ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук
Симонова Ольга Игоревна
доктор биологических наук
Савостьянов Кирилл Викторович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 5

ВВЕДЕНИЕ..... 7

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МУКОВИСЦИДОЗЕ 20

1.1. Современные аспекты муковисцидоза..... 20

1.1.1. Определение и эпидемиология..... 20

1.1.2. Патогенез и классификация 21

1.1.3. Методы диагностики 24

1.1.4. Клиническая картина..... 26

1.1.5. Современные методы лечения..... 29

1.2. Генетика муковисцидоза..... 34

1.2.1. Исторические аспекты и типы генетических вариантов 34

1.2.2 Распределение патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR*..... 35

1.2.3 Молекулярно-генетическая диагностика 38

1.3. Особенности генотипа и фенотипа муковисцидоза в различных популяционных группах..... 40

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 45

2.1. Характеристика пациентов, дизайн исследования 45

2.2. Методы исследования..... 48

2.3. Статистическая обработка полученных данных..... 54

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ СУБЪЕКТОВ СЕВЕРО-КАВКАЗСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА..... 55

3.1. Общая характеристика обследуемых больных 55

3.2. Клиническая характеристика больных муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа..... 58

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ГЕНОТИПА И ФЕНОТИПА БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ СУБЪЕКТОВ СЕВЕРО-КАВКАЗСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА..... 75

4.1. Чеченская Республика 76

4.1.1. Спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR* у детей с муковисцидозом из Чеченской Республики 76
4.1.2. Фенотипические особенности больных муковисцидозом из Чеченской республики 81
4.2. Карачаево-Черкесская Республика 94
4.2.1. Спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR* у детей с муковисцидозом из Карачаево-Черкесской Республики 94
4.2.2. Фенотипические особенности больных муковисцидозом из Карачаево-Черкесской республики 98
4.3. Республика Ингушетия 105
4.3.1. Спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR* у детей с муковисцидозом из Республики Ингушетия 106
4.3.2. Фенотипические особенности больных муковисцидозом из Республики Ингушетия 108
4.4. Республика Дагестан 113
4.4.1. Спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR* у детей с муковисцидозом из Республики Дагестан 113
4.4.2. Фенотипические особенности больных муковисцидозом из Республики Дагестан 117
4.5. Республика Северная Осетия-Алания 123
4.5.1. Спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR* у детей с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания 124
4.5.2. Фенотипические особенности больных муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания 127
4.6. Кабардино-Балкарская республика 137
4.6.1. Спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR* у детей с муковисцидозом из Кабардино-Балкарской Республики 137
4.6.2. Фенотипические особенности больных муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания 140
4.7. Сравнение фенотипа обследованных детей с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа, с пациентами проживающими в других регионах Российской Федерации . 144
4.8. Характеристика вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у больных муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа 150

ГЛАВА 5. ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ СУБЪЕКТОВ СЕВЕРО-КАВКАЗСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА 154

5.1. Патогенетическая терапия пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики..... 155

5.2. Патогенетическая терапия пациентов с муковисцидозом из Карачаево-Черкесской Республики..... 161

5.3. Патогенетическая терапия пациентов с муковисцидозом из Республики Ингушетия..... 162

5.4. Патогенетическая терапия пациентов с муковисцидозом из Республики Дагестан 163

5.5. Патогенетическая терапия пациентов с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания 165

5.6. Патогенетическая терапия пациентов с муковисцидозом из Кабардино-Балкарской Республики..... 168

5.7. Оптимизация алгоритма молекулярно-генетической диагностики и протокола терапевтического ведения пациентов с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа 170

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 172

ВЫВОДЫ 182

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 184

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 185

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВТД – Ванзакафтор+Тезакафтор+Деутивакафтор

ДВФО – Дальневосточный федеральный округ

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИМТ – индекс массы тела

иРНК – информационная рибонуклеиновая кислота

ИРТ – иммунореактивный трипсиноген

КБР – Кабардино-Балкарская Республика

КЧР – Карачаево-Черкесская Республика

ЛИ – Лумакафтор+Ивакафтор

МВТР – трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза

МДП – микробиота дыхательных путей

МИ – мекониевый илеус

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

НП – недостаточность питани

НС – неонатальный скрининг

НТМБ – нетуберкулезные микобактерии

ОФВ1 – объём форсированного выдоха за первую секунду

ПБС – псевдо-Барттер синдром

ПБС – псевдо-Барттер синдром

ПВФО – Приволжский федеральный округ

ПС – пищевой статус

РД – Республика Дагестан

РИ – Республика Ингушетия

РНК – рибонуклеиновая кислота

РСОА – Республика Северная Осетия-Алания

РФ – Российская Федерация

СЗФО – Северо-западный федеральный округ

СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ

СФО – Сибирский федеральный округ

УФО – Уральский федеральный округ

ЦФО – Центральный федеральный округ

ЧР – Чеченская Республика

ЭТИ – Элексакафтор +Тезакафтор+Ивакафтор и Ивакафтор

ЮФО – Южный федеральный округ

BCC – burkholderia cepacia complex

CF – cystic fibrosis

CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

HGMD – human gene mutation database

MLPA – multiplex ligation-dependent probe amplification

MPS – massive parallel sequencing

MRSA – methicillin-resistant Staphylococcus aureus

NGS – next generation sequencing

OMIM – online mendelian inheritance in man

VUS – variant of uncertain significance

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время муковисцидоз (МВ)(OMIM:219700) входит в число наиболее частых орфанных аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний, и возникает в результате наличия патогенных нуклеотидных вариантов в гене, кодирующем регулятор трансмембранного транспорта ионов хлора - *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* (*CFTR; MBTP* - трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза) [120]. В Российской Федерации (РФ) средняя частота МВ составляет 1:10000 живых новорождённых [3, 4]. Общее количество пациентов с МВ в РФ составляет 4346 человек [24]. МВ имеет важное медико-социальное значение, ввиду ранней инвалидизации таких пациентов и постоянного комплексного наблюдения и мультисистемного подхода.

Патогенез МВ заключается в нарушении функционирования гена, ответственного за ионный транспорт через хлорный канал, синтез белков которого регулируется геном *CFTR*. Возникающие нарушения электролитного обмена приводят к повышению вязкости секрета всех экзокринных желез организма и формированию различных патологических процессов в органах-мишенях. Например, в бронхолегочной системе нарушается адекватная эвакуация бронхиального секрета, что приводит к развитию хронического бронхита, ателектазам, локализованному необратимому расширению бронхов (бронхоэктазы) и замещению лёгочной ткани соединительной рубцовой (пневмосклероз) [18, 70, 93].

Ген *CFTR* расположен на длинном плече 7-й хромосомы в локусе 7q31.2., содержит 27 экзонов и охватывает 250 000 пар нуклеотидов [26, 88]. В базе данных human gene mutation database (HGMD) описано 1673 патогенных варианта, которые вызывают МВ. При этом ежегодно выявляются новые варианты гена *CFTR*, которые могут вызывать МВ [45].

Согласно современной классификации, все патогенные варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR* подразделяют на VII классов [98]. Патогенные варианты гена *CFTR* I, II и III классов приводят к полному или почти полному прекращению функции хлорного канала, и относятся к «тяжёлым» вариантам. Пациенты с этими вариантами в гомозиготном состоянии, как правило, отличаются тяжелым течением заболевания, которое протекает с частыми обострениями и госпитализациями в стационары, с применением длительных курсов антибактериальной терапии [114].

Патогенные варианты гена *CFTR* IV, V, VI классов сохраняют остаточную функцию хлорного канала, объединяясь в группу «мягких» вариантов [78, 125]. Заболевание у пациентов с патогенными вариантами IV-VI класса в гомозиготном состоянии и компаунд гетерозиготном состоянии может проявляться в подростковом или молодом взрослом возрасте, протекать несколько легче, прогноз считается более благоприятным [11].

К VII классу относятся варианты, в результате которых нарушено образование матричной РНК (мРНК). Это могут быть делеции, инсерции и сплайсинг, например патогенные варианты *c.54-5940_273+10250del21kb, p.Ser18Argfs*16* и *c.1585-1G>A* [85, 109]. По клиническому течению этих пациентов можно отнести к группе больных с патогенными вариантами I класса.

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% [117]. Petrova N.V. и соавт. определили, что межэтнические различия относительных частот аллелей и генотипов гена *CFTR* характерны не только для пациентов с МВ, но и для здорового населения РФ [117].

Число пациентов с МВ в регионах изменяется не только в сторону увеличения, оно может оставаться прежним или уменьшаться. Эта информация требует постоянного анализа, особенно в эпоху патогенетической

терапии. По результатам таких исследований могут обновляться практические рекомендации для улучшения помощи больным муковисцидозом в нашей стране. Актуальная информация об особенностях муковисцидоза является важной не только с медицинской точки зрения, но и для решения социально-экономических задач в регионах.

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 [78].

Примером гено-фенотипических особенностей в популяционных группах РФ служат полученные данные при обследовании пациентов с МВ из Чувашской Республики. Было установлено, что наиболее частый в РФ (51,4%) патогенный вариант гена *CFTR c.1521_1523del, p.Phe508del* в когорте пациентов из Чувашской Республики составил 29%, а наиболее частым вариантом являлся *c.274G>A, p.Glu92Lys*, составляя 52,6%. Доминирование "мягких" вариантов гена *CFTR*, включая вариант *c.274G>A, p.Glu92Lys***,** определило в Чувашской Республике более позднюю диагностику МВ, уменьшение различных осложнений со стороны органов пищеварения и дыхания, так нижние границы ключевых показателей спирометрии находились ниже только у 1/4 больных [12, 13].

Схожие особенности спектра частот аллелей и генотипов гена *CFTR* в определенных популяциях были получены при обследовании немецких пациентов с МВ, у которых патогенный вариант *c.2012del, p.Leu671** является наиболее частым вариантом наряду с *c.1521_1523del, p.Phe508del*, составляя

около 2% немецких мутаций без включения варианта *c.1521_1523del, p.Phe508del* [90]. У пациентов с МВ с острова Реюньон (входит в состав одноимённого заморского департамента Франции), помимо мажорных патогенных вариантов *c.1521_1523del, p.Phe508del* и *c.366T>A, p.Tyr122**, относительно часто (12,5%) наблюдается мутация сплайсинга *c.2988+1G>A*, по сравнению с основным населением Франции, где его частота составляет менее 0,001% [72, 91].

Современным и высокоэффективным методом лечения МВ является патогенетическая терапия (CFTR-модуляторы) [30, 39]. Патогенетическая терапия восстанавливает нормальную функцию CFTR-канала, а новейший CFTR-модулятор «ванзакафтор (Vanzacaftor, VNZ) / тезакафтор (Tezacaftor, TEZ) /дейтивакафтор (DeutivacaftorD-IVA)» не только эффективнее улучшает нутритивный статус и респираторную функцию, но и дает возможность получать терапию пациентам, которым она ранее не была показана [22]. Применение препарата VNZ/TEZ/D-IVA рекомендовано пациентам с патогенным вариантом *c.3196C>T, p.Arg1066Cys*, доля которого в РФ составляет 0,43% с преимущественным распространением у пациентов из Сибирского федерального округа (1,2%) [2].

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%) [48]. Обращает на себя внимание увеличение числа пациентов с МВ из СКФО. По данным регистра пациентов с муковисцидозом в РФ, за последние несколько лет отмечается стремительный рост числа больных из этого округа: в 2015 году – 133, 2023 год – 219 пациента, включая взрослое население [1, 2, 7, 8, 20, 27, 28, 37, 38].

Петрова Н.В. и соавт., при изучении особенностей спектра и частот мутаций 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 [48]. 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 [2]. Регистр пациентов с МВ описывает клинические и молекулярно-генетические аспекты всего СКФО, без уточнения гено-фенотипических особенностей пациентов в каждом субъекте СКФО. В литературных источниках 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.

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, проживающих 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 у 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 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.

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, 2023».

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.

Работа принята к сведению Локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол №2 от 13.03.2025 г.) в рамках научно-исследовательской работы «Изучение этиологических особенностей редких болезней, имеющих патогенетическую терапию» № 1220032300501-0.

Медицинские данные аккумулировали в программе «1С» (Фирма «1С», Россия). После выгрузки базы данных пациентов (таблиц с данными всех участников исследования) была выполнена проверка внесенных сведений для исключения ошибок ввода.

Анализ полученных данных проводился с использованием современных методов классической статистики, которые включали в себя описательную статистику, оценку статистической значимости, корреляционный анализ.

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 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 $p < 0,05$.

Основные положения диссертации, 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.

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертационного исследования внедрены в клиническую практику пульмонологического отделения и 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»).

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, работа с биологическим материалом, в изучении медицинской документации и ее статистической обработки, участии в научно-практических конференциях с докладами о результатах исследования, а также подготовка публикаций по теме диссертации.

Объем и структура диссертации

Текст диссертационной работы изложен на 201 странице и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 3 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МУКОВИСЦИДОЗЕ

1.1. Современные аспекты муковисцидоза

1.1.1. Определение и эпидемиология

Муковисцидоз (МВ) – наиболее частое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, возникающее в результате мутаций в гене *CFTR* и характеризующееся поражением всех экзокринных желез, а также жизненно важных органов и систем в организме [18].

Заболевание впервые было описано американским патологоанатомом, Дороти Андерсен в 1938 году. Она стала первым специалистом, определившим МВ и опубликовала первое подробное описание кистозной дегенерации поджелудочной железы в сочетании с бронхолегочной патологией у таких больных, выделив данные изменения в самостоятельную нозологическую единицу - кистозный фиброз (cystic fibrosis, CF). В 1946 году американский педиатр Сидни Фарбер предложил еще одно название – муковисцидоз (от лат. mucus – слизь, viscus – вязкий), подчёркивая тем самым значение густого и вязкого секрета в патогенезе этого заболевания [64].

Общее число больных МВ в мире составляет около 100.000. Частота МВ у европеоидной расы может составлять от 1:600 до 1:17000 живых новорожденных. Частота МВ у пациентов в РФ составляет 1:9000 живых новорожденных и имеет незначительную дифференциацию по регионам [34, 87]. С 2011 года в РФ ведется Национальный регистр пациентов с МВ. На момент первой публикации регистра в 2014 году, общее количество пациентов с МВ в РФ составляло 1026. В настоящее время число больных МВ в РФ составляет примерно 4230 человек [24]. Рост количества пациентов связан не только с высокой распространённостью заболевания среди граждан РФ, но и с началом пилотного проекта неонатального скрининга (НС) на МВ в 2006 году, а затем и массового в 2007 году [17].

Многолетний опыт наблюдения и достижения в создании новых методов терапии МВ, позволил значительно улучшить качество и увеличить продолжительность жизни таких больных. Медиана продолжительности жизни в развитых странах колеблется от 20 до 40 лет и выше. Своевременная диагностика и раннее начало терапии, позволяет половине больных МВ дожить до возраста 50 лет и более. После введения патогенетической терапии, например ивакафтор+лумакафтор, продолжительность жизни увеличилась на 23,4 года [21, 100]. Средний возраст смерти больных МВ в РФ в 2023 году составил 24,6±11,3 года, медиана возраста смерти – 26,5 (19,8) года. Минимальный возраст смерти – 1,6 лет, максимальный – 47,4 лет. Самый старший пациент в отчетном 2023 году наблюдался в г. Санкт-Петербург. Его возраст – 66,1 лет, возраст самого младшего пациента– 0,1 года [2].

Первое направление в педиатрии по диагностике и лечению МВ в нашей стране создал выдающийся ученый — С.В. Рачинский [10]. Основателем школы МВ в России считается Н.И. Капранов [46]. В 1990 году Капранов создал научно-клинический отдел МВ Медико-генетического научного центра РАМН. С. В. Рачинский и Н.И. Капранов внесли значительный вклад в изучение МВ в нашей стране.

1.1.2. Патогенез и классификация

Механизм возникновения и развития МВ достаточно изучен и заключается в нарушении функционирования ответственного за ионный транспорт хлорного канала, синтез которого осуществляется непосредственно геном *CFTR*. Ген *CFTR* контролирует структуру и функцию одноимённого белка (*CFTR*) с молекулярной массой 168138 дальтон, который непосредственно регулирует транспорт электролитов. Белок МВТР локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, которые покрывают прежде всего выводные протоки желез внешней секреции, таких как – потовые, бронхиальные железы, поджелудочная железа, слюнные, железы кишечника и урогенитального тракта. Белок МВТР главным образом

регулирует транспорт хлора между эпителиальными клетками и межклеточной жидкостью [6].

Патогенные варианты гена *CFTR* нарушают не только транспорт ионов хлора, но и его секрецию. При затруднении прохождения ионов через клеточную мембрану увеличивается реабсорбция натрия железистыми клетками, нарушается электрический потенциал просвета, что приводит к изменению электролитного состава и дегидратации секрета желез внешней секреции. В конечном итоге, в процессе возникающих нарушений электролитного обмена, выделяемый секрет становится очень густым, вязким и приводит к формированию различных патологических процессов в органах-мишенях [6, 77, 93].

В околоносовых пазухах происходит обструкция соустий, застой слизи с формированием полипов в околоносовых пазухах с распространением в полость носа, колонизация слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух патогенными микроорганизмами, например *Achromobacter xylosoxidans* (*A. xylosoxidans*). В бронхолегочной системе происходит снижение толерантности к инфекции за счет нарушения адекватной работы мукоцилиарного транспорта и приводит к хронической колонизации дыхательных путей различными патогенными микроорганизмами, например *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) [6, 77, 93].

В нижних дыхательных путях также формируется хроническое воспаление, бронхоэктазы, деструкция паренхимы легких, бронхообструкция, что может приводить к острой и хронической дыхательной недостаточности, легочной гипертензии и сердечной недостаточности. В поджелудочной железе происходит обструкция протоков железы, появление кист, недостаточность функции поджелудочной железы (внутренне – и внешнесекреторная), кишечная мальабсорбция. Закупорка вязким секретом печеночных протоков приводит к воспалительной инфильтрации с разрастанием междольковой соединительной ткани и формированию мелкоузлового билиарного цирроза печени. За счет увеличения вязкости в кишечнике происходит адгезия каловых

масс, что нередко приводит к непроходимости кишечника, обусловленной закупоркой его просвета вязким густым меконием (мекониальный илеус), выпадению прямой кишки. Но позже также приводит и к кишечной непроходимости (эквивалентам мекониевого илеуса). У подавляющего большинства мужчин (97%) больных МВ, отмечаются двусторонняя атрофия или обструкция семявыводящих протоков [6, 77, 93]. Снижение фертильности у женщин вплоть до бесплодия наблюдается в 20–35% случаев. Наиболее частой причиной у больных с нормальным овуляторным циклом, являются изменения водного и электролитного состава цервикальной слизи в связи с большим количеством белка CFTR в цилиндрическом эпителии шейки матки, что приводит к затруднению транспорта сперматозоидов [63].

До настоящего времени для оценки степени тяжести больных МВ использовалась шкала Швахмана-Брасфильда (Индекс Швахмана) в модификации С. В. Рачинского и Н.И. Капранова [19, 57, 121]. По данной шкале в зависимости от общего состояния, клинических показателей (кожные покровы, нарушения пульса и дыхания, деформации грудной клетки, физикальные изменения в легких), состояния питания и рентгенологических изменений, тяжесть течения МВ оценивалась в баллах: удовлетворительное состояние – 71–100 баллов, легкое течение- 56–70 баллов, течение средней степени тяжести- 41–55 баллов, тяжелое течение- 40 баллов и ниже. В настоящее время шкала утратила свое практическое применение в связи с новыми методами диагностики и лечения больных МВ.

Классификация МВ была принята Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Международной ассоциацией МВ, Европейской ассоциацией МВ [73, 86, 113, 116]. С учетом накопленного опыта диагностики и лечения больных МВ в РФ и международного опыта, в клинической практике используются две формы согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): Е84.8 - смешанная или легочно-кишечная (МВ с панкреатической недостаточностью) и Е84.0 - легочная форма заболевания (МВ с ненарушенной функцией поджелудочной желез).

Используются и другие коды КМБ-10, например, Е84.1 – Кистозный фиброз с кишечными проявлениями. Данная кодировка не используется у специалистов по МВ, ввиду того что изолированной кишечной формы нет в современной классификации ВОЗ и Европейской Ассоциации МВ. Код Е84.9 может быть использован у пациентов любого возраста, входящих в группу риска развития заболевания, которым не удается окончательно исключить или подтвердить диагноз МВ [6].

1.1.3. Методы диагностики

Своевременная диагностика МВ обеспечивает ранее начало терапии, которая повышает качество жизни таких больных, позволяет улучшить прогноз заболевания и профилактировать различные осложнения МВ. В тех случаях, когда в семье уже есть ребенок болеющий МВ, необходимо проведение медико-генетического консультирования, а в случаях, когда уже происходит антенатальное развитие - пренатальная и преимплантационная диагностика [26].

В 2006 году в Росси НС был расширен до 5 орфанных заболеваний, включая МВ, а сначала 2023 года расширен до 36-и (Приказ №274н). Алгоритм проведения НС в РФ частично совпадает по срокам с НС в США. В разных странах мира эти сроки разные, например, в Великобритании биоматериал для НС забирают на 5-е сутки, в Голландии и Бельгии - на 3-и сутки жизни новорожденного [16, 112].

Метод неонатального скрининга на МВ основан на измерении иммунореактивного трипсиногена (ИРТ). ИРТ – это пищеварительный фермент, синтезируется в неактивной форме (трипсиноген), в 12-перстной кишке активируется и трасформируется в трипсин, приобретая способность расщеплять белки. В основе НС на муковисцидоз лежит первичный биохимический дефект: при МВ уровень ИРТ в крови повышен за счет избыточной секреции в поджелудочной железе. У новорожденных берут капиллярную кровь натощак через 3 часа после кормления, в возрасте 1-2

суток (у недоношенных на 7-8 сутки жизни – 144-168 часов), и в высушенном пятне крови определяется содержание ИРТ. Нормальный уровень ИРТ составляет не более 65-70 нг/мл (в зависимости от используемых реактивов). При результате более 70 нг/мл, проводится ретест строго на 21-28-й день жизни. Чувствительность НС составляет около 93%, ложноотрицательный результат может быть получен в 7,1% случаев. Несмотря на это, НС показал свою высокую эффективность как в РФ, так и в зарубежных странах [26, 66, 115].

В настоящее время большинство европейских программ в НС включают генетическое исследование. Кондратьева Е.И. и соавт. сравнили эффективность действующего алгоритма НС (ИРТ1/ИРТ2/потовая проба) с новым (ИРТ1/ДНК) в рамках пилотного исследования, проведенного в Московской области. По данным нового протокола ИРТ1/ДНК диагноз МВ был установлен 18 детям, что на 20% больше, чем по основному алгоритму, используемому в РФ. Выявлен 71 гетерозиготный носитель патогенных вариантов гена *CFTR*. Авторы показали, что включение молекулярно-генетического исследования в алгоритм НС повышает его эффективность, а также способствует выявлению носителей патогенных вариантов гена *CFTR* [29].

Следующим этапом, после положительного НС, проводится потовый тест, который является золотым стандартом диагностики МВ практически у 98% больных [111]. В настоящее время потовый тест проводится двумя методами: определение хлоридов пота по Гибсону-Куку методом (метод титрования) и определение проводимости пота с применением системы для сбора и анализа пота «Macroduct» в комплексе с потовым анализатором «Sweat-Chek», а также системы «Nanoduct» фирмы Vescor (метод проводимости) [26, 66, 80]. Интерпретация результатов данных методов различна. Так, положительным результатом потового теста методом титрования является превышение >60 ммоль/л, а проводимости пота >80 ммоль/л. Пограничным результатом потового теста методом титрования

является 30–59 ммоль/л, а методом проводимости 50-79 ммоль/л [26, 55, 66, 94, 122]. Это связано с тем, что в отличии от метода Гибсона-Кука, которым определяется концентрация ионов хлора, работа потовых анализаторов «Sweat-Chek» и «Nanoduct» основана на измерении проводимости ионов пота, называемой «эквивалентной» концентрацией хлорида натрия [89].

Несмотря на достаточно высокую результативность потовой пробы, отрицательный или пограничный результат при «стертых» клинических проявлениях МВ не исключает заболевание. Так результат потового теста, при наличии хотя бы на одном аллеле патогенного варианта *c.3718-2477C>T*, частота которого в РФ составляет 2,24% (5 место по аллельной частоте генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в России, согласно регистру за 2023 год) может быть отрицательным или пограничным [2, 92]. Схожая ситуация происходит и с патогенным вариантом *c.2657+5G>A* (20 место по аллельной частоте генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в России, согласно регистру за 2023 год). Оба варианта вызывают нарушения сплайсинга рибонуклеиновой кислоты (РНК). Вероятно, что патогенетической основой отрицательной или пограничной потовой пробы является альтернативный сплайсинг, при котором, наряду с аномальной мРНК гена *CFTR*, происходит образование функционально компетентной РНК в незначительной концентрации [91].

1.1.4. Клиническая картина

Диагноз МВ можно заподозрить в антенатальном периоде развития плода, при своевременном выявлении по данным ультразвукового исследования гиперэхогенного кишечника, а при рождении – наличие мекониевого илеуса (МИ). МИ является синдромом при МВ, характеризующимся проявлением низкой обтурационной кишечной непроходимости, без перерыва просвета кишечной трубки. Данный синдром обусловлен механическими причинами – облитерацией просвета плотной

мекониальной пробкой [6, 49]. В мировой практике выявлено, что в 90-95% случаев этиологией МИ является МВ, при этом сам МИ диагностируется у 15-20% новорожденных с МВ [31, 49, 76].

После рождения у больных МВ может отмечаться дефицит массы тела, частый, обильный с примесью жира и зловонным запахом стул. Все эти изменения могут приводить к нарушению нутритивного статуса и состава тела детей с МВ [61]. Нередко нарушение стула, как и нутритивного статуса, отмечается у больных МВ, которые имеют на аллеле патогенный вариант гена *CFTR* относящийся к I, II и III классу. Примером служат пациенты, гомозиготные по самому частому мутантному аллелю как в РФ, так и в зарубежных странах - *c.1521_1523del, p.Phe508del*. Такие больные практически всегда имеют тяжелую степень панкреатической недостаточности, и как следствие имеют нарушение стула и нутритивного статуса соответственно [78].

С раннего возраста у больных МВ наблюдается приступообразный кашель, неоднократные рецидивирующие респираторные инфекции, пневмонии, бронхиты, в тяжелых случаях одышка с развитием хронической дыхательной недостаточности. Некоторые симптомы, например кашель с выделением гнойной мокроты, может быть и вне обострения бронхолегочного процесса. Среди больных старше 18 лет, нередко отмечается преимущественное поражение бронхолегочной системы, которая в 95% наблюдений определяет течение и прогноз заболевания [6, 64]. Немаловажным фактором в структурно-функциональном состоянии легких при МВ являются биоразнообразие и состав микробиоты дыхательных путей (МДП) больных МВ, которые нередко определяют патогенетические изменения в бронхолёгочной системе. Различный количественный и качественный состав МДП у больных МВ является значимой причиной осложнений и смерти таких больных [58]. Частота МДП больных МВ в РФ представлена в следующим порядке: *S. aureus* – 69,7%, *P.aeruginosa* – 44,5%, *Achromobacter spp.* – 7,0%, *MRSA* – 5,5%, *B.cepacia complex (BCC)* – 5,4%, *E. coli* – 4,4%, *S. maltophilia* –

4,2%, *H. influenzae – 4,2%.* Доля пациентов, инфицированных *Nontuberculous mycobacteria* – 0,7% [2].

