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024;103(3):79-87.**

4. **Симонов М.В., Симонова О.И., Лазарева А.В., Горинова Ю.В., Пушков А.А., Савостьянов К.В., Смирнов И.Е. Микробиота дыхательных путей больных муковисцидозом детей из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа. Российский педиатрический журнал. 2025;28(1):13-22.**

5. Симонов М.В., Симонова О.И. Генотип-фенотипическая особенность течения муковисцидоза и коморбидность у ребёнка из этнической группы Северного Кавказа. Российский педиатрический журнал. 2023;26(S4):69.

6. Симонов М.В. Этнические особенности муковисцидоза. Российский педиатрический журнал. 2024;27(S1):57.

7. Симонов М.В., Пушков А.А., Симонова О.И., Савостьянов К.В. Гено-фенотипические особенности детей с муковисцидозом из Республики Ингушетия. Российский педиатрический журнал. 2024;27(S3):35-35.

8. Симонов М.В. Особенности муковисцидоза у детей чеченского этноса. Российский педиатрический журнал. 2024;23(S1):44.

9. M. Simonov, Y. Gorinova, O. Simonova, K. Savostyanov, A. Pushkov. Experience in the use of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis patients of the Chechen ethnic group in the Russian Federation. Journal of Cystic Fibrosis. 2024;23(S1):S88.

10. E. Samoylova, A. Lazareva, Y. Gorinova, M. Simonov, O. Simonova. Bacterial flora of the lower respiratory tract in cystic fibrosis patients from North Caucasus. Journal of Cystic Fibrosis. 2024;23(S1): S146-S147.

11. I. Sokolov, M. Simonov, O. Simonova, T. Borovik. Features of pancreatic insufficiency (PI) in children with cystic fibrosis (CF) of various ethnic groups of the North Caucasus (NC). Journal of Cystic Fibrosis. 2024;23(S1):S161.

12. M. Simonov, Y. Gorinova, O. Simonova, K. Savostyanov, A. Pushkov, A. Alekseeva. Features of clinical course of cystic fibrosis in patients from Chechen Republic. Journal of Cystic Fibrosis. 2023;22(S1): S72-S73.

13. M. Simonov, A. Krasnovidova, O. Simonova, Y. Gorinova, V. Chernevich, K. Savostyanov, A. Pushkov. Features of genotype-phenotype correlation in siblings with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2023;22(S3):S168-S169.