Особую опасность для пациентов с МВ представляет собой семейство *BCC*. Некоторые штаммы вызывают т.н. сепация-синдром, при котором отмечается высокая летальность. Добиться эрадикации *B.cepacia* очень трудно. Антибактериальная терапия проводится длительными курсами, несколькими препаратами, переносится тяжело, нередко отмечаются осложнения.

В последние годы доля пациентов, инфицированных нетуберкулезными микобактериями (НТМБ) – 1,5% увеличивается не только у взрослых, но у детей с МВ. Эта тенденция вызывает тревогу у медицинского сообщества, так как круг антибиотиков, которые влияют на бактерию узок. Как правило курсы антибиотикотерапии против НТМБ длительные, состоят из нескольких препаратов одновременно, тяжело переносятся, обладают токсичностью. Добиться полной эрадикации возбудителя бывает довольно сложно [7].

Микробный спектр пациента с МВ всегда индивидуален, отличается не только в регионах и этнических группах, но и даже у сибсов из одной семьи. Мониторинг индивидуального микробиома необходимо проводить регулярно и довольно тщательно, в лабораториях высокого класса. Это важно для быстрого принятия решения по антибактериальной терапии в случае присоединения нового возбудителя и смены микробиоты, своевременного лечения обострения, с надеждой на эрадикацию возбудителя. Посевы необходимо сдавать каждые 3 месяца.

Для профилактики перекрестного инфицирования необходимо при работе с пациентами с МВ соблюдать строгий санэпидрежим. Пациенты не должны контактировать друг с другом, персонал должен применять все средства защиты, отделение должно быть боксированным.

Одним из наиболее часто встречающихся в раннем возрасте осложнений больных МВ являются электролитные нарушения, другое название данной патологии при МВ – псевдо-Барттер синдром (ПБС), который манифестирует

преимущественно на первом году жизни и является жизнеугрожающим состоянием, требующим в определенных случаях экстренного медицинского вмешательства. ПБС характеризуется гипонатриемией, гипохлоремией и метаболическим алкалозом, которые имитируют клиническую картину истинного синдрома Барттера, но без поражения почечных канальцев. Синдром характеризуется типичной клинической картиной в виде резкой потери массы тела, срыгивания, рвотой фонтаном, общей выраженной слабостью, в тяжелых случаях полным отказом от еды. ПБС чаще манифестирует вследствие потери электролитов с потовой жидкостью, особенно в условиях усиленного потоотделения (например, при длительной лихорадке, жаркой погоде). В механизме возникновения ПБС установлена роль фактора, тормозящего реабсорбцию ионов натрия и хлора в результате изменения заряда стенки выводного протока, выявлена функциональная недостаточность клеточной мембраны, связанная с нарушением кальциевого обмена. Чрезмерное содержание кальция в секрете приводит к повышению проницаемости клеточных мембран и последующей повышенной потере воды и натрия. Таким образом, гипокалиемия в сочетании с гипонатриемией приводит к вторичному метаболическому алкалозу [42, 68, 106, 108].

Несмотря на информативность неонатального скрининга, известную классическую клиническую картину, современную диагностику, больные МВ остаются сложной категорией пациентов. Нередко диагноз устанавливается поздно, средний возраст постановки диагноза в РФ составляет 3,0 ± 6,2 лет, медиана возраста – 0,4 (0,1-2,5) лет [2].

1.1.5. Современные методы лечения

Для МВ характерна мультисистемность клинических проявлений с прогрессирующим течением и нередко неблагоприятным прогнозом. Качество и продолжительность жизни больных МВ значительно улучшились за последнее десятилетие. Это связано с усовершенствованием подходов к

поддерживающей терапии и разработкой новых методов воздействия на этиопатогенетические механизмы формирования заболевания [79, 84, 87, 98].

Нередко одним из первых проявлений МВ является нутритивная недостаточность, которая вызвана в результате хронического воспаления в бронхолегочной системе, экзокринной недостаточности поджелудочной железы и другими патологическими процессами в желудочно-кишечном тракте [26, 119]. Поэтому особое значение при МВ имеет полноценная и сбалансированная диетотерапия с повышенным уровнем белка за счет использования продуктов энтерального питания и является важной составляющей комплексного лечения больных МВ [61].

Панкреатическая недостаточность при МВ компенсируется назначением заместительной ферментной терапии. Для восстановления адекватной ассимиляции жира следует применять панкреатин в виде минимикросфер, с pH-чувствительным покрытием без метакриловой кислоты, что в большинстве случаев позволяет компенсировать стеаторею, уменьшить дефицит массы тела и приводит к улучшению нутритивного статуса. Обычно к показаниям к назначению панкреатина является низкое содержание панкреатической эластазы-1 в кале (<200мкг/г) [6, 26, 79]. В некоторых сложных ситуациях для нормализации нутритивного статуса прибегают к методу – ночной гипералиментации с помощью установки низкопрофильной баллонной гастростомы, чтобы дополнительно насытить организм до 600-1000 килокалорий [60].

В настоящее время нет эффективных методов лечения, которые могли бы предотвратить прогрессирование поражения печени (фиброз, биллиарный цирроз печени) у больных МВ. Во многих странах принято начинать лечение только при постановке диагноза цирроза печени. В российской практике принято придерживаться именно профилактической цели терапии. Для предотвращения гепатобилиарной патологии применяется урсодезоксихолевая кислота в высоких дозировках (20-30 мг/кг/сут) с целью улучшения реологических свойств и пассажа желчи [6, 82].

В процессе возникающих нарушений электролитного обмена, в бронхолегочной системе выделяемый секрет становится густым и вязким, что приводит к развитию хронического воспаления, проявляющегося формированием структурных изменений в бронхолегочной системе [77, 93]. Увеличение концентрации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в результате распада полиморфноядерных нейтрофилов, макрофагов и бактериальных клеток способствует еще большему увеличению вязкости секрета бронхов [9]. Для проведения муколитической терапии при МВ используется ряд ингаляционных препаратов: дорназа альфа, 7% гипертонический раствор натрия хлорида с 0,1% натрием гиалуронатом и маннитол.

Одним из ведущих компонентов базисной терапии является тщательное проведение кинезитерапии – очищение легкого от вязкого секрета с помощью различных дыхательных техник и аппаратных методов. Кинезитерапию проводят с момента постановки диагноза и разрабатывают индивидуальную программу занятий в зависимости от возраста ребенка, особенностей клинической картины, фазы заболевания, осложнений, эмоционального статуса и других факторов [62]. Сочетанное применение муколитической терапии и кинезитерапии (дыхание с тренажерами, создающими положительное давление на выдохе, постуральный и аутогенный дренаж, дренаж с помощью специальных приборов – системы очистки дыхательных путей), способствует уменьшению вязкости и эвакуации мокроты из бронхолегочной системы и секрета околоносовых пазух [56, 67, 130].

Антибактериальная терапия имеет важную роль в снижении степени прогрессирования поражения бронхолегочной системы у больных МВ. Различный количественный и качественный состав МДП у больных МВ является значимой причиной осложнений и смерти больных МВ. В течение 2023 года в РФ умерло 40 пациентов с МВ, из них причиной смерти у 33 больных являлось бронхолегочное поражение [2]. Чаще всего в составе МДП таких больных выявляются *Staphylococcus aureus (S. Aureus), Methicillin-*

resistant Staphylococcus aureus (MRSA), Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa), Stenotrophomonas maltophilia (S. maltophilia), Achromobacter spp. В формировании бронхолегочной патологии при МВ могут играть свою роль более типичные микроорганизмы, такие как *Haemophilus influenzae (H. Influenzae), Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae), Moraxella catarrhalis*, а также хроническая колонизация микроорганизмами семейства *Enterobacteriales* [54]. Реже в составе МДП выявляются *BCC,* Achromobacter spp., НТМБ и грибы рода Aspergillus [18, 95]. Учитывая, что ведущей причиной смерти у больных МВ является бронхолегочное поражение, сохранение функции лёгких является основной целью терапии при МВ. Антибактериальная терапия является одним из главных направлений, нацеленных на замедление темпов развития хронической инфекции бронхолегочной системы, способствующее уменьшению количества обострений, увеличению продолжительности жизни пациентов с МВ и препятствует деструкции и фиброзированию ткани легкого.

Особое место занимает ингаляционная (небулайзерная терапия) с помощью которой можно не только лечить обострение бронхолегочного процесса, но и профилактировать эти состояния. Длительными курсами применяются растворы тобрамицина, колимистата натрия и тиамфеникола [6].

В 2012 году, была проведена первая в РФ трансплантация лёгких при МВ [47]. МВ занимает третье место среди показаний к трансплантации легких, при этом реципиенты с данным заболеванием имеют наилучшие ранние и отдаленные результаты после операции (средняя продолжительность жизни после трансплантации 11,1 года) [15]. Несмотря на значимые результаты и эффективность при трансплантации легких у больных МВ, инфицирование дыхательных путей *BCC* значительно ухудшает выживаемость таких больных [126]. Вопрос возможности и целесообразности включения таких пациентов в лист ожидания трансплантации легких в настоящее время обсуждается и не решен окончательно.

Трансплантация печени с билиарным циррозом показана больным МВ в терминальной стадии поражения, но с относительно сохранной функцией внешнего дыхания. Проводится полная или частичная пересадка печени. Более одного года выживают от 75 до 80% пациентов и даже 85% педиатрических больных, выживаемость более 10 лет – 60%. При сочетанной пересадке легких и печени или легких, сердца и печени более одного года выживают до 70–72% взрослых пациентов и до 83% детей больных МВ [25].

За последнее десятилетие активно создаются и используются новые методы лечения МВ. Самым значимым результатом развития фармакотерапии МВ является идентифицированные малые молекулы, способные модифицировать белок CFTR таким образом, что его функция становится близкой к нормальной. Препараты, направленные на восстановление функции белка CFTR, называются CFTR-модуляторами. Непосредственно терапия, получила название – таргетная или патогенетическая терапия МВ. Эффективность CFTR-модуляторов определяется способностью малых молекул увеличивать количество белка CFTR на поверхности эпителиальной клетки и/или усиливать его функцию [40, 75, 98]. В настоящее время в клинической практике возможно применение только двух CFTR-модуляторов – корректоры (используются при мутациях II класса) и потенциаторы (используются для мутаций III–IV классов). Для мутаций I класса (нонсенс-мутации), планируется использовать вещества, способствующие «прочитыванию» стопкодонов в CFTR-мРНК и предотвращению преждевременной терминации синтеза молекулы белка, но они пока далеки от клинической практики. Созданы новые классы CFTR-модуляторов - амплификаторы (увеличивают количества белка CFTR) и стабилизаторы (улучшают стабильность белка CFTR, снижают его деградацию), однако к клинической практике амплификаторы и стабилизаторы не используются и находятся на различных стадиях разработки [40]. Первым CFTR-модулятором был препарат ивакафтор, который в 2012 году дал большие перспективы для будущих терапевтических стратегий при МВ [75, 98]. В настоящее время для

патогенетической терапии МВ разработаны и одобрены следующие CFTR-модуляторы: потенциатор ивакафтор (VX-770) и корректоры лумакафтор (VX-809), тезакафтор (VX-661), элексакафтор (VX-445) [32]. В РФ активно применяется два CFTR-модулятора: – лумакафтор+ивакафтор и ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор, показавшие свою высокую эффективность в виде улучшения нутритивного статуса, показателей спирометрии, снижения потовой пробы и обострений бронхолегочного процесса [30, 39, 50, 99].

В конце декабря 2024 года был одобрен новый CFTR-модулятор «ванзакафтор (Vanzacaftor, VNZ) / тезакафтор (Tezacaftor, TEZ) /дейтивакафтор (DeutivacaftorD-IVA)» (VNZ/TEZ/D-IVA), который расширил список подходящих мутантных аллелей для таргетной терапии еще на 31 редкий патогенный вариант гена *CFTR* [127, 128]. В настоящее время ВТД в РФ не применяется.

1.2. Генетика муковисцидоза

1.2.1. Исторические аспекты и типы генетических вариантов

Ген муковисцидоза впервые был открыт канадскими и американскими учеными в 1989 году, спустя 51 год после первого описания МВ Дороти Андерсен. Ген кодирует белок, который получил название «муковисцидозный трансмембранный регуляторный» (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – CFTR) [34, 64]. Ген *CFTR* расположен в регионе 31.2 длинного плеча 7-й хромосомы (7q31.2), содержит 27 экзонов и охватывает 250 000 пар нуклеотидов [26, 88]. Согласно ресурсу dbSNP, в настоящее время описано более 45 тысяч различных полиморфных генетических вариантов гена *CFTR*, при этом в базе данных human gene mutation database (HGMD) описано 1673 патогенных варианта, вызывающих МВ. Тем не менее ежегодно выявляются минорные варианты гена *CFTR*, которые также могут вызывать МВ и варианты с неопределенной клинической значимостью - variant of uncertain significance (VUS) [45, 81].

Согласно данным Национального консенсуса МВ в РФ, выявленные в РФ патогенные варианты гена *CFTR* распределяются по следующим типам: миссенс - 39,29%; делеции/инсерции со сдвигом рамки считывания – 15,71%; нарушающие сайт сплайсинга, – 11,23%; нонсенс – 8,32%; делеции/инсерции без сдвига рамки считывания – 2,07%; промоторные – 0,84%; обширные перестройки, охватывающие несколько экзонов, – 2,61%; вариантные последовательности (полиморфизмы) – 13,24% [26]. Обращает на себя внимание единичные случаи мутаций de novo (не унаследованная мутация) и однородительской дисомии 7 хромосомы, несущей ген *CFTR* [78].

1.2.2 Распределение патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR*

Патогенные варианты гена *CFTR* подразделяют на VII классов в зависимости от влияния функции белка МВТР (Рисунок 1) [85, 98].

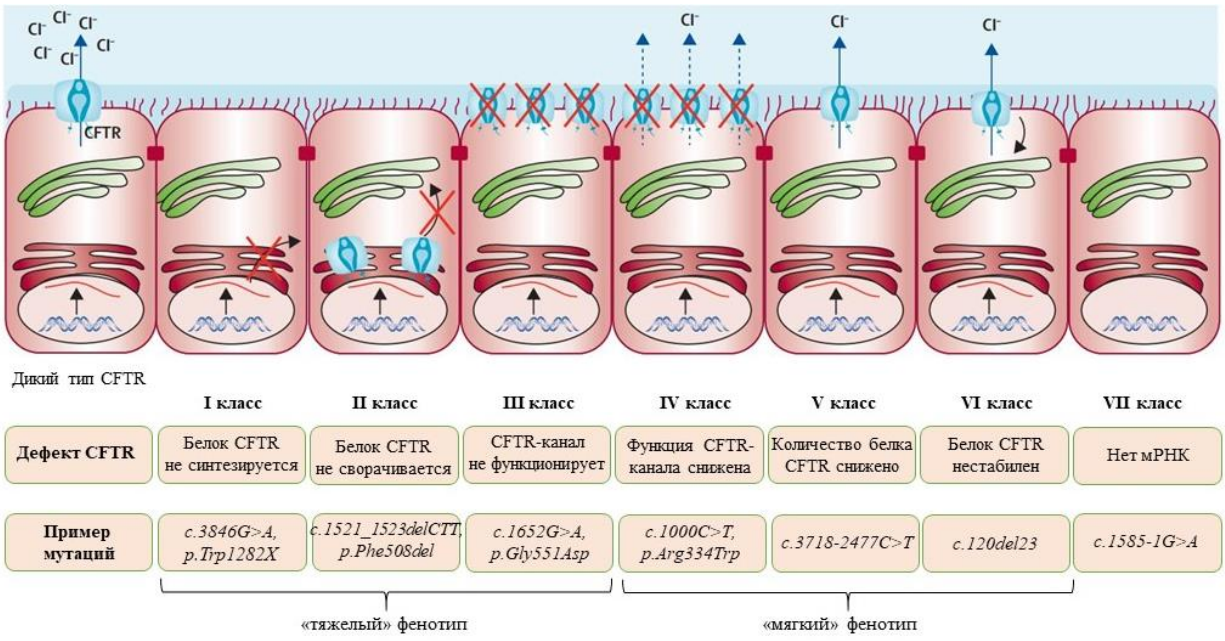


Рисунок 1 (модифицированный вариант) – Распределение патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* по классам, De Boeck K [85]

В I классе белок CFTR полностью не синтезируется по причине нарушения транскрипции мРНК. Данный класс включает в себя в основном нонсенс-мутации, то есть мутации с преждевременными стоп-кодонами, а

также достаточное количество мутантных аллелей, влияющих на сплайсинг (в пределах 1–2 нуклеотидов от экзон-интронного сочленения), например, патогенные варианты *c.3846G>A, p.Trp1282** и *c.1545_1546del, p.Tyr515** [34,85].

Во II классе происходит неправильное сворачивание белка CFTR и нарушение его пространственной структуры. Механизм контроля эндоплазматической сети распознает измененный белок и приводит к его деградации. Патогенный вариант *c.1521_1523del, p.Phe508del* единственный вариант в этом классе, который представляет собой делецию без сдвига рамки считывания. Все остальные нуклеотидные варианты гена *CFTR* представлены миссенс-вариантами, то есть точечной мутацией, при которой один нуклеотид заменяется другим. Примерами данного класса служат патогенные варианты *c.3909C>G, p.Asn1303Lys* и *c.3196C>T, p.Arg1066Cys* [34,85].

В III классе CFTR-канал не функционирует, патогенные варианты гена *CFTR* непосредственно влияют на функцию переноса ионов, несмотря на то что белок CFTR правильно расположен на плазматической мембране. Мутантные аллели этого класса представлены миссенс-вариантами, например, *c.1652G>A, p.Gly551Asp* и *c.3763T>C, p.Ser1255Pro* [34,85].

В IV классе отмечается снижение функции CFTR-канала. Мутантные аллели этого класса влияют непосредственно на количество ионов хлора и бикарбоната, транспортируемых через хлорный канал. Патогенные варианты гена *CFTR* IV класса также представлены миссенс-вариантами, например, *c.350G>A, p.Arg117His* и *c.1000C>T, p.Arg334Trp* [34,85].

Мутации V класса приводят к снижению количества белка CFTR на плазматической мембране, в основном из-за альтернативного сплайсинга, который генерирует как аберрантные, так и нормальные виды мРНК. Примером данного класса является часто встречаемый в РФ (2,24% мутантных аллеля) нуклеотидный вариант *c.3718-2477C>T*, который может давать отрицательный или пограничный результат потовой пробы [2, 34, 85, 92].

Мутации VI класса влияют на стабильность и/или закрепление белка CFTR на плазматической мембране, тем самым дестабилизируют белок на поверхности клетки. Либо усиливают эндоцитоз белка или уменьшают его рециркуляцию обратно на поверхность клетки**.** Примером этого класса может быть нуклеотидный вариант *c.120_142del* [34,85].

В настоящее время, некоторые исследователи выделяют из I класса часть патогенных вариантов гена *CFTR,* объединив их в VII класс. К данному классу относятся варианты, в результате которых нарушено образование мРНК, такие патогенные варианты препятствуют синтезу белка CFTR. Это могут быть делеции и инсерции, которые охватывают несколько экзонов, нарушают нормальную структуру гена *CFTR* и сплайсинг или патогенные варианты, изменяющие донорный или акцепторный сайты сплайсинга одного экзона. Примером этого класса может быть патогенный вариант *c.54-5940_273+10250del, p.Ser18Argfs*16* (нарушает нормальную структуру гена *CFTR* и сплайсинг) и нуклеотидный вариант *c.1585-1G>A* (изменяет донорный или акцепторный сайт сплайсинга одного экзона) [85, 109].

При этом один и тот же патогенный вариант может вызвать несколько видов нарушения структуры или функции белка, в связи с чем не для всех вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* определен класс мутаций [64].

Таким образом, варианты, относящиеся к I–III классу патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в большей степени нарушают синтез и функцию белка, чем варианты IV–VI класса. Поэтому варианты I-III класса относят к «тяжелым», а IV-VI к «мягким» вариантам нуклеотидной последовательности гена *CFTR*. Это связано с тем, что органом-мишенью, поражение которого фенотипически разделяет «тяжелые» и «мягкие» варианты, является поджелудочная железа. «Тяжелые» варианты критически влияют на функцию поджелудочной железы и приводят к ранней панкреатической недостаточности, а «мягкие варианты» напротив, благоприятно влияют на функцию поджелудочной железы и обладают

протективным эффектом. При их сочетании в генотипе пациента, фенотип «мягкого» варианта преобладает над «тяжелым» [34, 51, 78, 125].

В настоящее время каждому пациенту с МВ необходимо провести молекулярно-генетическое исследование, для идентификации биаллельных вариантов гена *CFTR*. Это важно знать не только для понимания прогнозируемого фенотипа, но и для применения патогенетической терапии.

1.2.3 Молекулярно-генетическая диагностика

Молекулярно-генетическое исследование на поиск нуклеотидных вариантов в гене *CFTR* является решающим исследованием в постановке диагноза МВ. Стратегия молекулярной диагностики МВ в РФ включает несколько этапов.

На первом этапе проводится поиск патогенных вариантов гена *CFTR*, наиболее частых в популяции, к которой принадлежит обследуемый. Во многих странах мира и в РФ применяются определенные специфичные панели, позволяющие выявить до 75-90% всех мутантных аллелей гена *CFTR* [3, 4, 6, 26].

На втором этапе молекулярной диагностики МВ проводят расширенный поиск более редких вариантов, не входящих в специфичные панели, используя секвенирование по Сэнгеру или высокопроизводительное секвенирование. Анализ включает исследование всех 27 экзонов гена *CFTR* (кодирующих областей), областей экзон-интронных соединений и 5'- и 3'-некодирующих областей (до 200-300 нуклеотидов). Данный этап проводится у обследуемого в случае, когда на первом этапе не были идентифицированы биаллельные варианты гена *CFTR*. Все варианты, выявленные методом NGS подтверждаются методом секвенирования по Сэнгеру [3, 4, 6, 26].

На третьем этапе сканирующими методами, в том числе секвенированием, выявляют нуклеотидные замены, делеции/инсерции. Поиск перестроек, охватывающих несколько экзонов/интронов, выявляют с помощью мультиплексной лигазной зондовой амплификации (MLPA) или

количественной флуоресцентной мультиплексной полимеразной цепной реакцией (QFMP) [3, 4, 6, 26, 64].

В случаях, когда в семье диагностирован МВ (чаще у детей), необходимо проведение анализа сегрегации патогенного варианта в этой семье, в первую очередь среди сибсов, матери и отца пробанда [6, 33].

Выявленные патогенные варианты гена *CFTR* могут быть в как в гомозиготном (несущие одинаковые аллельные гены), компаунд-гетерозиготном состоянии (несущие одновременно две разные мутации в одном и том же гене), так и в гемизиготном состоянии (протяженная делеция) и имеют аутосомно-рецессивный тип наследования.

С момента назначения больным МВ патогенетической терапии было показано, что варианты *in cis* могут снизить эффективность CFTR-модуляторов, а установка диагноза МВ осложняется комплексными аллелями гена *CFTR*. Комплексные аллели могут возникают при наличии ≥ 2 нуклеотидных вариантов на одном и том же аллеле (в цис положении). В РФ примером служит носительство варианта *c.1399C>T, p.Leu467Phe* гена *CFTR* в составе комплексного аллеля с вариантом *c.1521_1523del, p.Phe508del*. Его относительная частота составляет 0,74 % среди всех пациентов с МВ, а среди пациентов с гомозиготным вариантом *c.1521_1523del, p.Phe508del* – 8 % [32, 101]. Chevalier B. и соавт. описывают множество сложных аллелей, включающих *c.1521_1523del, p.Phe508del*, их частота низкая, но выше в некоторых региональных когортах. Например, *c.1521_1523del, p.Phe508del-c.713C>T, p.Ala238Val* на юге Италии или *c.1521_1523del, p.Phe508del-c.3080T > C, p. Ile1027Thr* в Британии и Франция [83].

В 2023 году, согласно данным национального регистра РФ, молекулярно-генетическое исследование проведено 95,6% больным МВ: дети – 96,2%; взрослым – в 94,2% случаев. Суммарная частота идентифицированных аллелей составила 93,4%: дети - 94,3% аллелей, у взрослых – 91,5%. Всего выявлено 275 патогенных вариантов гена *CFTR*, 148

из них неоднократно, 26 генетических вариантов отсутствовали в международных базах [2].

1.3. Особенности генотипа и фенотипа муковисцидоза в различных популяционных группах

Спектр частот аллелей и генотипов гена *CFTR* у больных МВ имеет различия по частоте встречаемости и по распределению в различных популяциях. С момента открытия гена муковисцидоза было показано, что более 90% больных МВ являются носителями патогенного варианта *c.1521_1523del, p.Phe508del*. Вариант является мутацией 10-го экзона – делецией 3 нуклеотидов (CTT), которая ведет к потере аминокислоты фенилаланина в 508-м положении *CFTR* [64, 110]. Согласно регистру МВ в РФ за 2023 отчетный год, *c.1521_1523del, p.Phe508del* занимает первое место по спектру частот аллелей и генотипов гена *CFTR* у пациентов с МВ, составляя 51,4% мутантных аллелей [2].

Показано, что клиническое проявление муковисцидоза зависит от определенного класса мутации гена *CFTR*, распределяя патогенные варианты на «мягкие» и «тяжелые», которые могут прогнозировать ожидаемый фенотип пациента [34, 85]. В связи с этим, после открытия гена *CFTR*, научное сообщество активно изучает взаимосвязь патогенных вариантов гена *CFTR* и фенотипических проявлений заболевания.

В ходе изучения генотип-фенотипических корреляций наиболее частого в мире варианта *c.1521_1523del, p.Phe508del* было установлено, что пациенты в гомозиготном состоянии практически всегда имеют тяжелую степень панкреатической недостаточности. Тогда как 28% пациентов в компаунд гетерозиготном состоянии и 64% пациентов, которые не являются носителями варианта *c.1521_1523del, p.Phe508del*, имеют легкую степень панкреатической недостаточности или сохранную функцию поджелудочной железы [78].

Особенности спектра патогенных вариантов гена *CFTR* и клинической картины описаны у китайских пациентов с МВ. В данной когорте пациентов было выявлено 22 различных патогенных варианта гена *CFTR*, наиболее распространенным вариантом был *c.2909G>A, p.G970D*, составляя 31,6% мутантных аллелей. При этом, наиболее частый в мире патогенный вариант *c.1521_1523del, p.Phe508del*, не обнаружен ни у одного пациента [105]. В проведенном исследовании были выявлены фенотипические особенности МВ в сравнении с пациентами европеоидной расы, в виде высокой частоты аллергического бронхолегочного аспергиллёза (когорта китайских пациентов – 30%, пациенты европеоидной расы – 7-9%) и низкой частоты экзокринной недостаточности поджелудочной железы (когорта китайских пациентов – 20%, пациенты европеоидной расы – 85%). В ходе молекулярно-генетического исследования у одного китайского пациента с МВ был выявлен патогенный вариант *c.54-5940_273+10250del, p.Ser18Argfs*16*, составляя 4,5% мутантных аллеля. При этом данный вариант среди когорты российских пациентов составляет 6,1% мутантных аллелей, являясь вторым по частоте встречаемости патогенным вариантом гена *CFTR* в РФ и имеет «тяжелый» фенотип [2].

Одним из наиболее частых «мягких» вариантов в РФ является патогенный вариант *c.3718-2477C>T*. Данный вариант приводит к возникновению скрытого сайта инициации транскрипции, в результате чего образуется матричная РНК с дополнительным экзоном, кодирующим 38 аминокислот [36]. Красовский С.А. и соавт. в исследовании фенотипических особенностей больных МВ с патогенным вариантом с.*3718-2477C>T* установили, что пациенты с данным вариантом имеют преимущественно легочную форму заболевания, могут иметь сомнительный или отрицательный результат потового теста, а у некоторой доли мужчин отсутствует бесплодие [35]. Схожие результаты были получены и в зарубежных исследованиях [92].

Гено-фенотипические особенности были описаны в отдельных популяционных группах РФ. При обследовании пациентов с МВ из Чувашской Республики было установлено, что наиболее частый в РФ (51,4%) патогенный вариант гена *CFTR c.1521_1523del, p.Phe508del* в когорте пациентов из Чувашской Республики составил 29%, а наиболее частым вариантом являлся *c.274G>A, p.Glu92Lys*, составляя 52,6%. Доминирование "мягких" вариантов гена *CFTR*, включая вариант *c.274G>A, p.Glu92Lys***,** определило в Чувашской Республике более позднюю диагностику МВ, уменьшение различных осложнений со стороны органов пищеварения и дыхания, так нижние границы ключевых показателей спирометрии находились ниже только у 1/4 больных [12, 13]. Патогенный вариант *c.274G>A, p.Glu92Lys* ранее был описан в основном у тюркских народов, а в настоящее время его наиболее высокая частота отмечена у пациентов из Чувашской Республики и у пациентов с МВ из Турции (2,7%), поскольку в других странах этот показатель не превышает 0,1% [102].

В когорте немецких пациентов с МВ было установлено, что мутантный аллель *c.2012del, p.Leu671** является наиболее частым вариантом наряду с *c.1521_1523del, p.Phe508del,* составляя около 2% немецких мутаций (без включения варианта *c.1521_1523del, p.Phe508del*) [90]. У пациентов с МВ с острова Реюньон (входит в состав одноимённого заморского департамента Франции), помимо частых патогенных вариантов *c.1521_1523del, p.Phe508del* и *c.366T>A, p.Tyr122**, относительно часто (12,5%) наблюдается мутация сплайсинга *c.2988+1G>A*, по сравнению с основным населением Франции, где его частота составляет менее 0,001% [72, 91].

С 2012 года для пациентов с МВ применяется патогенетическая терапия (CFTR-модуляторы), которая в настоящее время является современным и высокоэффективным методом лечения заболевания [30, 39]. Патогенетическая терапия восстанавливает нормальную функцию CFTR-канала, а новейший CFTR-модулятор «ванзакафтор (Vanzacaftor, VNZ) / тезакафтор (Tezacaftor, TEZ) /дейтивакафтор (DeutivacaftorD-IVA)» не только эффективнее улучшает

нутритивный статус и респираторную функцию, но и дает возможность получать терапию пациентам, которым она ранее не была показана [22]. Для перспективного применения препарата VNZ/TEZ/D-IVA являются пациенты с патогенным вариантом *c.3196C>T, p.Arg1066Cys*, доля которого в РФ составляет 0,43% мутантных аллеля и распространен у пациентов в Сибирском федеральном округе (1,2%) [2].

Особенности спектра и относительных частот аллелей и генотипов в РФ были описаны не только в когорте пациентов из Чувашской Республики. Изучение 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%) [48]. При этом, регистр пациентов с МВ в РФ описывает другую частоту данных патогенных вариантов: *c.1545_1546del, p.Tyr515** (32,2 %) *c.1521_1523del, p.Phe508del* (19%), и *c.3846G>A, p.Trp1282** (12,7%) [2]. Петрова Н.В. и соавт. установили что более 80 % пациентов из Ставропольского края русские и имеют иной спектр патогенных вариантов гена *CFTR*, среди всех субъектов СКФО: *c.1521_1523del, p.Phe508del*; *c.54-5940_273+10250del, p.Ser18Argfs*16*; *c.2052_2053insA, p.Gln685Thrfs*4*; *c.2012del, p.Leu671**, характерных для русских из других регионов РФ [48].

В связи с этим, для изучения и определения спектра частот аллелей и генотипов гена *CFTR* этнических представителей Северного Кавказа, необходима характеристика вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в каждом субъекте СКФО.

Наиболее частый в СКФО вариант *c.1545_1546del, p.Tyr515** был описан в 1994 году как самый распространенный вариант гена *CFTR* среди больных с МВ в Грузии [69]. Вариант также был выявлен у Иранских, Азербайджанских, Турецких пациентов, описан как патогенный вариант гена *CFTR* и имеет «тяжелый» фенотип [74, 125].

Проанализировав данные регистра с 2015 по 2023 годы, обращает на себя внимание увеличение числа пациентов в СКФО, в 2015 году число пациентов в СКФО составляло 133 пациента, в 2023 году – 219 [1, 2, 7, 8, 20, 27, 28, 37, 38].

В научных исследованиях МВ в РФ, как правило, пациенты СКФО входят в общую выборку пациентов, а при описании самого СКФО включен Ставропольский край [2]. Регистр пациентов с МВ описывает клинические и молекулярно-генетические аспекты всего СКФО, без уточнения гено-фенотипических особенностей пациентов в каждом субъекте СКФО. В литературных источниках 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.

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.

ГЛАВА 2. 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).

2.1. Характеристика пациентов, дизайн исследования

Согласно дизайну, в исследование включено 152 ребенка с муковисцидозом (Рисунок 2).

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 с установленным диагнозом муковисцидоз.

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

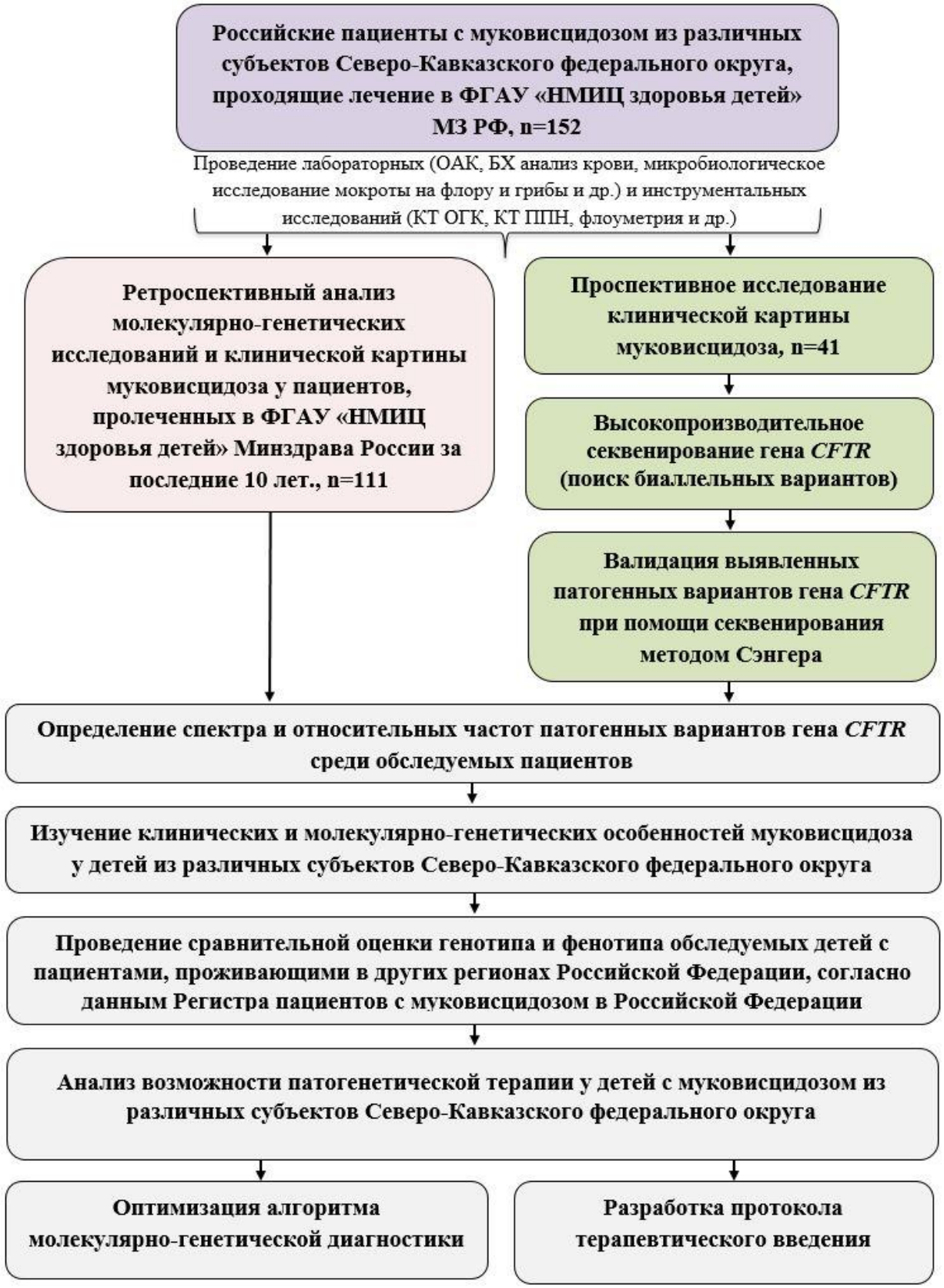


Рисунок 2 – Дизайн исследования: ретроспективно-проспективное нерандомизированное неконтролируемое исследование

Пациенты были распределены согласно субъекту СКФО:

ЧР – 78 пациентов;

КЧР – 28 пациентов;

РД – 20 пациентов;

РИ – 12 пациентов;

РСОА – 9 пациентов;

КБР – 5 пациентов.

Критерии включения:

1) Ретроспективная часть:

- возраст от 2 мес до 17 лет 11 месяцев;

- подтвержденный диагноз муковисцидоз, на основании характерной клинической картины, положительного результата неонатального скрининга, положительного результата потового теста и результатов молекулярно-генетического исследования, проведенных в лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России;

- пациенты, проживающие на территории различных субъектов СКФО;

- пациенты, не проживающие на территории различных субъектов СКФО, но относящиеся к этнографии Северного Кавказа;

- пациенты с проведенным обследованием, включающим лабораторное исследование, молекулярно-генетическое исследование; микробиологическое исследование, исследование функции внешнего дыхания, компьютерную томографию органов грудной клетки и придаточных пазух носа;

- наличие добровольного информированного согласия на проведение обследований от пациентов в возрасте 14–18 лет и законных представителей пациентов, не достигших 14-летнего возраста;

2) проспективная часть:

- возраст от 2 мес до 17 лет 11 месяцев;

- положительный результат неонатального скрининга на муковисцидоз;

- положительный результат потовой пробы;

- пациенты с проведенным обследованием, которое включало

лабораторное исследование, микробиологическое исследование, исследование функции внешнего дыхания, компьютерную томографию органов грудной клетки и придаточных пазух носа.

Критерии невключения:

- возраст младше 2 месяцев;

- дети с исключенным диагнозом муковисцидоз;

- отсутствие добровольного информированного согласия на проведение обследований и на участие в исследовании

Критерии исключения:

- пациенты и/или законный представитель, отказавшиеся от участия на разных этапах исследовании

Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией, в рамках научно-исследовательской работы «Изучение этиологических особенностей редких болезней, имеющих патогенетическую терапию» № 1220032300501-0.

Локальный независимый этический комитет ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России одобрил исследование (протокол № 2 от 13.03.2025).

Информированное согласие получено от всех пациентов в возрасте 14–18 лет и от родителей пациентов, не достигших 14-летнего возраста.

2.2. Методы исследования

Диагноз МВ был установлен на основании характерной клинической картины, положительного результата неонатального скрининга на МВ, положительного результата потового теста, на основании критериев, утвержденных в Клинических рекомендациях «Кистозный фиброз» (муковисцидоз) и Европейскими стандартами (Таблица 1).

Анализ соматического статуса включал сбор жалоб пациента и его официального представителя, а также физикальный осмотр по стандартному

плану с оценкой общего состояния и самочувствия ребенка, обращали внимание на состояние кожных покровов и видимых слизистых, одышку в покое, ЧДД, кашель и мокроту, функцию отдельных органов и систем: бронхолегочной, сердечно-сосудистой, пищеварительного тракта и др.

Таблица 1 – Диагностические критерии, утвержденные Европейскими стандартами [79, 124], национальным консенсусом и клиническими рекомендациями [6, 26].

Положительный результат потового теста
и/или
Два патогенных варианта гена *CFTR*, вызывающие муковисцидоз
И
Неонатальная гипертрипсиногенемия
Или
Характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для муковисцидоза патогенной микрофлоры (например *Pseudomonas aeruginosa*), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия

При сборе анамнеза уточнялся возраст постановки диагноза МВ, характер питания на первом году жизни, частота и продолжительность обострений заболевания, результат посевов респираторного тракта при микробиологическом исследовании, частоту приема антибактериальной терапии, данные потового теста и неонатального скрининга, возраст проведения и получения результатов генетического исследования.

Лабораторные методы исследования:

– Клинический анализ крови с оценкой признаков островоспалительных изменений (лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы влево). Показатели периферической крови определяли на проточном счетчике среднего класса CobasMicros 18 OT (ABX, Франция).

– Исследование уровня белков в сыворотке крови (общий белок, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, С-реактивный белок глюкоза и др.) 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). Критерии оценки содержания эластазы-1 в кале: недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы отсутствует - более 200,00 мкг/г, умеренная недостаточность - 100-200 мкг/г, менее 100 мкг/г – тяжелая недостаточность экзокринной функции желудочной железы.

– Микроскопическое исследование кала – копрограмма (содержание нейтрального жира).

– Биологическим материалом для микробиологического исследования служили образцы мокроты и фаринго-трахеального аспирата, полученного с помощью медицинского аспиратора Atmos C161 DDS (ATMOS MedizinTechnik, Германия) [43]. Биоматериал (мокрота и трахеальный аспират) перед посевом разводили раствором натрия хлорида (0,9%) в соотношении 1:10. Затем биоматериал гомогенизировали механическим способом с помощью стеклянных бус. Посев мокроты фаринго-трахеального аспирата осуществляли полуколичественным методом с помощью калибровочной петли (5мм). Посев производили на питательные среды: кровяной агар с 3% содержанием лошадиной сыворотки, «шоколадный» агар с добавлением никотинамидаденин-динуклеатида (НАД) до содержания 10 мкг/мл, UriSelect 4 агар (Bio-Rad, Франция), Pseudomonas aeruginosa агар (Bio-Rad, Франция), Burkholderia Cepacia agar (HIMEDIA, Индия) и Сабуро агар (HIMEDIA, Индия). Затем инкубировали в термостате при температуре 37°С в течение 24-72 ч. Идентификацию микроорганизмов проводили с помощью посева на селективные и хромогенные питательные среды, с помощью

иммунохимических и биохимических методов, системы автоматизированного микробиологического масс-спектрометрического анализа Autof ms1000 MALDI-TOF (Diagnostics Co., Ltd, Китай), а также на автоматическом бактериологическом анализаторе Vitek 2 (BioMerieux, Франция) [65]. Наличие хронической синегнойной инфекции и хронической инфекция другими грамотрицательными бактериями определялся согласно критерию Лидса (Leeds criteria) [97, 118]. Интермиттирующее инфицирование определялось как высев с промежутком не менее 24 месяцев, единичный высев – однократный высев за весь период наблюдения больного.

– Молекулярно-генетическое исследование на наличие патогенных и вероятно патогенных нуклеотидных вариантов гена *CFTR* проводилось всем пациентам при наличии характерной клинической картины МВ и положительного результата неонатального скрининга на МВ и положительной потовой пробы. Биологическим материалом для молекулярно-генетических исследований, служили образцы цельной крови больных, взятой в пробирку, содержащую ЭДТА [14]. Выделение геномной ДНК осуществлялось с помощью набора реактивов DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Германия) на автоматизированной станции для выделения нуклеиновых кислот QIAcube (QIAGEN, Германия). Определение концентрации геномной ДНК производилось при помощи флуориметра Qubit 3.0 (Invitrogen, США) с использованием набора Qubit dsDNA HS Kit (Invitrogen, США). 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. Общий размер панели составлял 300 000 нуклеотидов. Секвенирование осуществлялось на платформе MiSeq System (Illumina, США). По результатам секвенирования средняя глубина чтения была 200х, и 99% целевого участка имело покрытие более чем 50х. Все найденные минорные варианты с частотой встречаемости менее 1%, согласно базе данных gnomAD

(v. 4.0.0), а также нуклеотидные варианты, неописанные в базах данных HGMD и dbSNP, были подвергнуты биоинформатическому анализу с использованием программного обеспечения Alamut Visual (Interactive Biosoftware, Франция) на предмет возможной патогенности. 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.

Инструментальные методы исследования

– В качестве потового теста использовался аппарат определения проводимости пота с применением системы для сбора и анализа пота Nanoduct фирмы ELITechGroup Inc. Vescor (США). Интерпретация результатов потового теста проводилась согласно мировым стандартам и клиническим рекомендациям (Таблица 2) [6, 129].

Таблица 2 – Интерпретация результатов потового теста

Метод потового теста	Норма (ммоль/л)	Пограничный результат (ммоль/л)	Положительный результат (ммоль/л)
Титрования (по Гибсону-Куку)	<30	30-59	≥60 Но не выше 150
Проводимость (Nanoduct)	<50	50-79	≥80 Но не выше 170

– 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 [79, 124].

Таблица 3 – Объем и методы исследования

№	Методы исследования	Число	
		Обследованных пациентов	Проведенных исследований
1.	Анализ соматического статуса	152	185
2.	Высокопроизводительное секвенирование гена *CFTR* (поиск биаллельных вариантов)	41	41
3.	Валидация выявленных патогенных вариантов гена *CFTR* при помощи секвенирования методом Сэнгера	41	48
4.	Исследование функции внешнего дыхания	100	160
5.	Биохимический анализ крови	152	185
6.	Клинический анализ крови	152	240
7.	Копрограмма	152	350
8.	Определение активности панкреатической эластазы-1 в кале	152	175
9.	Микробиологическое исследование мокроты и фаринго-трахеального аспирата	152	380
10.	Потовый тест (NANODUCT)	152	50
11.	Фиброэластометрии печени	152	220
12.	Компьютерная томография - органов грудной клетки - придаточных пазух носа	 152 135	 352 280
13.	Оценка нутритивного статуса	152	172
	ВСЕГО	1685	2872

Нутритивный статус

– Антропометрия проводилась с использованных стандартизированных ростомера и весов. 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). Степень

тяжести недостаточности питания устанавливали на основе классификаций недостаточности питания ВОЗ, МКБ 10 [6, 26, 61, 131].

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.

2.3. Статистическая обработка полученных данных

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

Применялись методы описательной статистики, оценка статистической значимости, корреляционный анализ.

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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ СУБЪЕКТОВ СЕВЕРО-КАВКАЗСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

Раздел написан в соответствии с материалами, опубликованными в собственных статьях:

Симонов М.В., Симонова О.И., Лазарева А.В., Горинова Ю.В., Пушков А.А., Савостьянов К.В., и др. Микробиота дыхательных путей больных муковисцидозом детей из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа. Российский педиатрический журнал. 2025;28(1):13-22 [52].

Симонов М.В., Симонова О.И., Чудакова Д.А., Горинова Ю.В., Кондакова О.Б., Демьянов Д.С., и др. 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 [53].

Соколов И., Симонов М.В., Симонова О.И., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Скворцова В.А., и др. Особенности нутритивного статуса детей с муковисцидозом различных этнических групп Северного Кавказа. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024;103(3):79-87 [59].

3.1. Общая характеристика обследуемых больных

В ретро- и проспективное 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.

Распределение пациентов с МВ согласно субъекту проживания представлено на Рисунке 3.

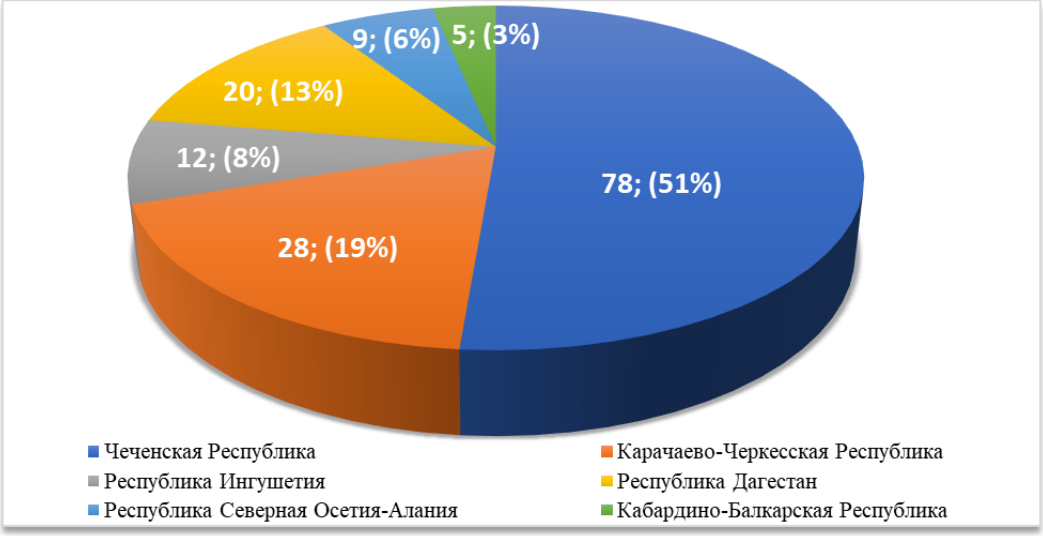


Рисунок 3 – Распределение детей с муковисцидозом в соответствии с субъектами проживания (n=152)

ЧР – 78 пациентов, КЧР – 28 пациентов, РД – 20 пациентов, РИ – 12 пациентов, РСОА – 9 пациентов, КБР – 5 пациентов.

Распределение пациентов с МВ в зависимости от возраста и гендерной принадлежности представлено в Таблице 4.

Таблица 4 – Возрастная и гендерная характеристика больных муковисцидозом из различных субъектов СКФО

Республика	Годы Me[Q1;Q3]	Девочки, n (%)	Мальчики, n (%)	Min	Max
Чеченская	0,67[0,41;1,7]	45(57,7)	33(42,3)	0,16	14,26
Карачаево-Черкесская	0,58[0,33;0,92]	14(50)	14(50)	0,25	7,01
Дагестан	1,04[0,62;2,6]	8(40)	12(60)	0,16	11,25
Ингушетия	1,75[0,49;6,44]	3(25)	9(75)	0,16	14,09
Северная Осетия-Алания	4,42[1,41;6,59]	4(44,4)	5(55,6)	0,41	17,42
Кабардино-Балкарская	2,25[0,75;4,67]	3(60)	2(40)	0,25	5,42
ИТОГО	0,75[0,41;2,1]	77(50,7)	75(49,3)	0,16	17,42
Примечание – Me – медиана значений; Q1-Q3 – интерквартильный размах; n – количество больных; % - процентное соотношение больных; min – минимальный возраст в республике; max – максимальный возраст в республике					

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%, девочки – 40% (Таблица 5).

Таблица 5 – Число сибсов, больных муковисцидозом, из различных субъектов СКФО

Республика	Пары сибсов, n	Мальчик/ мальчик n	Девочка/ девочка n	Девочка/ мальчик n
Чеченская	7	1	2	4
Карачаево-Черкесская	1	1	-	-
Дагестан	-	-	-	-
Ингушетия	1	1	-	-
Северная Осетия-Алания	-	-	-	-
Кабардино-Балкарская	1	1	-	-
ИТОГО	10	4	2	4

Среди всех обследованных республик СКФО, только в РД отмечены близкородственные браки, что составляет 1,3% (2 семьи) от общей выборки.

Определено отношение числа наблюдаемых нами пациентов с МВ к общей численности населения, проживающего в субъекте (Таблица 6).

Таблица 6 – Демографические данные по наблюдаемым субъектам

Республика	Численность населения	Число семей	Число случаев	Частота в субъекте
Чеченская	1 574 137	71	78	1:20 181
Карачаево-Черкесская	468 359	27	28	1:16 727
Дагестан	3 233 078	20	20	1:161 653
Ингушетия	527 242	11	12	1:43 936
Северная Осетия-Алания	679 228	9	9	1:75 469
Кабардино-Балкарская	905 915	4	5	1:181 183
ИТОГО	2 580 744	142	152	1:16 978

Среди всех субъектов, в КЧР отмечена наибольшая частота МВ, наименьшая – в КБР и РД. Небольшое число пациентов с МВ из КБР и РД описано и в регистре пациентов с МВ в РФ [2].

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

Отражены средние и медианные показатели потового теста в каждом субъекте: метод проводимости (Рисунок 4) и метод титрования (Рисунок 5).

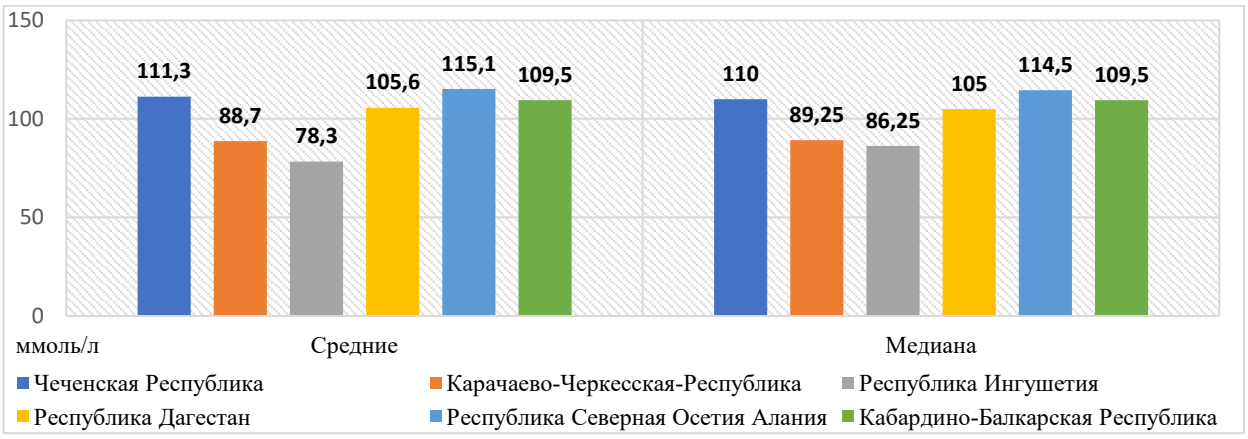


Рисунок 4 – Средние показатели и медиана потового теста у пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО, проведенного методом проводимости (ммоль/л)

Показано, что наиболее низкие показатели потового теста были у пациентов из РИ. Тогда как наиболее высокие, у пациентов из РСОА. Средние показатели потового теста, проведенного методом определения проводимости пота, среди всех обследованных пациентов составили 104,5±20,2 ммоль/л, медиана 105 ммоль/л.

Потовый тест методом титрования проведен только в ЧР и РД (Рисунок 5).

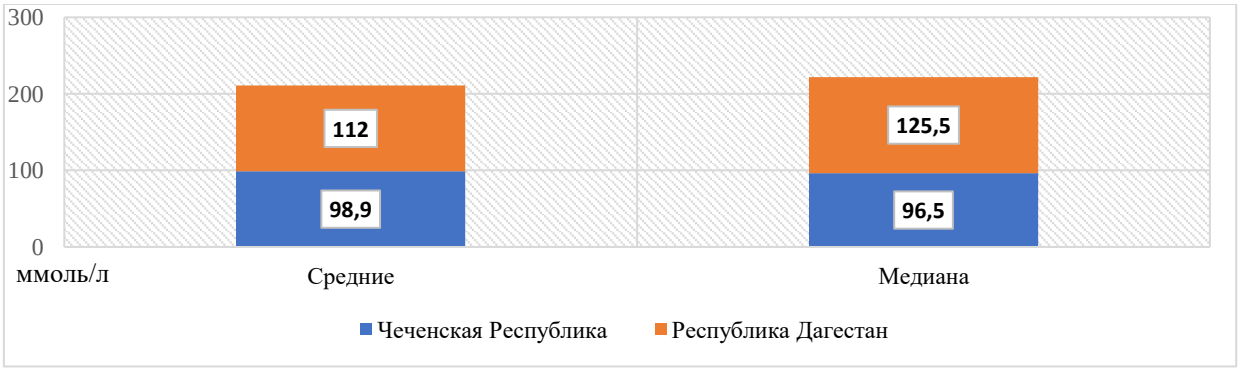
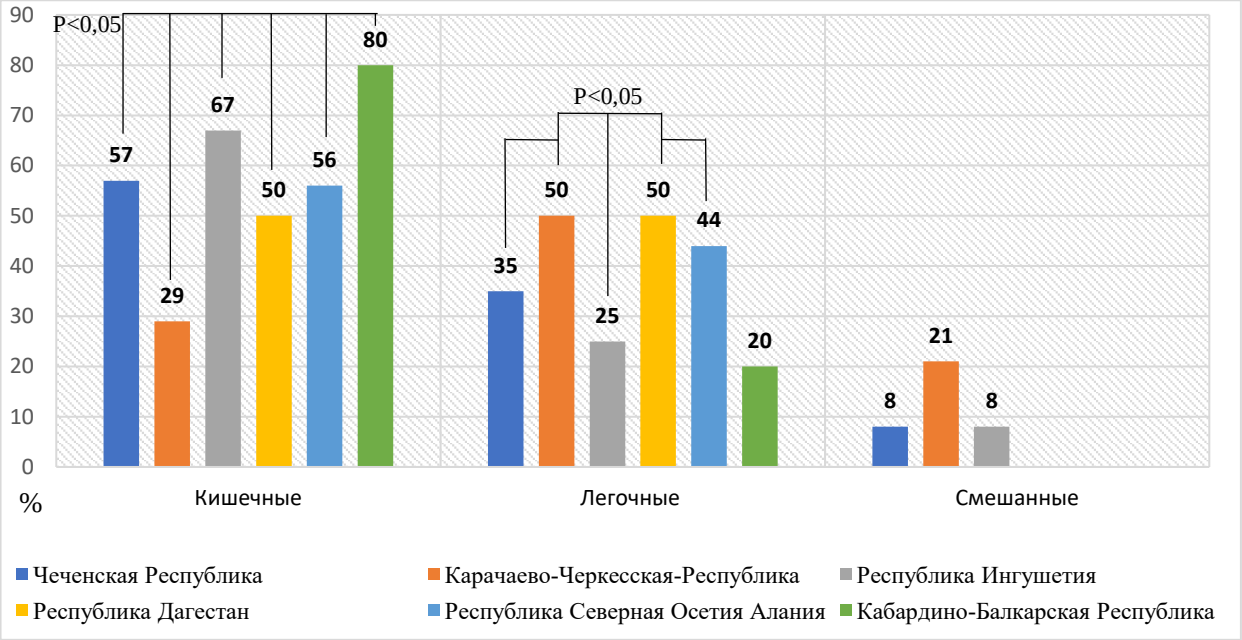


Рисунок 5 – Средние показатели и медиана потового теста у пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО, проведенного методом титрования (ммоль/л)

Показано, что наиболее низкие показатели потового теста, были у пациентов из ЧР. Тогда как наиболее высокие, у пациентов из РД. Средние показатели потового теста, проведенного методом титрования, составили 100,3±30,5 ммоль/л, медиана 110 ммоль/л.

Проведен анализ частоты возникновения первичных проявлений МВ у пациентов из СКФО (Рисунок 6).

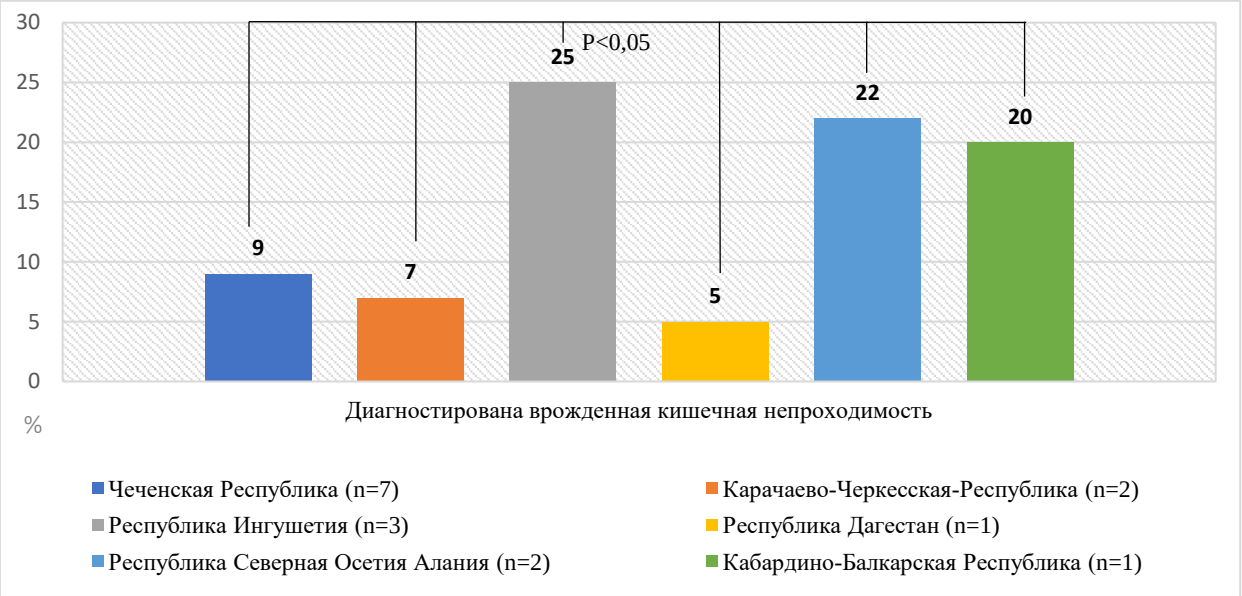


*p<0,05

Рисунок 6 – Характеристика и частота первичных клинических проявлений муковисцидоза у пациентов из различных субъектов СКФО

Достоверно показано, что кишечные проявления 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). При анализе всех первичных клинических проявлений МВ, кишечные встречались несколько чаще среди всех обследованных пациентов, составляя 52% от общей выборки.

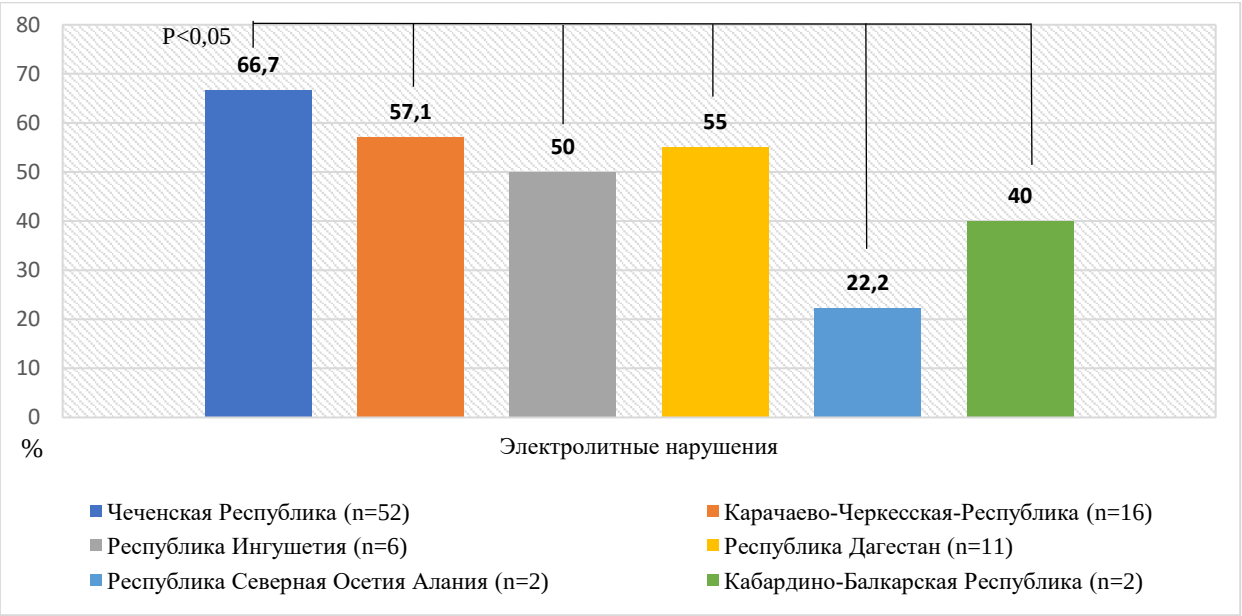
Определена частота мекониевого илеуса (Рисунок 7). Показано, что наибольшая частота развития мекониевого илеуса была у пациентов из РИ (p<0,01). Итого по 6-и республикам, мекониевый илеус диагностирован у 16-и пациентов, составляя 10,5% от общей выборки.



*p<0,05

Рисунок 7 – Частота врожденной кишечной непроходимости у пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО

Определена частота электролитных нарушений (Рисунок 8). Установлена высокая частота электролитных нарушений в 4-х республиках: значимо чаще в ЧР – 66,7% (p<0,01); КЧР – 57,1%; РД– 55%; РИ – 50%. Среди всех обследованных больных МВ, электролитные нарушения выявлены у 89-и пациентов, составляя 58,6% от общей выборки.



*p<0,05

Рисунок 8 – Частота электролитных нарушений у пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО

Определена частота развития поражения печени (Рисунок 9).

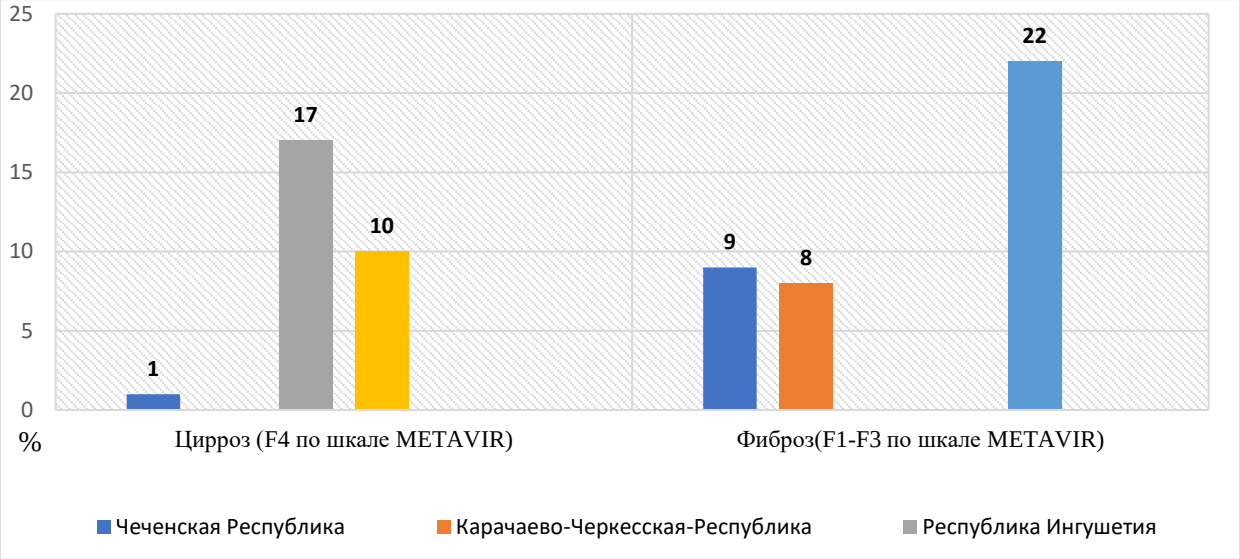


Рисунок 9 – Частота развития поражения печени у пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО

Показано, что наибольшая частота мелкоузлового билиарного цирроза печени была у пациентов из РИ ($p<0,05$). Итого по 6-и республикам, цирроз печени диагностирован у 5-и пациентов, составляя 3,3% от общей выборки.

Для оценки нутритивного статуса проведен анализ антропометрических показателей обследуемых пациентов (Таблица 7).

Таблица 7 – Антропометрические индексы пациентов с муковисцидозом, проживающих в различных субъектах СКФО

Показатели	Республика						P
	Чеченская[1] (n=78) Me[Q1;Q3]	Карачаево-Черкесская[2] (n=28) Me[Q1;Q3]	Ингушетия[3] (n=12) Me[Q1;Q3]	Дагестан[4] (n=20) Me[Q1;Q3]	Осетия-Алания[5] (n=9) Me[Q1;Q3]	Кабардино-Балкарская[6] (n=5) Me[Q1;Q3]	
Рост/ возраст (HAZ)	-0,675 [-1,6;0,23]	-1,39 [-1,98;0,66]	-1,77 [-2,8;-0,66]	-0,73 [-1,58; 0,12]	-0,94 [-1,9;0,15]	-1,55 [-3,28;0,39]	$p_{3,4}$ =0,032
ИМТ/ возраст (BAZ)	-0,55 [-1,48;0,34]	-0,92 [-2,04;0,24]	-1,76 [-3,04;-0,52]	0,12 [-0,67; 0,4]	-1,71 [-1,96;-1,34]	-0,66 [-0,84;0,78]	$p_{4,3}$= 0,010
Вес/ возраст (WAZ)	-0,74 [-1,6;0,27]	-1,03 [-2,21;-0,24]	-1,58 [-3,2;-0,66]	-0,02 [-0,8; 0,63]	-0,45 [-1,5;-0,13]	-1,38 [-1,43;-0,77]	$p_{4,3}$ <0,001
Примечание – Me – медиана значений; Q1-Q3 – интерквартильный размах; n – количество больных; % - процентное соотношение больных; p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены статистически значимые различия ($p<0,05$); статистическая обработка между группами 3 и 5 не проводилась в связи с недостаточным для статистики числом пациентов (небольшая выборка)							

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.

Проведен анализ антропометрических показателей обследованных пациентов, в зависимости от гендерной принадлежности (Таблица 8).

Таблица 8 – Антропометрические индексы пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО, в зависимости от гендерной принадлежности

Республика,n	Антропометрические индексы:						p
	вес/возраст (WAZ)		рост/возраст (HAZ)		ИМТ/возраст (BAZ)		
	мальчики[1] Me[Q1;Q3]	девочки[2] Me[Q1;Q3]	мальчики[3] Me[Q1;Q3]	девочки[4] Me[Q1;Q3]	мальчики[5] Me[Q1;Q3]	девочки[6] Me[Q1;Q3]	
ЧР (78)	-0,51 [-1,6;0,27]	-0,88 [-1,57;0,12]	-0,67 [-1,67;0,23]	-0,75 [-1,39;0,15]	-0,55 [-1,48; 0,34]	-0,79 [-1,86; 0,16]	$p_{5,6}$ =0,050
КЧР (n28)	-1,05 [-2,12;-0,44]	-1,02 [-2,27;-0,22]	-1,48 [-2,16;0,78]	-1,32 [-1,84;0,13]	-0,76 [-2,66;-0,46]	-1,02 [-1,78; 0,16]	$p_{1,2}$ =0,057 $p_{5,6}$ =0,047
РИ (12)	-1,76 [-3,76;-0,84]	-1,32 [-2,21; -0,43]	-1,77 [-3,32; -0,94]	-1,19 [-2,05;-0,33]	-1,76 [-2,96; -0,55]	-0,95 [-3,13; 1,23]	$P_{5,6}$=0,021
РД (20)	-0,47 [-0,96;0,1]	0,63 [-0,6;1,13]	-1,03 [-1,89;-0,52]	-0,42 [-1,07;0,26]	-0,12 [-0,4;0,32]	-0,57 [-0,98;0,48]	$p_{1,2}$ <0,001 $p_{3,4}$ <0,001
РСОА (9)	-	-	-0,27 [-1,9;-0,15]	-1,35 [-2,06;-0,32]	-1,6 [-1,85; -1,09]	-1,83 [-2,12; -1,6]	$p_{3,4}$ <0,001 $p_{5,6}$ =0,069
КБР (5)	-	-	-	-	-	-	

Примечание – Me – медиана значений; Q1-Q3 – интерквартильный размах; n – количество больных; % - процентное соотношение больных; p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены статистически значимые различия (p< 0,05); «-» при делении на гендерную структуру, невозможно провести сравнение, ввиду небольшого числа пациентов

При сравнении антропометрических показателей в зависимости от гендерного признака у пациентов с МВ из различных субъектов СКФО отмечено, что в ЧР BAZ был статистически значимо ниже (p=0,050) у мальчиков. В РД статистически значимо (p <0,001) выше медианы параметры WAZ со значениями 0,63 [-0,6;1,13] у девочек и -0,47 [-0,96;0,1] у мальчиков и HAZ со значениями -0,42 [-1,07;0,26] у девочек и -1,03 [-1,89;-0,52] у мальчиков. В РСОА, КРЧ не выявлено гендерных различий в антропометрических показателях.

При оценке состояния питания всех обследованных 152 пациентов с МВ из различных субъектов СКФО, у большинства (49%) из них установлен нормальный пищевой статус (Таблица 9).

Таблица 9 – 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 РСОА адекватные показатели ПС отмечались лишь у 11% у больных МВ, тогда как недостаточность питания у детей в данной республике была зарегистрирована в 89%. Избыточная масса тела/ожирение во всех исследуемых группах встречались статистически значимо реже (p<0,001), чем недостаточность питания.

Проанализирована структура недостаточности питания у наблюдаемых пациентов (Рисунок 10). Показано, что наибольший процент пациентов с тяжелой нутритивной недостаточностью установлен в КЧР и РИ, который составил 42 и 50% соответственно. Умеренная НП в 100% случаев

диагностирована у детей, проживающих в КБР, у 4 детей (33%) – в РИ, у 30 (38%) в - ЧР. Легкая НП отмечена у всех пациентов, проживающих в РД. Большое число пациентов с лёгкой НП также зарегистрировано в ЧР, КЧР и РСОА, которое составляло 52, 42 и 75% соответственно.

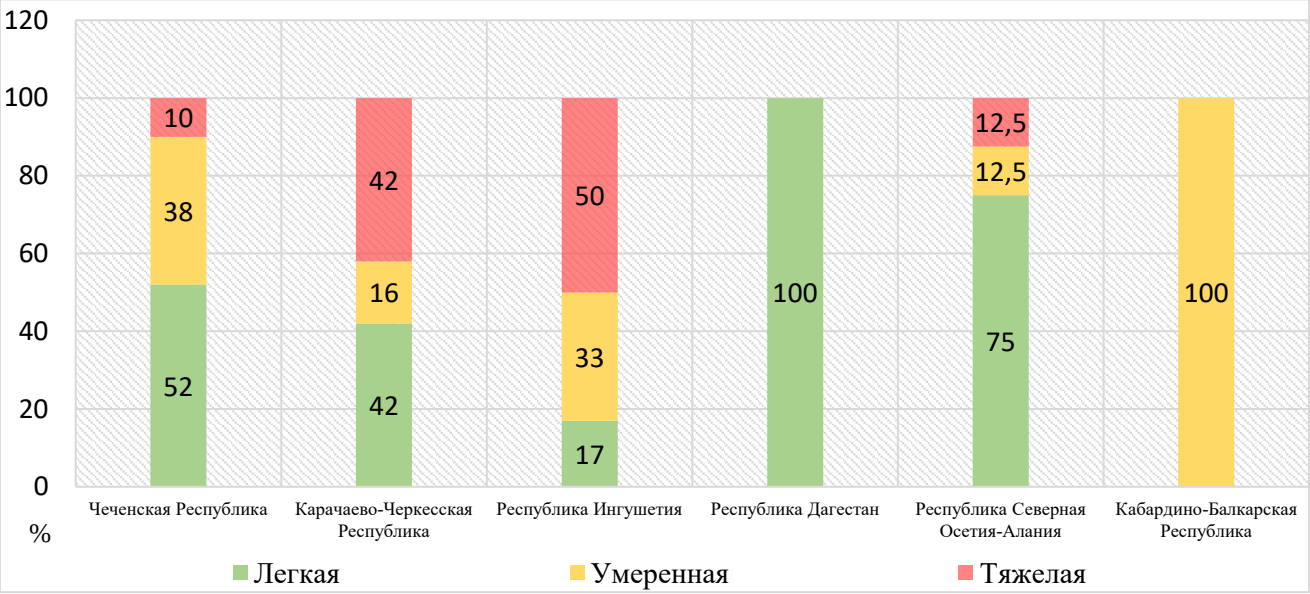


Рисунок 10 – Структура недостаточности питания (%) у пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО

Проведен анализ ключевых показателей спирометрии у пациентов с МВ из различных субъектов СКФО (Рисунок 11).

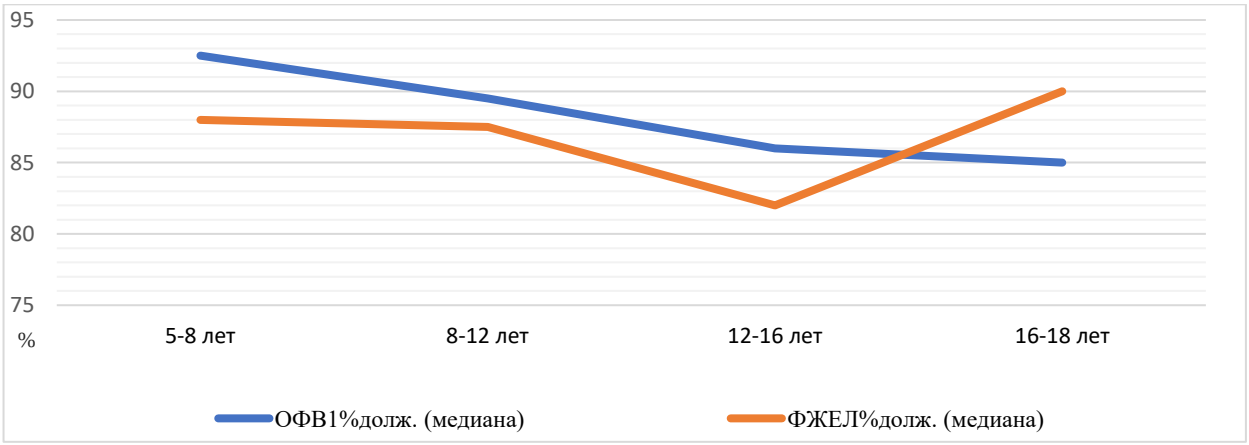


Рисунок 11 – Показатели спирометрии у пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО, в зависимости от возраста пациентов

Средние показатели ОФВ1 и ФЖЕЛ среди всех обследованных пациентов из различных субъектов СКФО составили 89,8±22,5 %долж.

и 86±20,1 %долж., соответственно. Медианы 90[76;104] %долж. и 87[73;98] %долж., соответственно.

Согласно анализу изменения ОФВ1%долж и ФЖЕЛ%долж в зависимости от возраста обследованных пациентов установлено, что исходно показатели спирометрии у данной категории пациентов были в пределах нормальных значений, отмечается некоторое снижение ключевых показателей спирометрии к 12-16 годам, оставаясь к пределах нормальных значений, и последующее повышение только показателя ФЖЕЛ%долж к 16-18 годам.

При микробиологическом исследовании образцов мокроты пациентов из различных субъектов СКФО было выделено 43 микроорганизма, наиболее значимые представлены на Рисунке 12.

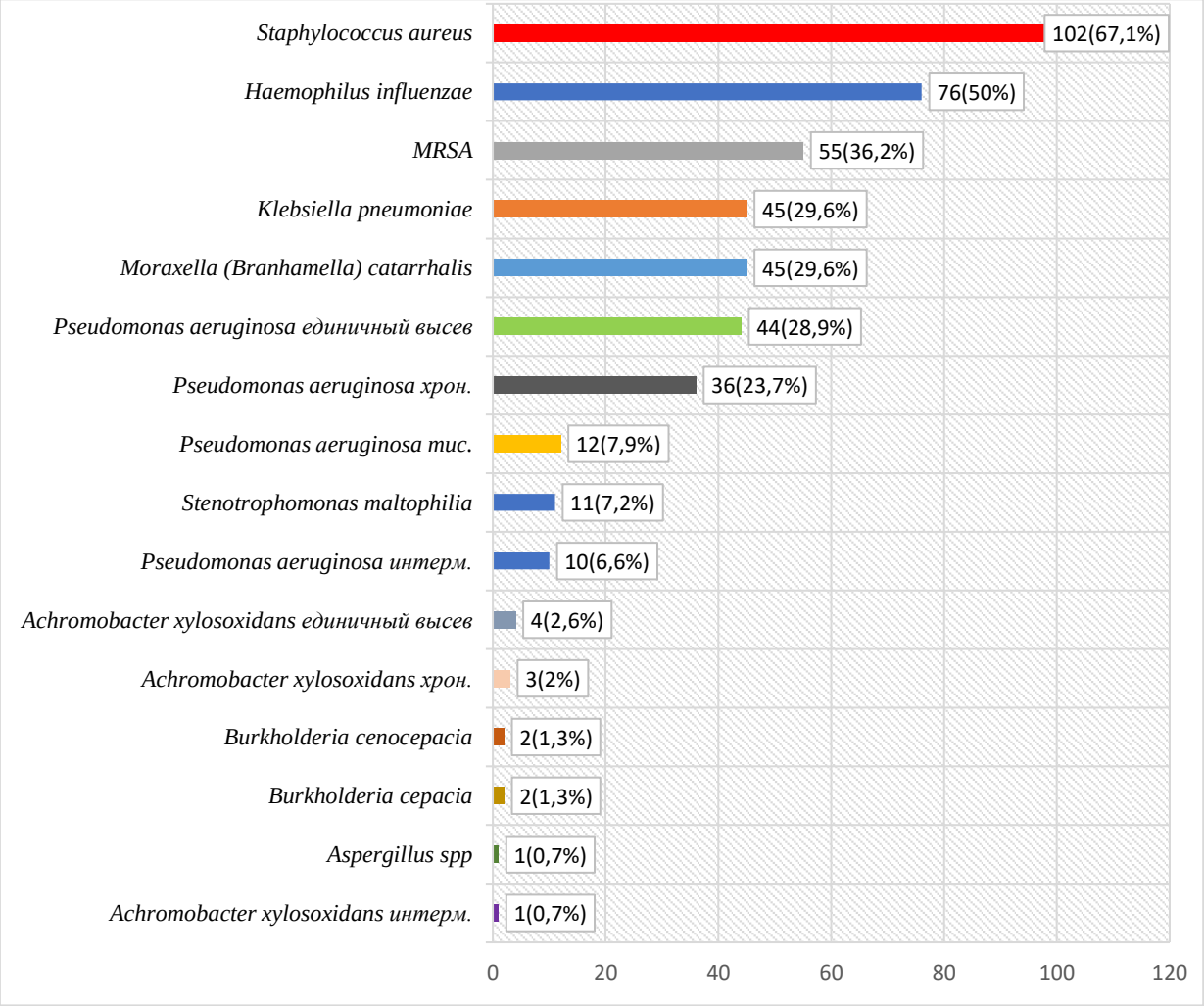


Рисунок 12 – Микробиота дыхательных путей пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО (доля больных с наиболее значимыми микроорганизмами)

В Таблице 10 представлен полный спектр выделенных микроорганизмов.

Таблица 10 – Микробиота дыхательных путей пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО

№	Микроорганизм	Пациенты, n(%)	№	Микроорганизм	Пациенты, n(%)
1	*Staphylococcus aureus*	102(67,1)	25	*Achromobacter xylosoxidans хрон.*	3(2)
2	*Haemophilus influenzae*	76(50)	26	*Achromobacter insolitus*	3(2)
3	*MRSA*	55(36,2)	27	*Neisseria meningitidis*	2(1,3)
4	*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*	45(29,6)	28	*Acinetobacter nosocomialis*	2(1,3)
5	*Klebsiella pneumoniae*	45(29,6)	29	*Acinetobacter junii*	2(1,3)
6	*Pseudomonas aeruginosa единичный высев*	44(28,9)	30	*Sphingomonas paucimobilis*	2(1,3)
7	*Pseudomonas aeruginosa хрон.*	36(23,7)	31	*Acinetobacter genomospecies*	2(1,3)
8	*Escherichia coli*	24(15,8)	32	*Burkholderia cepacia*	2(1,3)
9	*Streptococcus pneumoniae*	23(15,1)	33	*Burkholderia cenocepacia*	2(1,3)
10	*Acinetobacter baumannii*	21(13,8)	34	*proteus hauseri*	1(0,7)
11	*Enterobacter cloacae*	12(7,9)	45	*Klebsiella variicola*	1(0,7)
12	*Streptococcus pyogenes*	12(7,9)	36	*Pseudomonas mendocina*	1(0,7)
13	*Pseudomonas aeruginosa muc.*	12(7,9)	37	*Acinetobacter lwoffii*	1(0,7)
14	*Stenotrophomonas maltophilia*	11(7,2)	38	*Enterobacter aerogenes*	1(0,7)
15	*Pseudomonas aeruginosa интерм.*	10(6,6)	39	*Pseudomonas monteilii (Ps. putida group)*	1(0,7)
16	*Acinetobacter pittii*	8(5,3)	40	*Burkholderia gladioli*	1(0,7)
17	*Serratia marcescens*	7(4,6)	41	*Acinetobactor radioresistens*	1(0,7)
18	*Proteus mirabilis*	7(4,6)	42	*Elizabethkingia meningoseptica*	1(0,7)
19	*Chryseobacterium indologenes*	5(3,3)	43	*Raoultella (Klebsiella) ornithinolytica*	1(0,7)
20	*Chryseobacterium gleum*	5(3,3)	44	*Sphingomonas parapaucimobilis*	1(0,7)
21	*Enterobacter asburiae*	5(3,3)	45	*enterococcus faecalis*	1(0,7)
22	*Klebsiella oxytoca*	5(3,3)	46	*Aspergillus spp*	1(0,7)
23	*Morganella morganii*	4(2,6)	47	*Staphylococcus hominis*	1(0,7)
24	*Achromobacter xylosoxidans единичный высев*	4(2,6)	48	*Achromobacter xylosoxidans интерм.*	1(0,7)

Таким образом, установлена частота инфицирования дыхательных путей пациентов с МВ из различных субъектов СКФО различными микроорганизмами: *S. aureus* и *P.aeruginosa* – 67,1%, *H. influenzae* – 50%, *MRSA* – 36,2%, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* и *K. pneumoniae* – 29,6%, *E. coli* – 15,8%, *S. pneumoniae* – 15,1%, *S. Maltophilia* – 7,2%, *Achromobacter spp.* – 5,3%, *B.cepacia complex* – 2,6%.

В Таблице 11 показан средний возраст первичного высева этиологически значимых патогенных микроорганизмов. Пациенты были разделены согласно возрастной группе: 1– дети младше 12 месяцев; 2 – в возрасте 1-3 лет; 3 - в возрасте 3-7 лет; 4 - в возрасте 7-17 лет.

Таблица 11 – Средний возраст первичного высева этиологически значимой флоры у пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО, годы (M ±SD, min-max)

Микроорганизм	Республика					
	Чеченская	Карачаево-Черкесская	Ингушетия	Дагестан	Северная Осетия-Алания	Кабардино-Балкарская
P. aeruginosa	2±3.4 (0.2;14)	2.3±2.7 (0.3;8.6)	4.3±2,7 (0.2;7)	3.9±4,1 (0.5;12)	6,5±6,3 (0.5;17)	2,5±2,1 (1;4)
A. xylosoxidans	7±3,1 (2.6;10)	-	7*	-	9*	-
MRSA	2.8±3.3 (0.1;14)	2,9±4,9 (0.3;11.7)	0.8±0,7 (0.2;1,7)	5.5±6.6 (0.3;15)	11,6±4,5 (7;16)	-
Burkholderia cepacia	2.6±0.9 (2;3.3)	-	-	-	-	-
Burkholderia cenocepacia	1.3*	9.2*	-	-	-	-
Примечание – * – обработка не проводилась в связи с маленькой выборкой (указан возраст первичного выделения микроорганизма).						

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

Проведён анализ взаимосвязи наиболее частых патогенных вариантов гена *CFTR* с высевом *P. aeruginosa* и *A. xylosoxidans* в МДП обследованных пациентов (Таблица 12).

Таблица 12 – Корреляция наиболее частых патогенных вариантов гена *CFTR* с патогенными микроорганизмами *P. aeruginosa и A. Xylosoxidans*, у пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО

№	Патогенный вариант/микроорганизм	Республика	p
1	*c.1545_1546del, p.Y515*/P. aeruginosa*	Чеченская	0,562
2	*c.1545_1546del,p.Y515*/A. xylosoxidans*	Чеченская	1
3	*c.274G>A,p.E92K*/P. aeruginosa*	Чеченская	0,674
4	*c.274G>A,p.E92K*/A. xylosoxidans*	Чеченская	0,544
5	*c.3846G>A,p.W1282*/P. aeruginosa*	Карачаево-Черкесская	1
6	*c.1545_1546del,p.Y515*/P. aeruginosa*	Ингушетия	*
7	*c.3846G>A,p.W1282*/P. aeruginosa*	Северная Осетия-Алания	1
8	*c.3846G>A,p.W1282*/A. xylosoxidans*	Северная Осетия-Алания	1
9	*c.1521_1523del,p.F508del*/P.aeruginosa*	Кабардино-Балкарская	**
	c.3846G>A,p.W1282/P.aeruginosa*	Кабардино-Балкарская	**
Примечание – * – вычисление невозможно, так как в переменной отсутствует вариация; ** – мало данных для анализа; p – достоверность различий между соответствующими группами.			

Установлено, что выделение патогенных микроорганизмов у больных МВ из различных субъектов СКФО не зависит от патогенных вариантов гена *CFTR*.

На Рисунке 13 показана частота различных осложнений верхних и нижних дыхательных путей.

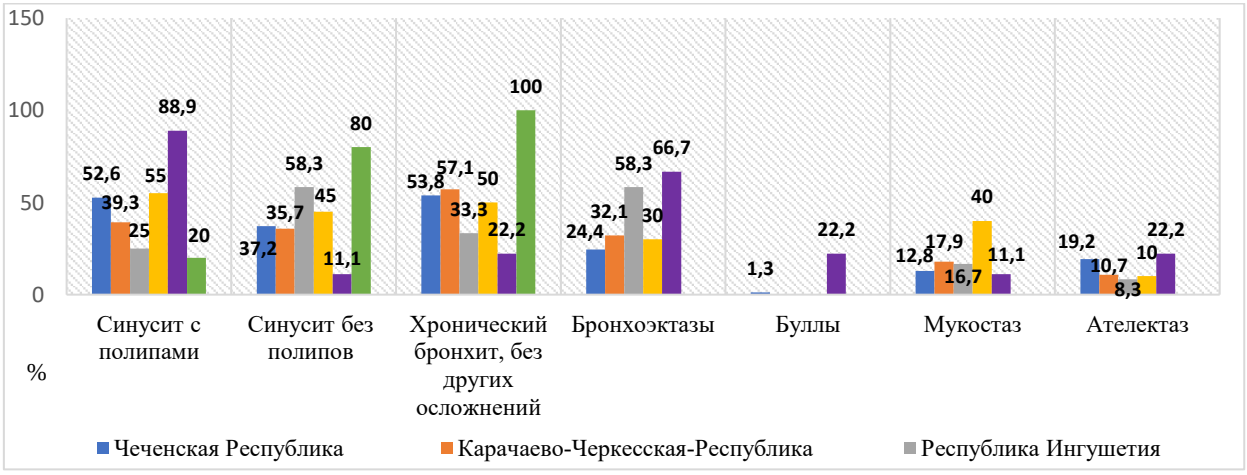


Рисунок 13 – Частота осложнений верхних и нижних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО

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%.

При обследовании 152 пациентов с МВ из различных субъектов СКФО, проведен анализ коморбидных состояний моногенной и мультифакториальной природы. Наиболее частые представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Наиболее частые коморбидные состояния у пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО

№	Коморбидное заболевание	Медицинский профиль	Пациенты	
			n	%
1	Гипертрофия аденоидов — (из них I степени — 10; II степени — 35; III степени — 15)	Оториноларингология	60	39,5
	Хронический гастрит (из них не ассоциированный с H. pylori — 41, ассоциированный — 9 пациентов)	Гастроэнтерология	50	32,9
	Лактазная недостаточность	Гастроэнтерология	45	29,6
3	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Гастроэнтерология	35	23
1	Гиперчувствительность организма (из них пищевая — 15, лекарственная — 12, сенсибилизация к домашней пыли — 2)	Аллергология	29	19

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: хромосомный микроделеционный синдром и β-талассемия –по 1 (0,7%) пациенту (Таблица 14). Учитывая выявленные у пациента из КЧР (№1) лицевые дизморфии (вторичная микроцефалия, лоб, сдавленный в височных областях, монголоидный разрез глаз, эпикант,

микростомия, вздёрнутая верхняя губа, готическое нёбо, уплощённое лицо, арочные брови, тонкие, конические пальцы кистей), тетрада Фалло, проведён поиск делеций и дупликаций в хромосомной области 22q11.2 методом MLPA. Выявлена делеция *?_g.19241598-g.21349191_?* в гетерозиготном состоянии в хромосомной области 22q11.2. Учитывая лицевые дизморфии, врождённый порок развития сердца и результаты цитогенетического исследования, у пациента диагностирована хромосомная аномалия: микроделеция длинного плеча хромосомы 22 (22q11.2). В связи с неполной клинической картиной и отсутствием иммунодефицита, установлен велокардиофациальный синдром (OMIM #602054).

Таблица 14 – Коморбидные заболевания у пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО

№	Республика	Заболевание	Результат МГИ
1	Карачаево-Черкесская	Велокардиофациальный синдром	*?_g.19241598-g.21349191_?*
2	Дагестан	β-талассемия	*c.315+1G>A*
Примечание – МГИ – молекулярно-генетическое исследование;			

При молекулярно-генетическом исследовании пациента из РД, в гене *HBB* обнаружен патогенный вариант *c.315+1G>A* (rs33945777) в гетерозиготном состоянии, описанный у пациентов с бета-таласемией (OMIM #603902).

Обращает на себя внимание коморбидные состояния неврологического и гастроэнтерологического профилей (Рисунок 14 и 15). Наиболее частым неврологическим заболеванием у обследованных пациентов были задержка психомоторного развития и последствия перинатального поражения центральной нервной системы, составляя по 7,9% от общей выборки соответственно. Тогда как наиболее частым коморбидным состоянием в гастроэнтерологическом профиле является хронический гастрит, составляя 32,9%.

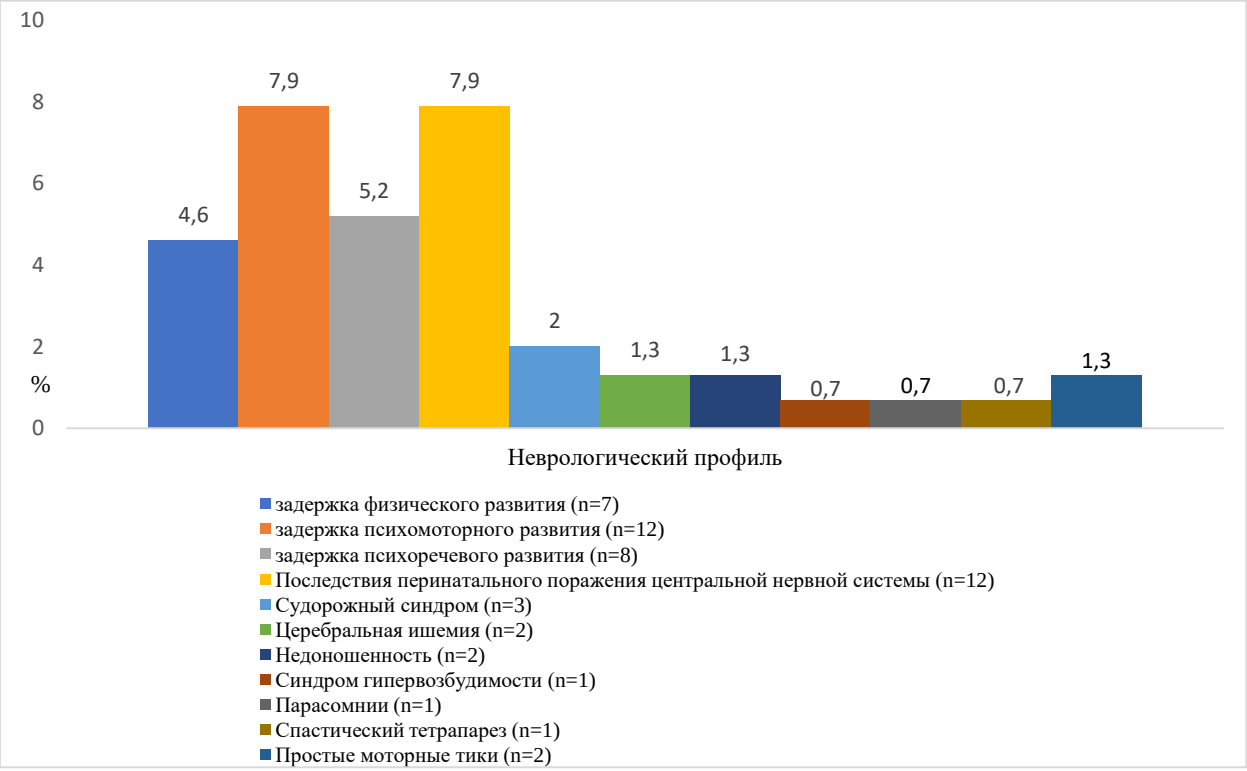


Рисунок 14 – Частота (%) коморбидных состояний неврологического профиля, у пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО

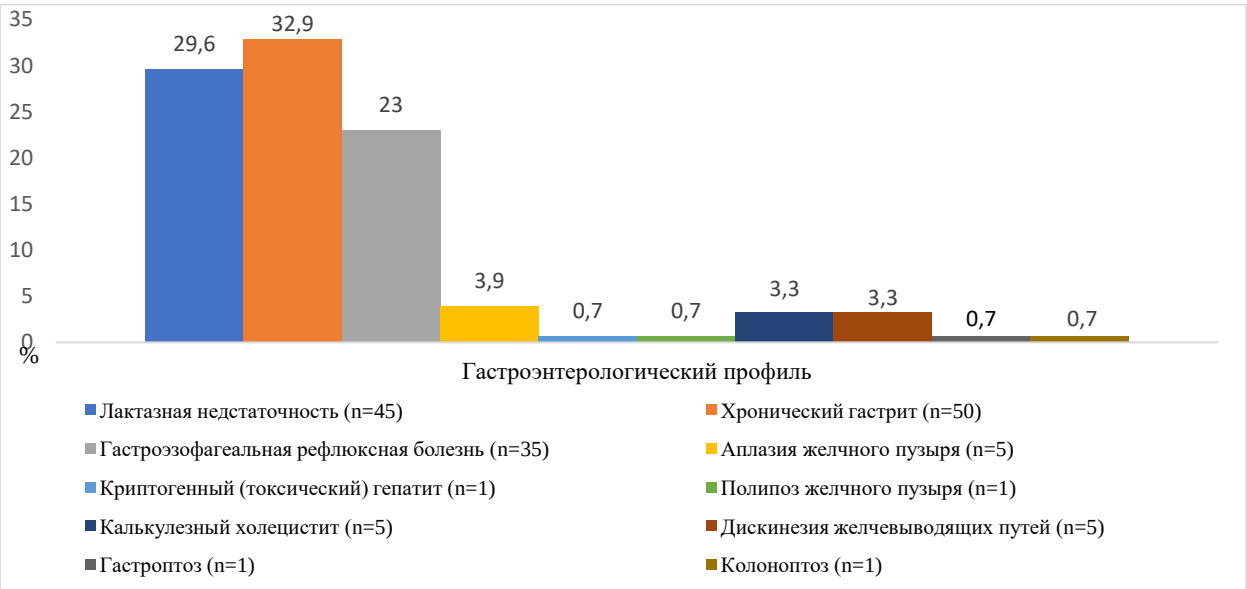


Рисунок 15 – Частота (%) коморбидных состояний гастроэнтерологического профиля, у пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО

В нашем работе также описаны редко встречающиеся коморбидные состояния различного медицинского профиля:

1. гематология: гемолитический криз (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) – 1 пациент (0,7%). **2. гинекология:** дисфункция

яичников – 1 пациент (0,7%). **3. ревматология:** реактивная артропатия – 1 пациент (0,7%). **4. ортопедия:** вальгусная установка голеней и плосковальгусные стопы – 1 пациент (0,7%). **5. оториноларингология:** хронический тонзиллит – 10 пациентов (6,6%). **6. аллергология:** атопический конъюнктивит – 4 пациента (2,6%); поллиноз – 1 пациент (0,7%). **7. дерматология:** атопический дерматит – 10 пациентов (6,6%); инфантильная (младенческая) гемангиома – 5 пациентов (3,3%); себорейный дерматит – 2 пациента (1,3%); пелёночный дерматит – 2 пациента (1,3%); меланоцитарный невус, беспигментный невус, вульгарные бородавки, папилломатоз, акне вульгарис, ониходистрофия неуточнённая – по 1 пациенту (0,7%). **8. нефрология:** наследственная нефропатия, рецидивирующая гематурия, острый пиелонефрит, интерстициальный нефрит на фоне внутриутробной инфекции, энурез, ннейрогенный гиперрефлекторный мочевой пузырь – по 1 пациенту (0,7%). **9. стоматология:** хронический фиброзный пульпит, периапикальный абсцесс – по 1 пациенту (0,7%). **10. общая хирургия:** паховая грыжа, пупочная грыжа, предбрюшинная липома, свищ желудка – по 1 пациенту (0,7%). **11. эндокринология:** нарушение толерантности к глюкозе, нарушение минерального обмена и костеобразования, задержка роста – по 4 пациента (2,6%); диффузный нетоксический зоб – 3 пациента (2%), субклинический гипотиреоз, экзогенно-конституциональное ожирение – по 1 пациенту (0,7%). **12. офтальмология:** дисфункция мейбомиевых желез, ретинопатия недоношенных, акриоцистит новорождённого, гиперметропатия, ангиопатия сетчатки, астигматизм, лекарственная катаракта – по 1 пациенту (0,7%). **13. кардиология:** вторичная лёгочная гипертензия – 3 пациента (2%); врождённый порок сердца (тетрада Фалло), формирующееся лёгочное сердце, межпредсердное сообщение, нарушение проводимости сердца (парциальный феномен предвозбуждения желудочков) – по 1 пациенту (0,7%). **14. онкология:** альвеолярная рабдомиосаркома – 1 пациент (0,7%).

Проведен анализ клинико-генетических параллелей у сибсов с МВ из различных субъектов СКФО (Таблица 15).

Таблица 15 – Клинико-генетические параллели у сибсов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО

Пары сибсов	Генотип	ЭН	ФЭ	МИ	ФП	МДП	ОФВ1 %Долж.
Сибсы	*c.1545_1546del, p.Tyr515*/ c.1545_1546del, p.Tyr515**	да;да	<50;<50	нет;нет	F0;F0	-/-	N/N
Сибсы	*c.1545_1546del, p.Tyr515*/ c.1545_1546del, p.Tyr515**	да;да	50;<50	нет;да	F0;F1	-/*P.aeruginosa*	-/-
Сибсы	*c.1545_1546del, p.Tyr515*/ c.274G>A, p.Glu92Lys*	да;да	>200; >200	нет;нет	F0;F0	*P.aeruginosa/ P.aeruginosa*	N/52
Сибсы	*c.1545_1546del, p.Tyr515*/ c.274G>A, p.Glu92Lys*	нет;нет	<50;<50	нет;нет	F0;F0	-/*P.aeruginosa*	54/N
Сибсы	*c.1545_1546del, p.Tyr515*/ c.274G>A, p.Glu92Lys*	да;да	>200; >200	нет;нет	F0;F0	-/*P.aeruginosa*	-/-
Сибсы	*c.1545_1546del, p.Tyr515*/ c.1545_1546del, p.Tyr515**	нет;нет	<50;<50	нет;да	F0;F0	*P.aeruginosa*/-	N/-
Сибсы	*c.1545_1546del, p.Tyr515*/ c.1545_1546del, p.Tyr515**	да;нет	<50;<50	нет;нет	F0;F1	*P.aeruginosa*/-	N/-
Сибсы	*c.1399C>T;1521_1523del, p.Leu467Phe;Phe508del/ c.3476C>T, p.Ser1159Phe*	да;нет	>200; >200	нет;нет	F0;F0	-/-	N/-
Сибсы	*c.1545_1546del, p.Tyr515*/ c.1545_1546del, p.Tyr515**	да;нет	<50;<50	да;нет	F4;F0	-/*P.aeruginosa*	N/N
Сибсы	*c.1521_1523del, p.Phe508del/ c.2998delA, p.Ile1000Leufs*2*	да;нет	<50;<50	да;нет	F0;F0	-/*P.aeruginosa*	-/N

Примечание – ЭН – электролитные нарушения; ФЭ – фекальная эластаза; МИ – мекониевый илеус; ФП – фиброэластометрия печени печени ; МДП – микробиота дыхательных путей; ОФВ1 – объём форсированного выдоха за первую секунду

В ходе исследования было установлено, что в 70% случаев у сибсов был различный состав МДП, 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. Таким образом, установлена широкая вариабельность фенотипа, с одинаково прогностическим поражением поджелудочной железы.

Таким образом, среди всех обследованных республик Северного Кавказа, в КЧР отмечена наибольшая частота МВ, наименьшая – в КБР и РД. При анализе первичных клинических проявлений МВ среди всех республик, кишечные встречались несколько чаще (52%). Наибольшая частота мекониевого илеуса была у пациентов из РИ ($p<0,01$), по всей выборки пациентов мекониевый илеус диагностирован у 16 (10,5%) пациентов. Электролитные нарушения

выявлены у 89 (58,6%) пациентов, значимо чаще в ЧР – 66,7% ($p<0,01$). Наибольшая частота мелкоузлового билиарного цирроза печени была у пациентов из РИ ($p<0,05$), по всей выборки пациентов цирроз печени диагностирован 5 (3,3%) пациентов. Установлены значимые нарушения нутритивного статуса у пациентов из РИ (50%) и РСОА (89%). При микробиологическом исследовании образцов мокроты пациентов было выделено 43 микроорганизма, наиболее частыми являются: *S. aureus* и *P.aeruginosa* – 67,1%, *H. influenzae* – 50%, *MRSA* – 36,2%. Установлено, что в РСОА наибольшая частота развития полипозного риносинусита (88,9%), бронхоэктазов (66,7%), булл (22,2%) и ателектаз (22,2%). Наиболее частыми коморбидными состояниями у обследованных пациентов были заболевания мультифакторной природы: гипертрофия аденоидов (39,5%) и хронический гастрит (33,3%), при этом выявлено только 2 коморбидных состояния моногенной природы: хромосомный микроделеционный синдром и β-талассемия. Сибсам из различных субъектов СКФО характерна широкая фенотипическая вариабельность, в 70% различный состав микробиоты дыхательных путей, при схожей степени тяжести панкреатической недостаточности.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ГЕНОТИПА И ФЕНОТИПА БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ СУБЪЕКТОВ СЕВЕРО-КАВКАЗСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

Комплексное обследование пациента с МВ основывается не только на изучении фенотипа, но и на определении биаллельных вариантов гена *CFTR*. Эта информация необходима не только для понимания предстоящего прогноза заболевания, но и для решения вопроса о возможности применения патогенетической терапии. В связи с чем, изучение генотипа у пациентов с МВ является одной из первых медицинских задач. В настоящее время представляют проблему вопросы медико-генетического консультирования семьи с орфанным заболеванием, в частности с МВ, в конкретном субъекте РФ или определенной популяционной группе, преимплантационный скрининг, помощь в рождении здорового ребенка. Точная информация по генотипу пациентов в субъекте РФ важна также с экономической точки зрения для планирования бюджета и расходов на тергетные препараты в регионе.

Раздел написан в соответствии с материалами, опубликованными в собственных статьях:

Симонов М.В., Горинова Ю.В., Симонова О.И., Пушков А.А., Жанин И.С., Алексеева А.Ю., и др. Гено-фенотипические особенности муковисцидоза у российских детей из Чеченской и Карачаево-Черкесской Республик. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(3):389-406 [51].

Симонов М.В., Симонова О.И., Лазарева А.В., Горинова Ю.В., Пушков А.А., Савостьянов К.В., и др. Микробиота дыхательных путей больных муковисцидозом детей из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа. Российский педиатрический журнал. 2025;28(1):13-22 [52].

Соколов И., Симонов М.В., Симонова О.И., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Скворцова В.А., и др. Особенности нутритивного статуса детей с

муковисцидозом различных этнических групп Северного Кавказа. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024;103(3):79-87 [59].

4.1. Чеченская Республика

В ЧР обследовано 78 пациентов с МВ. В Таблице 16 представлены основные сведения о пациентах.

Таблица 16 – Общая характеристика пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики

Годы Me[Q1;Q3]	Пациенты, n	Сибсы (пары) n	Девочки, n (%)	Мальчики, n (%)	Частота в субъекте
0,67[0,41;1,7]	78	7	45(57,7)	33(42,3)	1:20 181

4.1.1. Спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR* у детей с муковисцидозом из Чеченской Республики

В ходе ретроспективного анализа молекулярно-генетических исследований (n=60) и проспективного проведения молекулярно-генетического исследования (n=18) с помощью технологии высокопроизводительного секвенирования (NGS) у пациентов с МВ из ЧР, были выявлены наиболее частые варианты гена *CFTR* и установлен спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR* (Таблица 17). Все выявленные генетические варианты в проспективной части исследования были валидированы с помощью секвенирования по Сэнгеру.

Согласно результатам молекулярно-генетического исследования, в ЧР наиболее частыми патогенными вариантами являются с.*1545_1546del, p.Tyr515** и *c.274G>A, p.Glu92Lys*, составляя 92,3% мутантных аллелей.

Идентифицировано 11 патогенных вариантов гена *CFTR*. Из 78 пациентов – 46 (59%) являлись гомозиготами по *c.1545_1546del, p.Tyr515**, 28(35,8%) – компаунд гетерозиготы. 74(94,9%) больных имели вариант *c.1545_1546del, p.Tyr515** хотя бы на одном аллеле. Трое пациентов (3,8%) являлись гомозиготами по *c.274G>A, p.Glu92Lys*, 18(23%) – были компаунд

гетерозиготы. Мутантный аллель *c.1521_1523del, p.Phe508del*, который встречается у 51,4% больных МВ в РФ, не обнаружен ни у одного пациента в ЧР [2].

Таблица 17 – Спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR* у детей с муковисцидозом из Чеченской республики

№	Традиционное название	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Гетерозиготные/ гомозиготные пациенты, n	Число аллелей, абс.(%)
1	*1677delTA*	*c.1545_1546del*	*p.Tyr515**	28/46	120(76,9)
2	*E92K*	*c.274G>A*	*p.Glu92Lys*	18/3	24(15,4)
3	*A96E*	*c.287C>A*	*p.Ala96Glu*	4/0	4(2,6)
4	*W1282X*	*c.3846G>A*	*p.Trp1282**	1/0	1(0,6)
5	*R334W*	*c.1000C>T*	*p.Arg334Trp*	1/0	1(0,6)
6	*R117C*	*c.349C>T*	*p.Arg117Cys*	1/0	1(0,6)
7	*R1066C*	*c.3196C>T*	*p.Arg1066Cys*	1/0	1(0,6)
8	*D110H*	*c.328G>C*	*p.Asp110His*	1/0	1(0,6)
9	-	*c.433del*	*p.Leu145Phefs*8*	1/0	1(0,6)
10	-	*c.3927_3938del*	*p.W1310_Q1313del*	1/0	1(0,6)
11	*S466X;R1070Q*	*[c.1397C>G;3209G>A]*	*[p.Ser466*;Arg1070Gln]*	1/0	1(0,6)
Примечание – *c.433del* и [*c.1397C>G;3209G>A]* впервые выявленные патогенные варианты у данной группы пациентов					

В нашем исследовании, впервые описан вариант *c.433del, p.Leu145Phefs*8* у пациента из ЧР. Вариант описан в базе данных ClinVar как патогенный вариант гена *CFTR*, но не описан ранее в отечественных и зарубежных литературных источниках. Учитывая выявленную у пациента с данным вариантом тяжелую степень панкреатической недостаточности (фекальная эластаза 1 <50 мкг Э/г кала), данный мутантный аллель обуславливает «тяжелый» фенотип. Выявленный патогенный вариант [*c.1397C>G;3209G>A, p.Ser466*;Arg1070Gln]*, также впервые описан у пациента с МВ из ЧР и обуславливает «тяжелый» фенотип.

Выявленные мажорные варианты гена *CFTR* с.*1545_1546del, p.Tyr515** (76,9%) и *c.274G>A, p.Glu92Lys* (15,4%) у пациентов с МВ из ЧР составляют 92,3% мутантных аллелей. Что позволяет определить молекулярно-генетическую причину с вероятностью 92,3% (Рисунок 115).

Как видно из таблицы 18, имеются некоторые гендерные различия в генотипах у наблюдаемых пациентов.

Таблица 18 – Распределение генотипа по гендерной структуре

Генотип	Число детей, n(%)	Девочки, n(%)	Мальчики, n(%)
c.1545_1546del, p.Tyr515/ c.1545_1546del, p.Tyr515**	46(59)	27(58,7)	19(41,2)
c.1545_1546del, p.Tyr515/ c.274G>A, p.Glu92Lys*	18(23)	8(44,4)	10(55,6)
c.274G>A, p.Glu92Lys/ c.274G>A, p.Glu92Lys	3(3,8)	3(100)	0
c.1545_1546del, p.Tyr515/* другой патогенный вариант*	10(12,8)	6(60)	4(40)
Примечание – * - *c.287C>A, c.3846G>A, c.1000C>T, c.349C>T, c.3196C>T, c.328G>C, c.433del, c.3927_3938del*			

Патогенные варианты *c.1545_1546del, p.Tyr515** и *c.274G>A, p.Glu92Lys* в гомозиготном состоянии преобладают у девочек – 58,7% и 100% соответственно. Генотип *c.1545_1546del, p.Tyr515*/c.274G>A, p.Glu92Lys* – у мальчиков (55,6%).

В ЧР выявлено 11 патогенных вариантов гена *CFTR* – 4 имеют «тяжелый» фенотип, 7 «мягкий» фенотип. Определена доля пациентов, согласно прогнозируемому фенотипу (Рисунок 16).

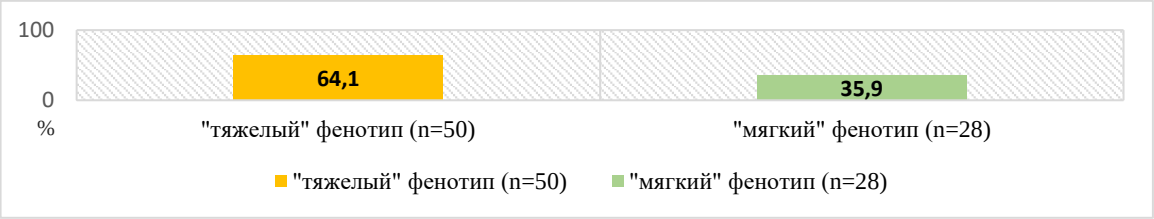


Рисунок 16 – Доля «мягких» и «тяжёлых» фенотипов у наблюдаемых пациентов с муковисцидозом из Чеченской республики

Установлено, что в ЧР преобладают пациенты с «тяжелым» фенотипом, составляя 64,1%.

Проведен анализ связи гендерной структуры и наиболее частых патогенных вариантов гена *CFTR* (Таблица 19).

Таблица 19 – Гендерные различия наиболее частых патогенных вариантов гена *CFTR* в группе пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики

Вариант (хотя бы на одном аллеле)	Девочки n(%)	Мальчики n(%)	p
*c.1545_1546del, p.Tyr515**	42(93,3)	33(100)	< 0,00001
c.274G>A, p.Glu92Lys	11(24,4)	10(30,3)	
Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05)			

Среди девочек и мальчиков, больных МВ из ЧР, преобладает вариант *c.1545_1546del, p.Tyr515**. У всех мальчиков хотя бы на одном аллеле выявлен патогенный вариант *c.1545_1546del, p.Tyr515**, реже встречается *c.274G>A, p.Glu92Lys* (30,3%). Более чем у 90% девочек хотя бы на одном аллеле выявлен патогенный вариант *c.1545_1546del, p.Tyr515*; c.274G>A, p.Glu92Lys* – менее у 30%.

Проведен анализ результатов неонатального скрининга (НС) (Рисунок 17).

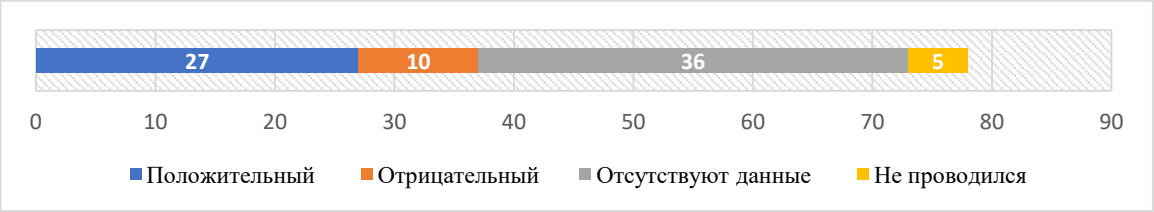


Рисунок 17 – Результаты неонатального скрининга у пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики (число пациентов)

Установлено, что НС проведен 73 пациентам, составляя 93,6%. В 37% случаев результат был положительным, в 13,7% – отрицательный. У 49,3% пациентов отсутствовали данные о результатах НС, в 6,4% случаев НС не проводился. Проведена взаимосвязь патогенных вариантов гена *CFTR* и результатов НС (Таблица 20). Достоверно установлено, что пациенты имевшие вариант *c.1545_1546del, p.Tyr515** хотя бы на одном аллеле, чаще имели положительный результат НС, тогда как пациенты имевшие вариант *c.274G>A, p.Glu92Lys* хотя бы на одном аллеле, чаще имели отрицательный результат.

Таблица 20 – Результаты неонатального скрининга в зависимости от патогенных вариантов гена *CFTR* у наблюдаемых пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики

Вариант (хотя бы на одном аллеле)	Положительный НС, n	Отрицательный НС,n	p
*c.1545_1546delTA, p.Tyr515**	25	10	<0,01
c.274G>A, p.Glu92Lys	3	7	
Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами. В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05)			

Проведена сравнительная характеристика частот патогенных вариантов гена *CFTR* у наблюдаемых пациентов с пациентами, проживающими в других регионах РФ (Рисунок 18).

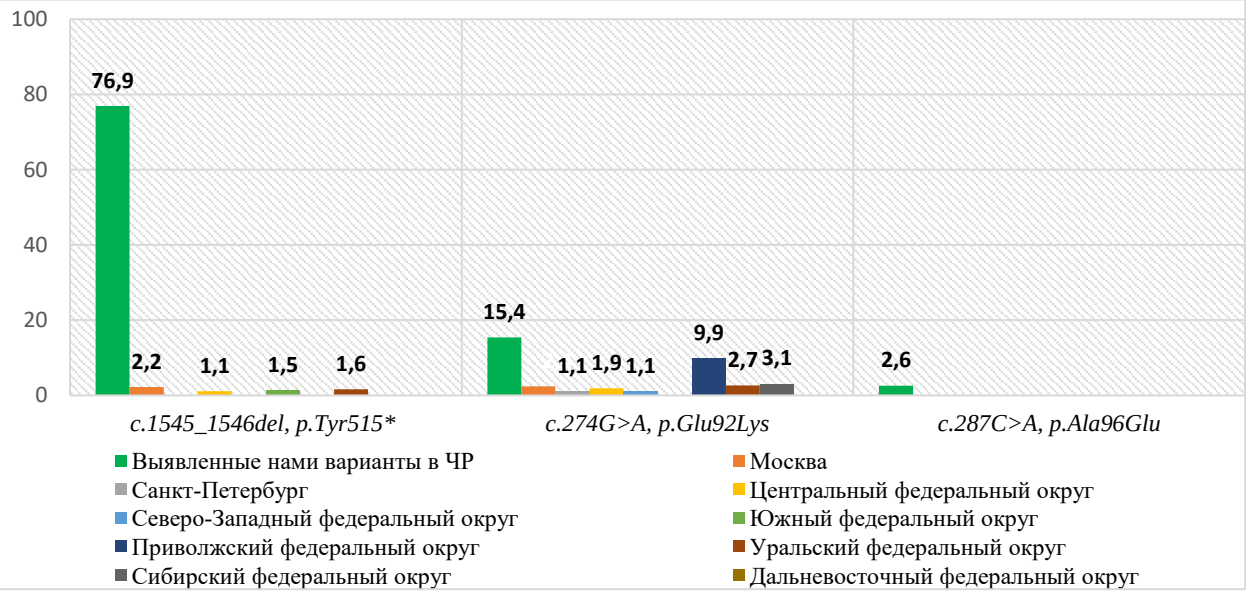


Рисунок 18 – Сравнительная характеристика частот (%) вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у наблюдаемых пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики и пациентов, проживающих в других регионах Российской Федерации (представлены генетические варианты с частотой более 1,0%)

Согласно анализу, больные МВ из ЧР имеют особенности спектра и относительных частот аллелей и генотипов гена *CFTR* в сравнении с пациентами проживающими в других регионах РФ, в виде высокой частоты *c.1545_1546del, p.Tyr515** (ЧР – 76,9%; другие федеральные округа – менее 2,2%); *c.274G>A, p.Glu92Lys* (ЧР – 15,4%; другие федеральные округа – менее

9,9%) и *c.287C>A, p.Ala96Glu* (ЧР – 2,6%; другие федеральные округа – менее 1%)

4.1.2. Фенотипические особенности больных муковисцидозом из Чеченской республики

На рисунке 19 и 20 отражены показатели потового теста у наблюдаемой группы, проведенного двумя методами: классическим по Гибсону-Куку (методом титрования) и с применением системы для сбора и анализа пота «Macroduct» и системы «Nanoduct» (методом проводимости). Положительным результатом потового теста считались следующие показатели: для метода титрованием - 60 и более ммоль/л, для метода проводимости – 80 и более ммоль/л, пограничные значения: 30–59 ммоль/л и 50–79 ммоль/л соответственно.

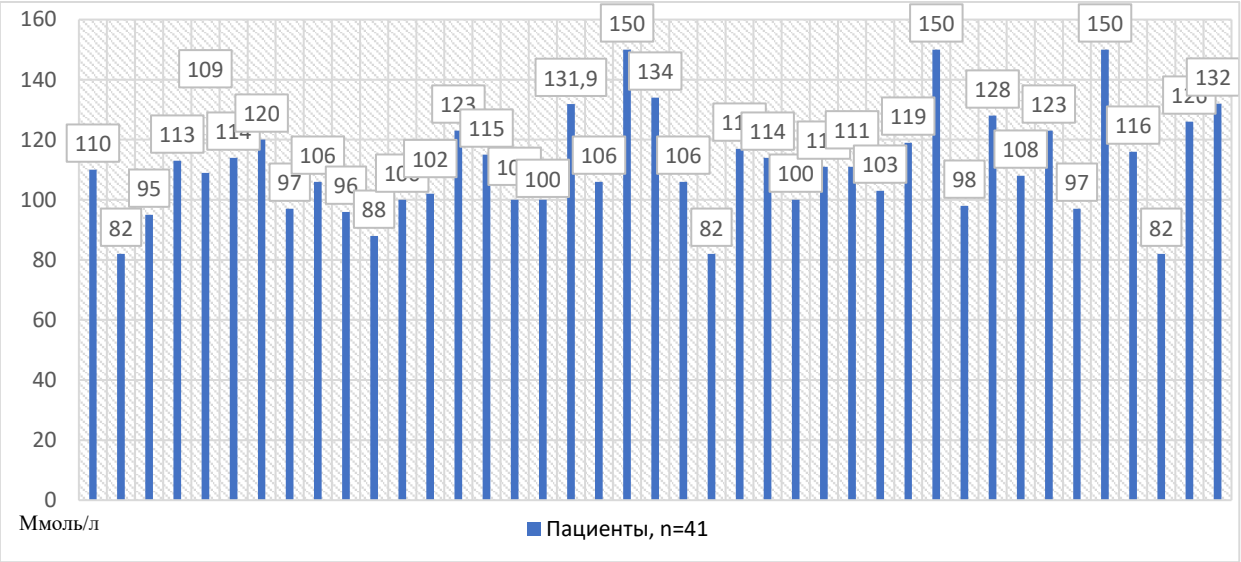


Рисунок 19 – Показатели потового теста у пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики, проведенного методом проводимости (ммоль/л)

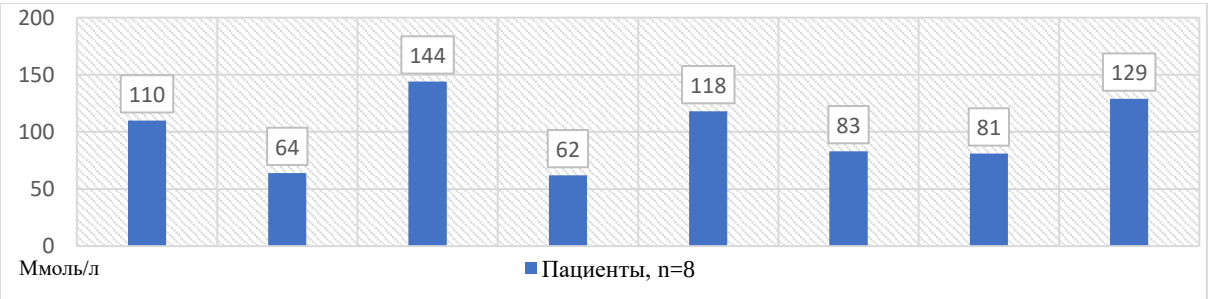


Рисунок 20 – Показатели потового теста у пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики, проведенного методом титрования (ммоль/л)

Средние показатели потового теста у пациентов из ЧР методом проводимости составили 111,3±17,2 ммоль/л, медиана 110 ммоль/л. Средние показатели потовой пробы методом титрования составили 98,9±30,7 ммоль/л, медиана 96,5 ммоль/л. Из 78-и пациентов, потовый тест проведен 49, составляя 62,8% от общей выборки.

Проведен анализ частоты возникновения первичных проявлений МВ у наблюдаемой группы: легочные и кишечные (Рисунок 21).

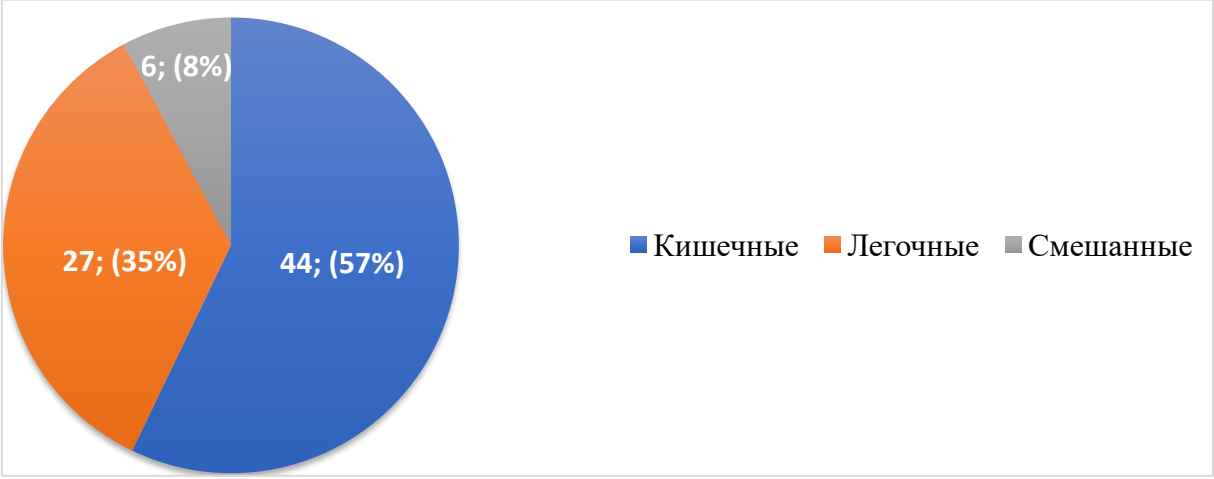


Рисунок 21 – Распределение долей первичных клинических проявлений муковисцидоза у пациентов из Чеченской Республики

Показано, что у пациентов из ЧР, дебют МВ чаще начинался с кишечных проявлений заболевания (57%).

Изучена взаимосвязь наиболее частых патогенных вариантов гена *CFTR* *c.1545_1546del, p.Tyr515** и *c.274G>A, p.Glu92Lys* в ЧР, с легочными и кишечными проявлениями в дебюте заболевания (Таблица 21).

Таблица 21 – Взаимосвязь наиболее частых патогенных вариантов гена *CFTR* *с* легочными и кишечными проявлениями муковисцидоза у пациентов из Чеченской Республики

Патогенный вариант (хотя бы на одном аллеле)	Кишечные проявления n	Легочные проявления n	p
c.*1545_1546del, p.Tyr515**	38	25	0,5
c.274G>A, p.Glu92Lys	10	9	
Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами.			

Установлено, что дебют МВ у наблюдаемой группы с кишечных или легочных проявлений, не зависит от наличия хотя бы на одном аллеле патогенных вариантов *c.1545_1546del, p.Tyr515** и *c.274G>A, p.Glu92Lys.*

Проведен анализ частоты возникновения мекониевого илеуса (Рисунок 22).

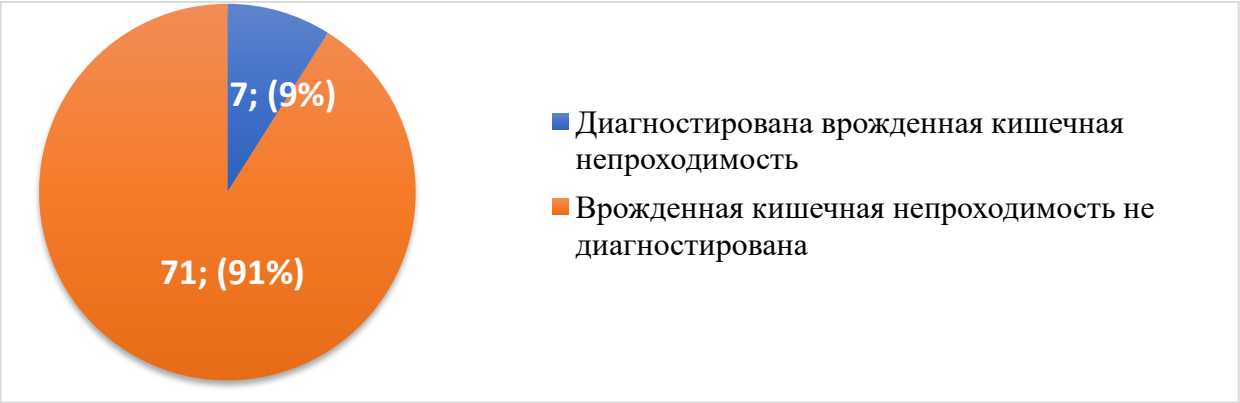


Рисунок 22 – Частота возникновения врожденной кишечной непроходимости у пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики

У 7-ми (9%) пациентов из ЧР был диагностирован в анамнезе мекониевый илеус. 6-ть из них в генотипе имели патогенный вариант *c.1545_1546del, p.Tyr515** в гомозиготном состоянии, 1 – в компаунд гетерозиготном. Проведен анализ взаимосвязи патогенного варианта гена *CFTR c.1545_1546del, p.Tyr515** с возникновением мекониевого илеуса (Таблица 22).

Таблица 22 – Взаимосвязь патогенного варианта *c.1545_1546delTA, p.Tyr515** с возникновением мекониевого илеуса у пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики

Патогенный вариант	Мекониевый илеус		p
	Диагностирован	Не диагностирован	
Пациенты с патогенным вариантом с.*1545_1546delTA, p.Tyr515** хотя бы на одном аллеле	7	68	1
Пациенты с другими патогенными вариантами гена *CFTR*, не имевшие хотя на одном аллеле вариант с.*1545_1546delTA, p.Tyr515**	0	4	
Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами.			

Установлено, что возникновение мекониевого илеуса не зависит от наличия хотя бы на одном аллеле варианта *c.1545_1546del, p.Tyr515**.

Определена частота электролитных нарушений (Рисунок 23).

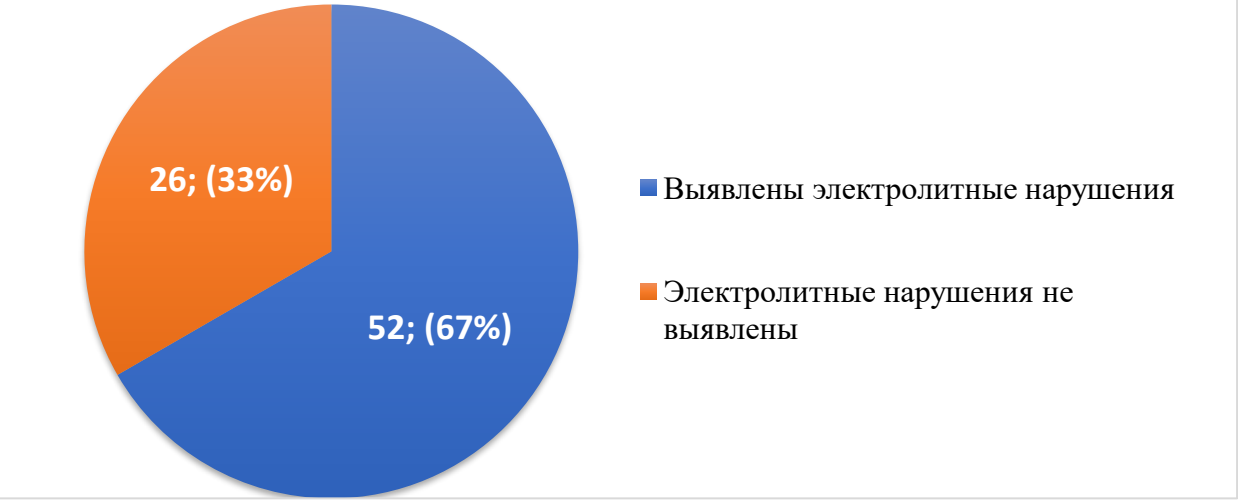


Рисунок 23 – Частота электролитных нарушений у пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики

Установлено, что электролитные нарушения у наблюдаемой группы диагностированы у 52-х (67%) пациентов. Проведен анализ взаимосвязи наиболее частых патогенных вариантов гена *CFTR c.1545_1546del, p.Tyr515** и *c.274G>A, p.Glu92Lys*и и электролитных нарушений (Таблица 23)

Таблица 23 – Взаимосвязь патогенных вариантов гена *CFTR* с электролитными нарушениями у пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики

Патогенный вариант	Электролитные нарушения		p
	Диагностированы	Не диагностированы	
(1) Пациенты с патогенным вариантом с.*1545_1546delTA, p.Tyr515** хотя бы на одном аллеле	49	24	$P_{1,2}$ = 0,96
(2) Пациенты с патогенным вариантом *c.274G>A, p.Glu92Lys* хотя бы на одном аллеле	14	7	
(3) Пациенты с другими патогенными вариантами гена *CFTR*	18	11	$P_{1,3}$ = 0,1
Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами			

Установлено, что электролитные нарушения у пациентов с МВ из ЧР не зависят от патогенных вариантов гена *CFTR*.

Частота развития поражения печени представлена на Рисунке 24.

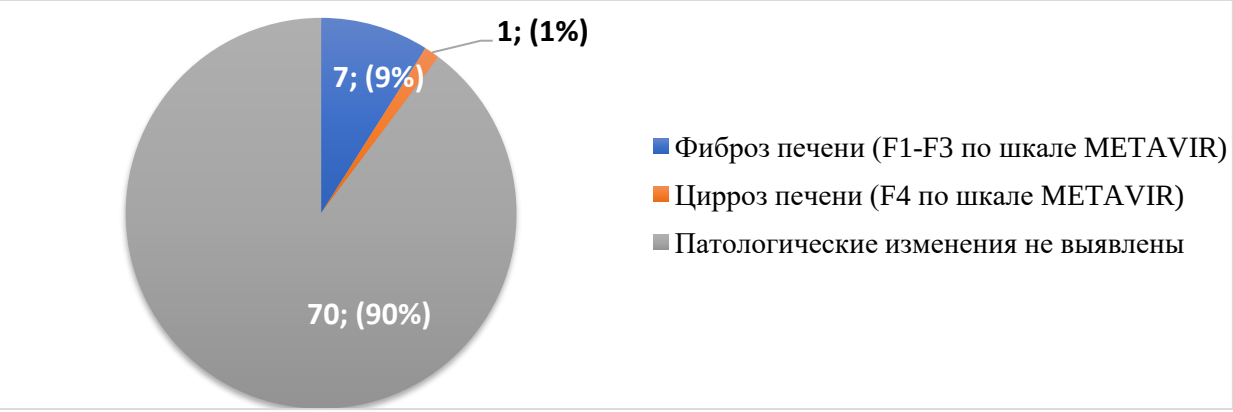


Рисунок 24 – Частота развития поражения печени у пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики

Установлено, что у большинства (90%) пациентов из ЧР отсутствуют патологические изменения печени в виде фиброза и мелкоузлового билиарного цирроза печени. У одного (1%) пациента с генотипом *c.1545_1546del, p.Tyr515*/c.3846G>A, p.Trp1282** выявлен цирроз печени.

Проведен анализ взаимосвязи патогенных вариантов гена *CFTR* с поражением печени (Таблица 24).

Таблица 24 – Взаимосвязь патогенных вариантов гена *CFTR* с поражением печени у пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики

Патогенный вариант	Поражение печени		p
	Диагностировано	Не диагностировано	
Пациенты с патогенным вариантом с.*1545_1546del, p.Tyr515** хотя бы на одном аллеле	8	66	1
Пациенты с другими патогенными вариантами гена *CFTR*	2	25	
Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами.			

Установлено, что различные поражения печени у пациентов с МВ из ЧР не зависят от патогенных вариантов гена *CFTR*.

Степень тяжести панкреатической недостаточности (%) у пациентов с МВ из ЧР, в зависимости от генотипа, представлена на Рисунке 25.

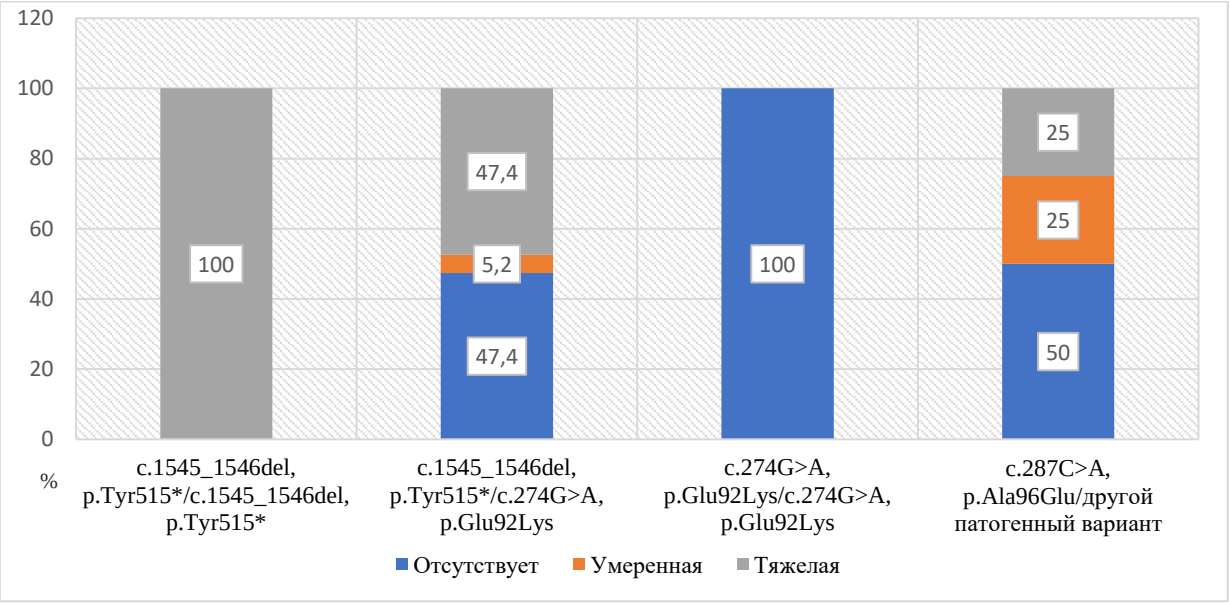


Рисунок 25 – Степень тяжести панкреатической недостаточности (%) у пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики в зависимости от генотипа

Установлено, что пациенты с патогенным вариантом гена *CFTR c.1545_1546del, p.Tyr515** в гомозиготном состоянии в 100% случаев имели тяжелую степень панкреатической недостаточности. Пациенты с генотипом *c.1545_1546del, p.Tyr515*/c.274G>A, p.Glu92Lys* имели в равных процентах, как тяжелую степень (47,4%), так и сохранную (47,4%) внешнесекреторную функцию поджелудочной железы. При наличии патогенного варианта *c.274G>A, p.Glu92Lys* в гомозиготном состоянии, внешнесекреторная функция поджелудочной железы не страдала. У пациентов с патогенным вариантом *c.287C>A, p.Ala96Glu* хотя бы на одном аллеле, в 50% случаев установлена сохранная внешнесекреторная функция поджелудочной железы, панкреатическая недостаточность регистрировалась в 50% случаев, из которых 25 % - тяжелой степени.

Проведен анализ ключевых показателей спирометрии у наблюдаемой группы пациентов: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ%долж.) и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1%долж.). Показатели

спирометрии в зависимости от возраста пациентов, представлены на Рисунке 26.

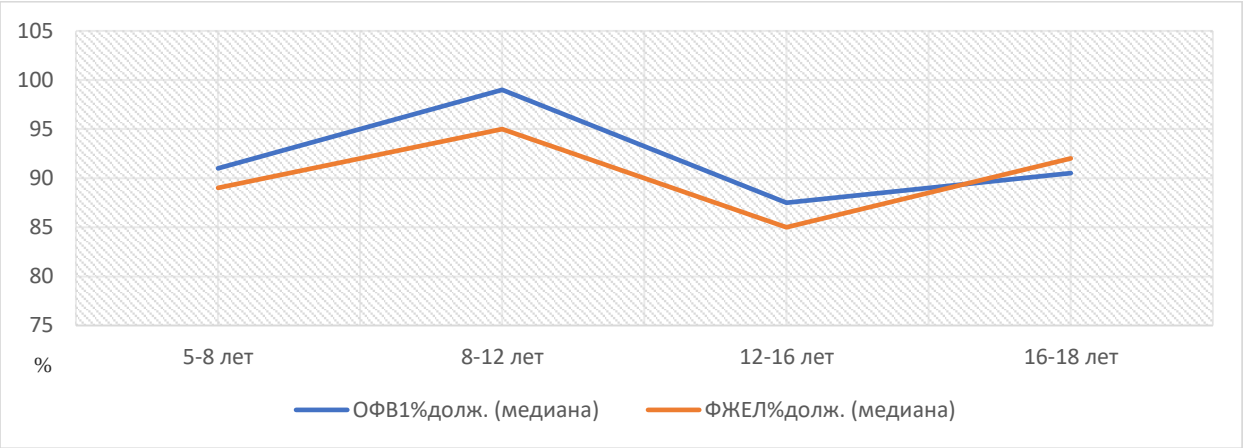


Рисунок 26 – Показатели спирометрии у пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики, в зависимости от возраста пациентов

Средние показатели (M±SD) ОФВ1 и ФЖЕЛ у пациентов из ЧР составили 91,7±23,8 %долж. и 88,7±21,8 %долж., соответственно. Медианы (Me[Q1;Q3]): 90,5[77,25;108] %долж. и 90[76;104,75] %долж., соответственно. Согласно анализу изменения ОФВ1%долж и ФЖЕЛ%долж в зависимости от возраста пациентов установлено, что исходно показатели спирометрии у данной категории пациентов были в пределах нормальных значений, отмечаются улучшения показателей к 8-12 годам и снижение к 12-16 годам, оставаясь в пределах нормальных значений.

В ходе микробиологического исследования образцов мокроты пациентов с МВ из ЧР, определен состав микробиоты дыхательных путей (МДП). Выделено 36 микроорганизмов (Рисунок 27). Наиболее частым микроорганизмом у данной группы пациентов был *S. Aureus,* составляя 65,4% (51 пациент), из них согласно методу Cefoxitin-Screen – 38 штаммов (74,5%) были устойчивы к метициллину. *P. aeruginosa* выделен у 49-и пациентов, составляя 62,8%. Из которых: хроническое инфицирование – 16 пациентов (32,7%); единичный высев за весь период наблюдения наблюдения – 23 пациента (46,9%); интермиттирующий высев – 8 пациентов (16,3%); мукоидная форма – 2 пациента (4%). Доля *A. Xylosoxidans* составила 5,1% (4 пациента), из которых: хроническое инфицирование – 2 пациента (50%);

интермиттирующий и единичный высев за весь период наблюдения – по 1 пациенту, составляя 25% соответственно. Доля высева *BCC* составила 3,8% (3 пациента), из которых: *Burkholderia cepacia* – 2 пациента (66,7%); *Burkholderia cenocepacia* – 1(33,3%) пациент. Обращает на себя внимание высокая доля высева *H. Influenzae* – 47 (60,3%) пациентов.

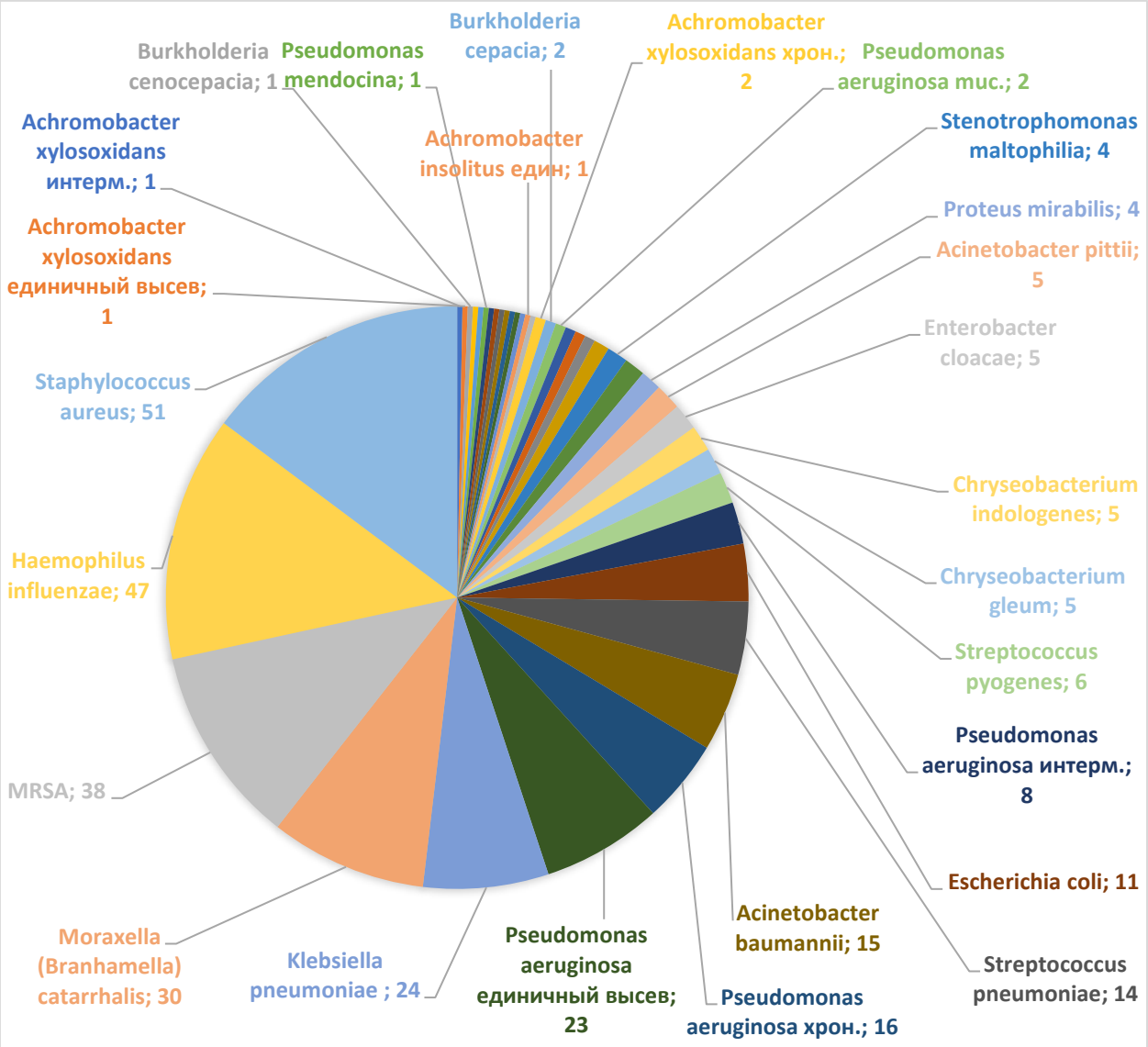


Рисунок 27 – Микробиота дыхательных путей пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики (число больных)

Примечание: Не указанные микроорганизмы на рисунке, но были выявлены в микробиоте дыхательных путей – *Neisseria meningitides; Klebsiella variicola; proteus hauseri; Acinetobacter lwoffii; Enterobacter aerogenes; Acinetobacter junii; Klebsiella oxytoca; Burkholderia gladioli; Enterobacter asburiae; Serratia marcescens; Proteus mirabilis; Acinetobacter nosocomialis; Sphingomonas paucimobilis; Morganella morganii; Pseudomonas monteilii (Ps. putida group)*

На Рисунке 28 показана частота различных осложнений верхних и нижних дыхательных путей, согласно данным компьютерной томографии.

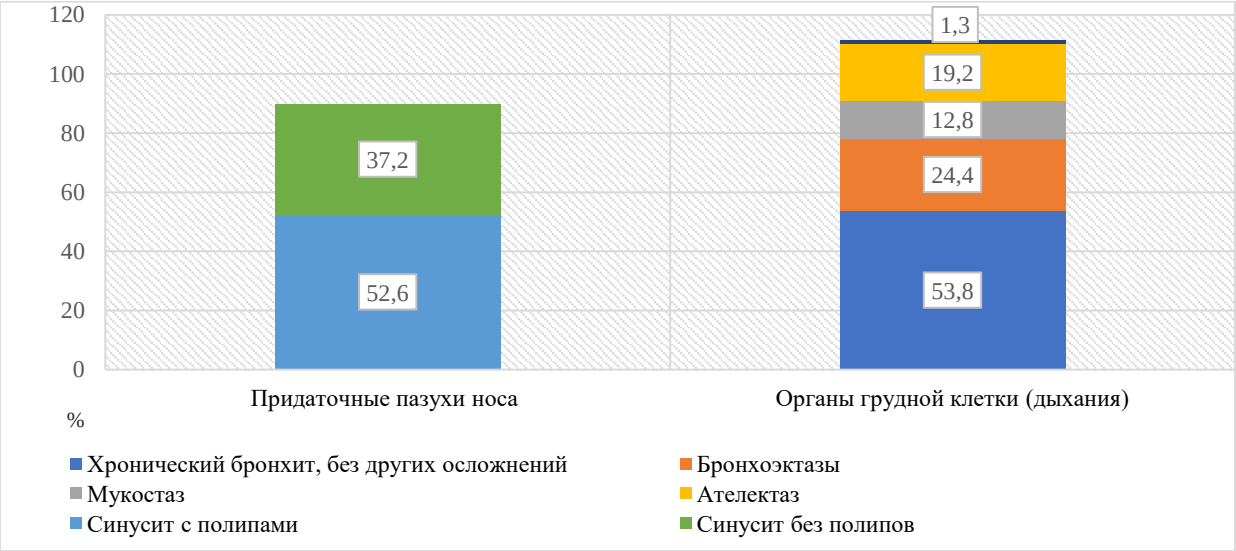


Рисунок 28 – Частота (%) больных муковисцидозом из Чеченской Республики, с различными осложнениями верхних и нижних дыхательных путей, по данным компьютерной томографии

Показано, что у наблюдаемых пациентов преобладает хронический бронхит 42 (53,8%) пациента. Доля таких осложнений как бронхоэктазы, ателектазы, мукостаз и буллы легкого, составила 24,4%, 19,2%, 12,8%, 1,3% соответственно. Обращает на себя внимание пациент с генотипом *c.1545_1546del, p.Tyr515*/c.328G>C, p.Asp110His,* у которого к 12-16 годам жизни, не выявлены патологические изменения по данным компьютерной томографии придаточных пазух носа. Хронический риносинусит, который осложняется полипами, встречается более, чем у половины пациентов.

Проведен анализ взаимосвязи патогенных вариантов гена *CFTR c.1545_1546del, p.Tyr515** и *c.274G>A, p.Glu92Lys* с поражением нижних и верхних дыхательных путей (Таблица 25 и 26).

Установлено, что пациенты из ЧР с патогенным вариантом *c.274G>A, p.Glu92Lys* в гомо- и компаунд гетерозиготном состоянии достоверно чаще имеют только хронический бронхит (без других осложнений), по сравнению с пациентами с вариантом *c.1545_1546del, p.Tyr515** хотя бы на одном аллеле, и не имеющие вариант *c.274G>A, p.Glu92Lys* в компаунд гетерозиготном

состоянии. Возникновение полипозного риносинусита, не зависит от наличия наиболее частых патогенных вариантов гена *CFTR c.1545_1546del, p.Tyr515** и *c.274G>A, p.Glu92Lys*.

Таблица 25 – Взаимосвязь патогенных вариантов гена *CFTR c.1545_1546del, p.Tyr515** и *c.274G>A, p.Glu92Lys* с поражением нижних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики

Патогенный вариант	Осложнения		p
	Хронический бронхит, без других осложнений Пациенты (n)	Хронический бронхит, с другими осложнениями Пациенты (n)	
c.274G>A, p.Glu92Lys в гомо- и гетерозиготном состоянии	17	3	0,003
с.*1545_1546delTA, p.Tyr515** в гомо- и гетерозиготном состоянии (пациенты не имевшие вариант *c.274G>A, p.Glu92Lys* в гетерозиготном состоянии)	23	28	
Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами (точный тест Фишера).			

Таблица 26 – Взаимосвязь патогенных вариантов гена *CFTR c.1545_1546del, p.Tyr515** и *c.274G>A, p.Glu92Lys* с поражением верхних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики

Патогенный вариант	Осложнения		p
	Синусит с полипами Пациенты (n)	Синусит без полипов Пациенты (n)	
c.274G>A, p.Glu92Lys в гомо- и гетерозиготном состоянии	15	6	0,26
с.*1545_1546delTA, p.Tyr515** в гомо- и гетерозиготном состоянии (пациенты не имевшие вариант *c.274G>A, p.Glu92Lys* в гетерозиготном состоянии)	25	19	
Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами (Хи-квадрат Пирсона).			

Клинический пример №1

Пациент С.М., девочка, 15 лет 10 мес., наблюдается в пульмонологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с возраста 10 лет, сопутствующее заболевание – «Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани».

Из анамнеза известно, неонатальный скрининг - положительный результат ИРТ1 – 100 нг/мл. Потовый тест (метод не известен) – 100 ммоль/л (результат положительный). В дальнейшем диагноз МВ был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием, выявлены патогенные варианты *c.1545_1546del, p.Tyr515** и *c.3846G>A, p.Trp1282** в компаунд-гетерозиготном состоянии. Госпитализации в отделение носили плановый, ежегодный характер. Установлена тяжелая степень панкреатической недостаточности (фекальная эластаза < 50 мкг Э/г кала). На первом году жизни отмечались неоднократные эпизоды электролитных нарушений. С первой госпитализации и по настоящее время, отмечается хроническое инфицирование *P. aeruginosa* и *A. Xylosoxidans*, диагностирован цирроз печени (F4 по шкале METAVIR). Средние показатели ОФВ1 и ФЖЕЛ составили 50±22,6 %долж. и 46,7±26,1 %долж., соответственно. Медианы ОФВ1 и ФЖЕЛ составили 44[37,5;59,5] %долж. и 38[32;57] %долж., соответственно. В возрасте 10 лет 9 месяцев, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, отмечается отрицательная динамика за счёт появления в апикальных отделах правого лёгкого немногочисленных субплевральных буллёзных полостей. Наиболее крупные буллы размерами - 10х15 мм и 9х12 мм, мелкие, диаметром до 7 мм (Рисунок 29).

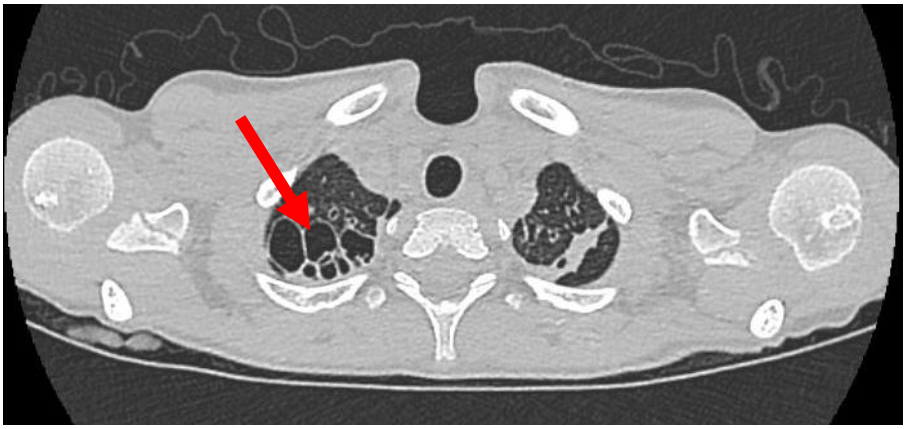


Рисунок 29 – Компьютерная томография органов грудной клетки у пациентки С. с муковисцидозом из Чеченской Республики

В 11 лет 5 месяцев проведено оперативное вмешательство в объеме видеоторакоскопической анатомической сегментэктомии лёгкого справа,

после которого появления новых буллёзных полостей не отмечалось. Проведено гистологическое исследование фрагмента легкого (Рисунок 30).

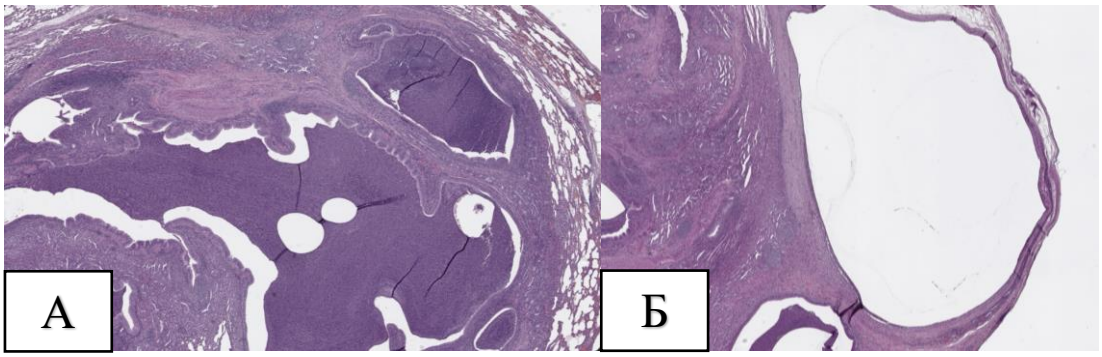


Рисунок 30 – А – кистозно измененные бронхи с выраженным гнойным воспалением. Б – булла легкого. (Лаборатория патоморфологии ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России, фотоархив зав. отд. Куликова К.А)

Микроскопическое описание: гистологически легочная ткань мало воздушная. В легочной паренхиме определяются обширные поля фиброза. Просветы бронхов резко расширены, заполнены слизью с примесью лейкоцитов и детрита. Перибронхиально, в участках фиброза наблюдается воспалительная инфильтрация с наличием лимфонодулей. Местами обнаружены скопления мелких бронхов с признаками мальформации, некоторые расположены вокруг бронхов более крупного калибра. Имеются обширные кистозные полости, стенки которых представлены волокнистой соединительной тканью, без выстилки. Стенка одной из наиболее крупных полостей состоит из волокнистой соединительной ткани с наличием полнокровных сосудов. Межальвеолярные перегородки местами с нарушением целостности, наличием буллезных пузырей, в том числе и субплеврально расположенных. Видны кровоизлияния.

Возрасте 13,5 лет отмечается отрицательная динамика за счёт появления новых, достаточно крупных буллезных субплевральных полостей на фоне пневмофиброзных изменений в апикальных отделах обоих лёгких, справа максимальными размерами до 14х18 мм, слева до 12х17 мм (Рисунок 31).

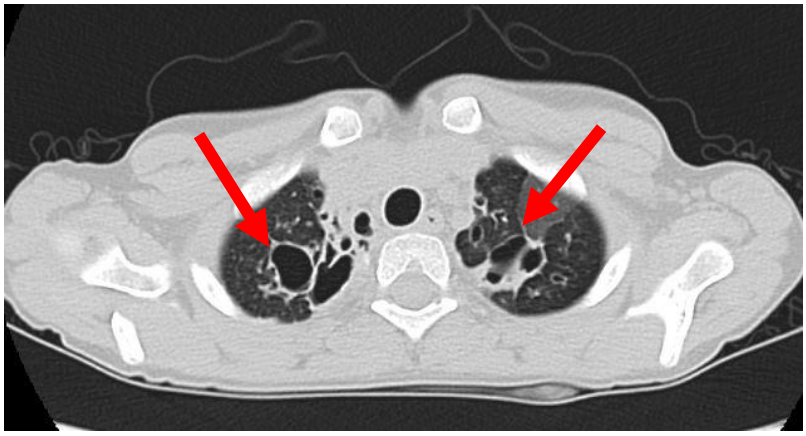


Рисунок 31 – Компьютерная томография органов грудной клетки у пациентки С. с муковисцидозом из Чеченской Республики. КТ-картина крупных буллезных субплевральных полостей

В дальнейшем отмечались неоднократные спонтанные пневмотораксы вследствие разрыва части имеющихся субплевральных булл (Рисунок 32).

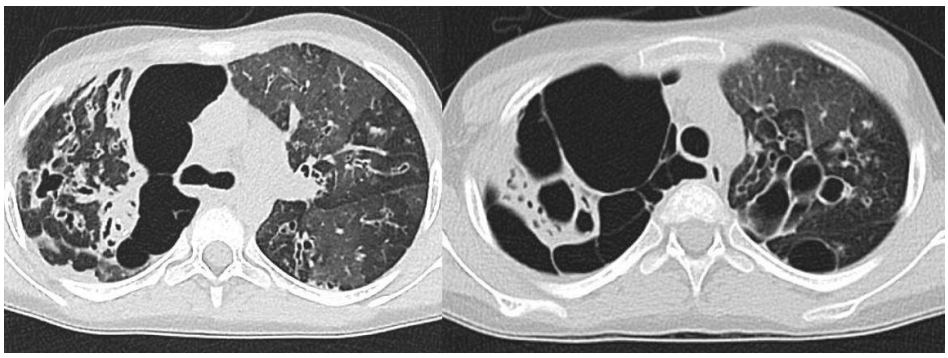


Рисунок 32 – Компьютерная томография органов грудной клетки у пациентки С. с муковисцидозом из Чеченской Республики, в возрасте 14 лет. КТ-картина спонтанного пневмоторакса

В данном клиническом примере показано тяжелое прогрессирующее течение МВ у пациентки из ЧР, с наиболее частыми патогенными вариантами гена *CFTR* в СКФО *c.1545_1546del, p.Tyr515** и *c.3846G>A, p.Trp1282** в компаунд-гетерозиготном состоянии, обуславливающими «тяжелый» фенотип заболевания. С наличием сопутствующих осложнений в виде цирроза печени, тяжелого бронхолегочного процесса в виде распространённых цилиндрических и мешотчатых бронхоэктаз обоих лёгких, пневмофиброза. Обращает на себя внимание наличие постоянно рецидивирующих апикальных булл обоих лёгких, что вероятно связано с синдромом дисплазии соединительной ткани, которая значительно осложнила течение МВ.

4.2. Карачаево-Черкесская Республика

В КЧР обследовано 28 пациентов с МВ. В Таблице 27 представлены основные сведения о пациентах.

Таблица 27 – Общая характеристика пациентов с муковисцидозом из Карачаево-Черкесской Республики

Годы Me[Q1;Q3]	Пациенты, n	Сибсы (пары) n	Девочки, n (%)	Мальчики, n (%)	Частота в субъекте
0,58[0,33;0,92]	28	1	14(50)	14(50)	1:16 727

4.2.1. Спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR* у детей с муковисцидозом из Карачаево-Черкесской Республики

В ходе ретроспективного анализа молекулярно-генетических исследований (n=23) и проспективного проведения молекулярно-генетического исследования (n=5) с помощью технологии высокопроизводительного секвенирования (NGS) у пациентов с МВ из КЧР, были выявлены наиболее частые варианты гена *CFTR* и установлен спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR* (Таблица 28). Все выявленные генетические варианты в проспективной части исследования были валидированы с помощью секвенирования по Сэнгеру.

Наиболее частым патогенным вариантом в КЧР является *c.3846G>A, p.Trp1282**, составляя 69,6% мутантных аллелей. Идентифицировано 11 различных патогенных вариантов гена *CFTR*. Из 28 пациентов 14(50%) являлись гомозиготами по *c.3846G>A, p.Trp1282**, 11(39,2%) – были компаунд гетерозиготы. 25(89,2%) больных имели вариант *c.3846G>A, p.Trp1282** хотя бы на одном аллеле.

Наиболее частый вариант в РФ *c.1521_1523del, p.Phe508del* идентифицирован у 5 больных МВ, составляя 8,9% мутантных аллелей. Из них двое пациентов являлись сибсами и имели носительство варианта *c.1399C>T,*

p. Leu467Phe гена *CFTR* в составе комплексного аллеля с патогенным вариантом *c.1521_1523del, p.Phe508del*.

Таблица 28 – Спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR* у детей с муковисцидозом из Карачаево-Черкесской Республики

№	Традиционное название	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Гетер. / Гомоз. пациенты, n	Число аллелей, абс.(%)
1	*W1282X*	*c.3846G>A*	*p.Trp1282**	11/14	39(69,6)
2	*F508del*	*c.1521_1523del*	*p.Phe508del*	5/0	5(8,9)
	L467F;F508del	*c.1399C>T;1521_1523del*	*p.Leu467Phe;Phe508del*	2/0	2(3,6)
3	*1677delTA*	*c.1545_1546del*	*p.Tyr515**	2/0	2(3,6)
4	*S1159F*	*c.3476C>T*	*p.Ser1159Phe*	2/0	2(3,6)
5	*c.1708_1712del*	*c.1708_1712del*	*p.Leu570Argfs*17*	2/0	2(3,6)
6	*E92K*	*c.274G>A*	*p.Glu92Lys*	1/0	1(1,8)
7	*N1303K*	*c.3909C>G*	*p.Asn1303Lys*	1/0	1(1,8)
8	*3272-26A->G*	*c.3140-26A>G*	*	1/0	1(1,8)
9	*3849+5G->A*	*c.3717+5G>A*	*	1/0	1(1,8)
10	*R1066C*	*c.3196C>T*	*p.Arg1066Cys*	1/0	1(1,8)
11	*3821delT*	*c.3691del*	*p.Ser1231Profs*4*	1/0	1(1,8)
Примечание - * - нет названия белка; *c.1399C>T* в составе комплексного аллеля с вариантом *c.1521_1523del*					

Выявленные мажорные варианты гена *CFTR c.3846G>A, p.Trp1282** (69,6%) и *c.1521_1523del, p.Phe508del* (8,9%) у пациентов с МВ из КЧР составляют 78,5% мутантных аллелей. Что позволяет определить молекулярно-генетическую причину с вероятностью 78,5% (Рисунок 115).

В КЧР выявлено 11 патогенных вариантов гена *CFTR* – 8 имеют «тяжелый» фенотип, 3 «мягкий» фенотип. Определена доля пациентов, согласно прогнозируемому фенотипу (Рисунок 33).

Установлено, что в КЧР преобладают пациенты с «тяжелым» фенотипом, составляя 86%.

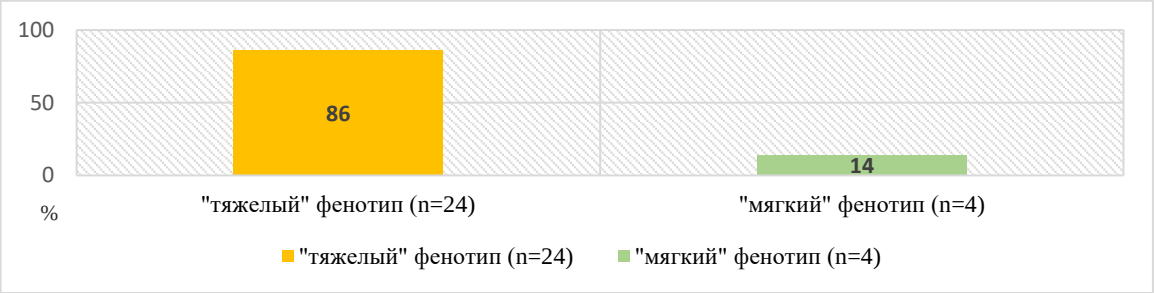


Рисунок 33 – Доля «мягких» и «тяжёлых» фенотипов у наблюдаемых пациентов с муковисцидозом их Карачаево-Черкесской Республики

Как видно из Таблицы 29, имеются некоторые гендерные различия в генотипах у наблюдаемых пациентов. Патогенный вариант *c.3846G>A, p.Trp1282** в гомозиготном состоянии преобладает у мальчиков – 57,1%, в компаунд гетерозиготном у девочек – 77,8%.

Таблица 29 – Распределение генотипа по гендерной структуре

Генотип	Число детей, n(%)	Девочки, n(%)	Мальчики, n(%)
c.3846G>A, p.Trp1282/ c.3846G>A, p.Trp1282**	14(50)	6(42,9)	8(57,1)
c.3846G>A, p.Trp1282/ c.1521_1523delCTT, p.Phe508del*	2(7,1)	1(50)	1(50)
c.3846G>A, p.Trp1282/* другой патогенный вариант*	9(32,1)	7(77,8)	2(22,2)
c.1521_1523delCTT, p.Phe508del/ другой патогенный вариант**	3(10,7)	0	3(100)
Примечание – * - *c.3196C>T, c.1708_1712del, c.3140-26A>G, c.3717+5G>A, c.1545_1546del, c.3909C>G, c.274G>A; ** - c.3476C>T, c.3691del*			

Проведен анализ результатов НС (Рисунок 34).

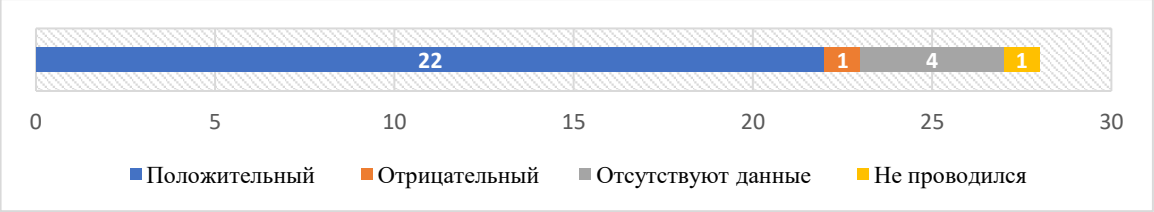


Рисунок 34 – Результаты неонатального скрининга у пациентов с муковисцидозом из Карачаево-Черкесской Республики (число пациентов)

Установлено, что НС проведен 27-и пациентам, составляя 96,4%. В 81,5% случаев результат был положительным, в 3,7% – отрицательный. У

14,8% пациентов отсутствовали данные о результатах НС, в 3,6% случаев НС не проводился. Изучена взаимосвязь патогенных вариантов гена *CFTR* и результатов НС (Таблица 30).

Таблица 30 – Результаты неонатального скрининга в зависимости от генотипа у наблюдаемых пациентов с муковисцидозом из Карачаево-Черкесской Республики

Генотип	Положительный НС, n	Отрицательный НС,n
c.3846G>A, p.Trp1282/ c.3846G>A, p.Trp1282**	10	0
c.3846G>A, p.Trp1282/* другой патогенный вариант*	10	0
Примечание – * - *c.3196C>T, c.1708_1712del, c.3140-26A>G, c.3717+5G>A, c.1545_1546del, c.3909C>G, c.274G>A*		

Пациенты из КЧР, имевшие патогенный вариант *c.3846G>A, p.Trp1282** хотя бы на одном алелле, в 100% случаях имели положительный результат НС.

Проведена сравнительная характеристика частот патогенных вариантов гена *CFTR* у наблюдаемых пациентов с пациентами, проживающими в других регионах РФ (Рисунок 35).

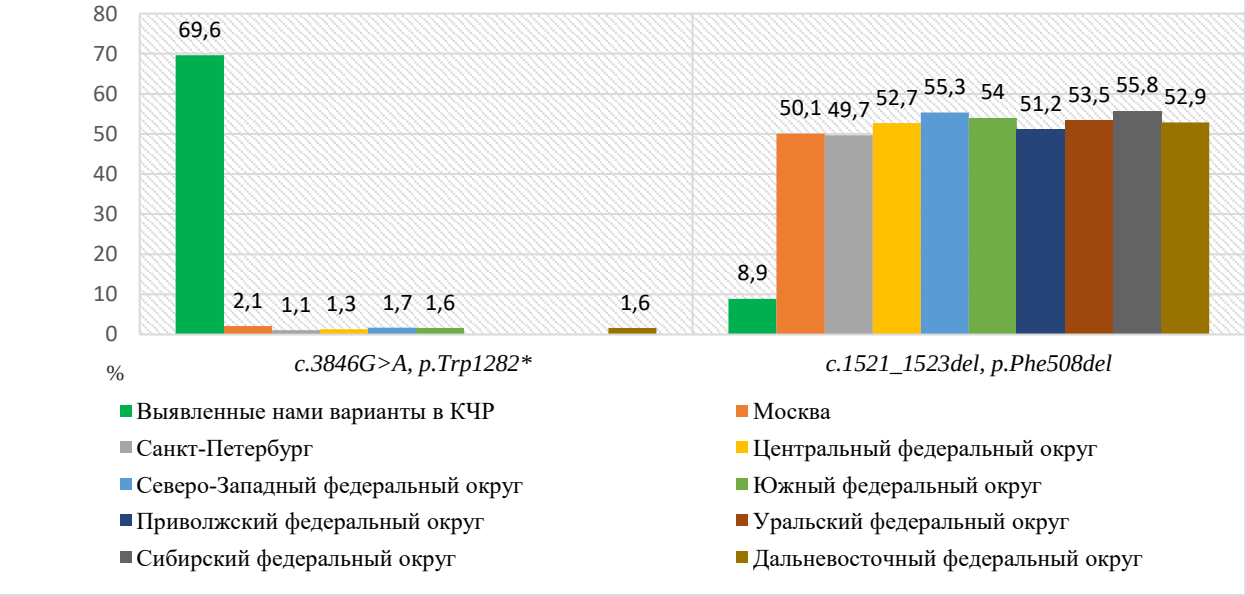


Рисунок 35 – Сравнительная характеристика частот (%) вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у наблюдаемых пациентов с муковисцидозом из Карачаево-Черкесской Республики и пациентов, проживающих в других регионах Российской Федерации (представлены генетические варианты с частотой более 1,0%)

Согласно анализу больные МВ из КЧР имеют особенности спектра частот аллелей гена *CFTR* в сравнении с пациентами проживающими в других регионах РФ, в виде высокой частоты варианта *c.3846G>A, p.Trp1282** (КЧР – 69,6%; другие федеральные округа – менее 2,1%) и наименьшей частотой варианта *c.1521_1523del, p.Phe508del* (КЧР – 8,9%; другие федеральные округа – более 49,7%).

4.2.2. Фенотипические особенности больных муковисцидозом из Карачаево-Черкесской республики

Согласно анализу, у наблюдаемых нами пациентов из КЧР, потовый тест был выполнен только методом проводимости (Рисунок 36).

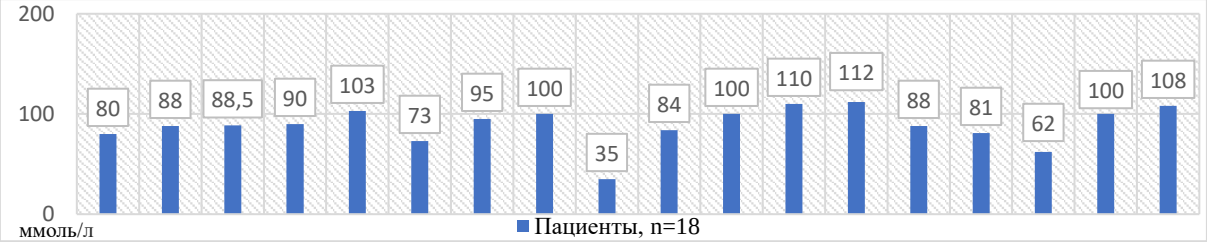


Рисунок 36 – Показатели потового теста у пациентов с муковисцидозом из Карачаево-Черкесской Республики, выполненного методом проводимости (ммоль/л)

Средние показатели потового теста составили 88,7±18,8 ммоль/л, медиана 89,25 ммоль/л. Из 28-и пациентов, потовый тест проведен 18, составляя 64,3% от общей выборки из КЧР.

Проведен анализ частоты возникновения первичных проявлений МВ (Рисунок 37).



Рисунок 37 – Распределение долей первичных клинических проявлений муковисцидоза у пациентов из Карачаево-Черкесской Республики

Показано, что у пациентов из КЧР в половине случаев дебют МВ начинался с легочных проявлений заболевания (50%).

Изучена взаимосвязь наиболее частого патогенного варианта гена *CFTR c.3846G>A, p.Trp1282** у наблюдаемой группы, с легочными и кишечными проявлениями в дебюте МВ (Таблица 31).

Таблица 31 – Взаимосвязь патогенного варианта гена *CFTR c.3846G>A, p.Trp1282** с легочными и кишечными проявлениями муковисцидоза, у пациентов из Карачаево-Черкесской Республики

Патогенный вариант (хотя бы на одном аллеле)	Кишечные проявления n	Легочные проявления n	p
*c.3846G>A, p.Trp1282** (хотя бы на одном аллеле)	8	12	0,5
Другие патогенные варианты	0	2	
Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами.			

Установлено, что дебют МВ у пациентов из КЧР с кишечных или легочных проявлений, не зависит от наличия хотя бы на одном аллеле патогенного варианта гена *CFTR c.3846G>A, p.Trp1282**.

Проведен анализ частоты возникновения мекониевого илеуса (Рисунок 38).



Рисунок 38 – Частота возникновения врожденной кишечной непроходимости у пациентов с муковисцидозом из Карачаево-Черкесской Республики

У 2-х (7%) пациентов из КЧР диагностирован мекониевый илеус. Оба пациента имели патогенный вариант *c.3846G>A, p.Trp1282** в гомозиготном состоянии. Установлено, что возникновение мекониевого илеуса у наблюдаемой группы, не зависит от наличия хотя бы на одном аллеле патогенного варианта *c.3846G>A, p.Trp1282** (Таблица 32).

Таблица 32 – Взаимосвязь патогенного варианта *c.3846G>A, p.Trp1282** с возникновением мекониевого илеуса у пациентов с муковисцидозом из Карачаево-Черкесской Республики

Патогенный вариант	Мекониевый илеус		p
	Диагностирован	Не диагностирован	
Пациенты с патогенным вариантом *c.3846G>A, p.Trp1282** хотя бы на одном аллеле	2	23	1
Пациенты с другими патогенными вариантами гена *CFTR*, не имевшие хотя на одном аллеле вариант *c.3846G>A, p.Trp1282**	0	3	
Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами.			

Определена частота электролитных нарушений у пациентов с МВ из КЧР (Рисунок 39).



Рисунок 39 – Частота электролитных нарушений у пациентов с муковисцидозом из Карачаево-Черкесской Республики

Установлено, что электролитные нарушения у пациентов с МВ из КЧР диагностированы у 16-и (57%) пациентов.

Проведен анализ взаимосвязи наиболее частого патогенного варианта гена *CFTR c.3846G>A, p.Trp1282** с электролитными нарушениями в КЧР, который показал, что электролитные нарушения не зависят от патогенных вариантов гена *CFTR* (Таблица 33).

Таблица 33 – Взаимосвязь патогенных вариантов гена *CFTR* с электролитными нарушениями у пациентов с муковисцидозом из Карачаево-Черкесской Республики

Патогенный вариант	Электролитные нарушения		p
	Диагностированы	Не диагностированы	
Пациенты с патогенным вариантом *c.3846G>A, p.Trp1282** хотя бы на одном аллеле	15	10	0,56
Пациенты с другими патогенными вариантами гена *CFTR*	6	8	
Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами.			

Анализ частоты развития поражений печени показал, что у большинства (92%) пациентов из КЧР отсутствуют патологические изменения печени в виде фиброза и мелкоузлового билиарного цирроза печени (Рисунок 40). Пациентов с циррозом печени, не выявлено.

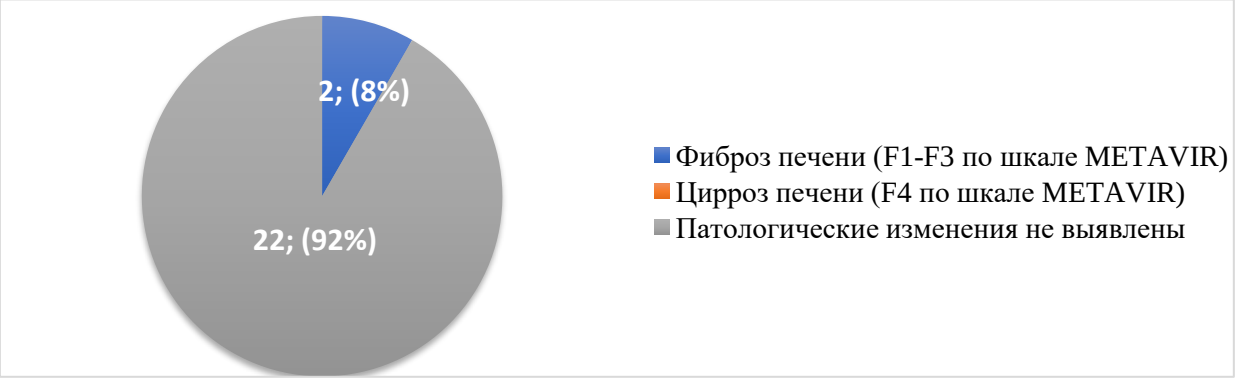


Рисунок 40 – Частота развития поражения печени у пациентов с муковисцидозом из Карачаево-Черкесской Республики

Степень тяжести панкреатической недостаточности (%) у пациентов с МВ из КЧР, в зависимости от патогенных вариантов гена *CFTR*, представлена на Рисунке 41. Установлено, что пациенты с патогенным вариантом гена *CFTR*

*c.3846G>A, p.Trp1282** в гомозиготном и компаунд гетерозиготном состоянии в 100% случаев имели тяжелую степень хронической панкреатической недостаточности. Два пациента с генотипом *c.[3476C>T];[1399C>T;1522_1524del], p[Ser1159Phe];[le* имели сохранную внешнесекреторную функцию поджелудочной железы.

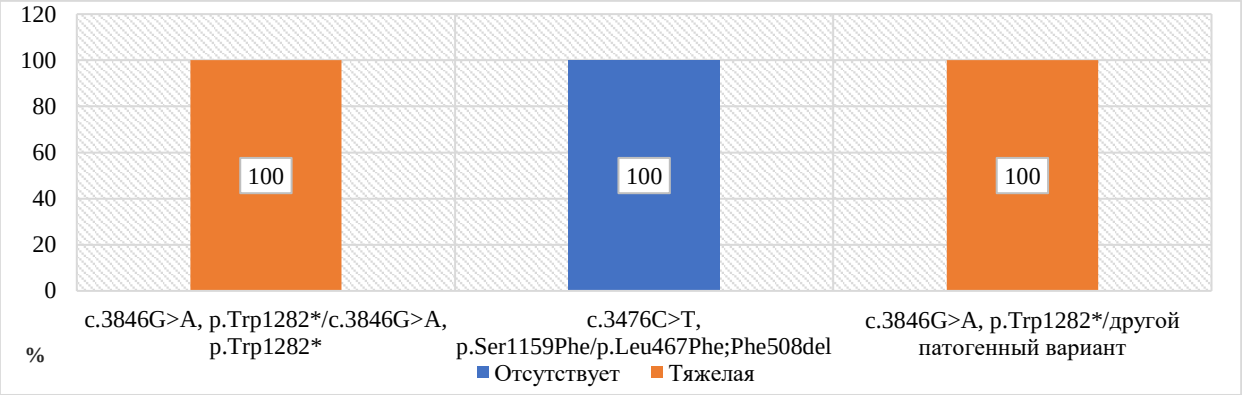


Рисунок 41 – Степень тяжести панкреатической недостаточности (%) у пациентов с муковисцидозом из Карачаево-Черкесской Республики, в зависимости от патогенных вариантов гена *CFTR*

Проведен анализ ключевых показателей спирометрии в КЧР (Рисунок 42).

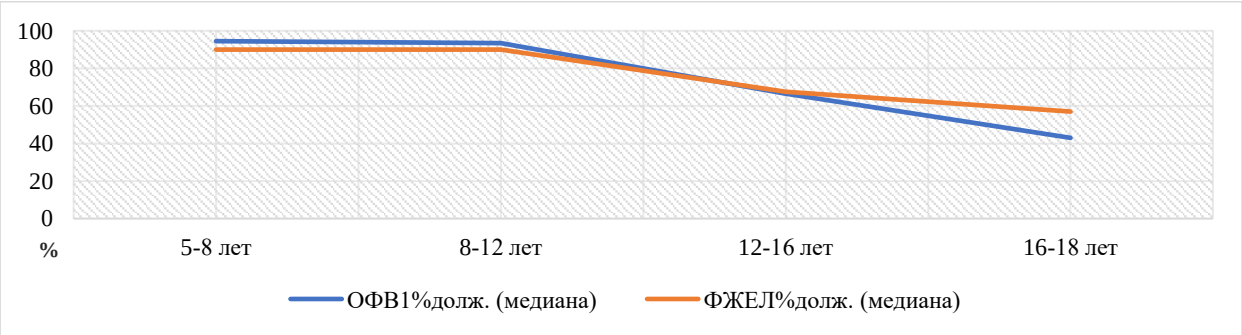


Рисунок 42 – Показатели спирометрии у пациентов с муковисцидозом из Карачаево-Черкесской Республики, в зависимости от возраста пациентов

Средние показатели ОФВ1 и ФЖЕЛ у пациентов из КЧР составили 90,7±22,9 %долж. и 85,7±17,3 %долж., соответственно. Медианы: 92[80,5;102] %долж. и 85[72,5;99] %долж., соответственно. Согласно анализу изменения ОФВ1%долж и ФЖЕЛ%долж в зависимости от возраста пациентов установлено, что с 5 до 12 лет исходно показатели спирометрии у наблюдаемых пациентов были в пределах нормальных значений. К 12-18

годам жизни было отмечено резкое ухудшение ключевых показателей спирометрии.

В ходе микробиологического исследования образцов мокроты пациентов у наблюдаемой группы, было выделено 20 микроорганизмов (Рисунок 43).

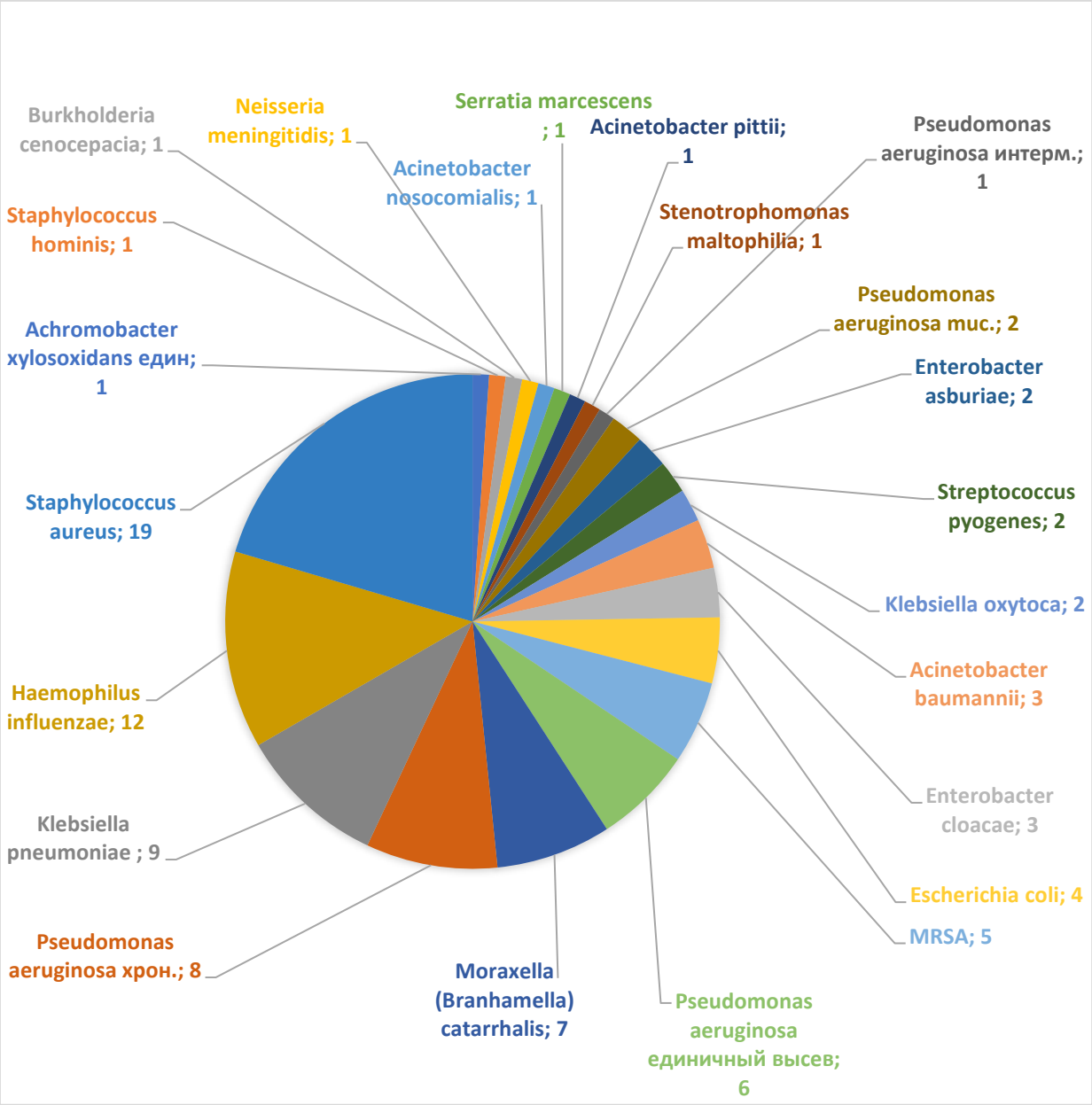


Рисунок 43 – Микробиота дыхательных путей пациентов с муковисцидозом из Карачаево-Черкесской Республики (число больных)

Наиболее частым микроорганизмом у данной группы пациентов был *S. Aureus*, составляя 67,9% (19 пациентов), из них согласно методу Cefoxitin-

Screen – 5 штаммов (26,3%) были устойчивы к метициллину. *P. aeruginosa* выделен у 17-и пациентов, составляя 60,7%. Отмечено хроническое инфицирование – у 8 пациентов (47%); единичный высев за весь период наблюдения – 6 пациентов (35,3%); интермиттирующий высев – 1 пациент (5,9%); мукоидная форма – 2 пациента (11,8%). Доля *A. Xylosoxidans* составила 3,6% (1 пациент с единичным высевом за весь период наблюдения). Доля высева *BCC* составила 3,6% – 1 пациент с *Burkholderia cenocepacia*. Менее 50% пациентов имели высев *H. Influenzae* – 12 пациентов (42,6%).

На Рисунке 44 показана частота различных осложнений верхних и нижних дыхательных путей, согласно данным компьютерной томографии. Установлено, что у пациентов из КЧР преобладает хронический бронхит, без осложнений, составляя 57,1% (16 пациентов). Доля таких осложнений как бронхоэктазы, ателектазы, мукостаз, составила 32,1%, 10,7%, 17,9% соответственно.

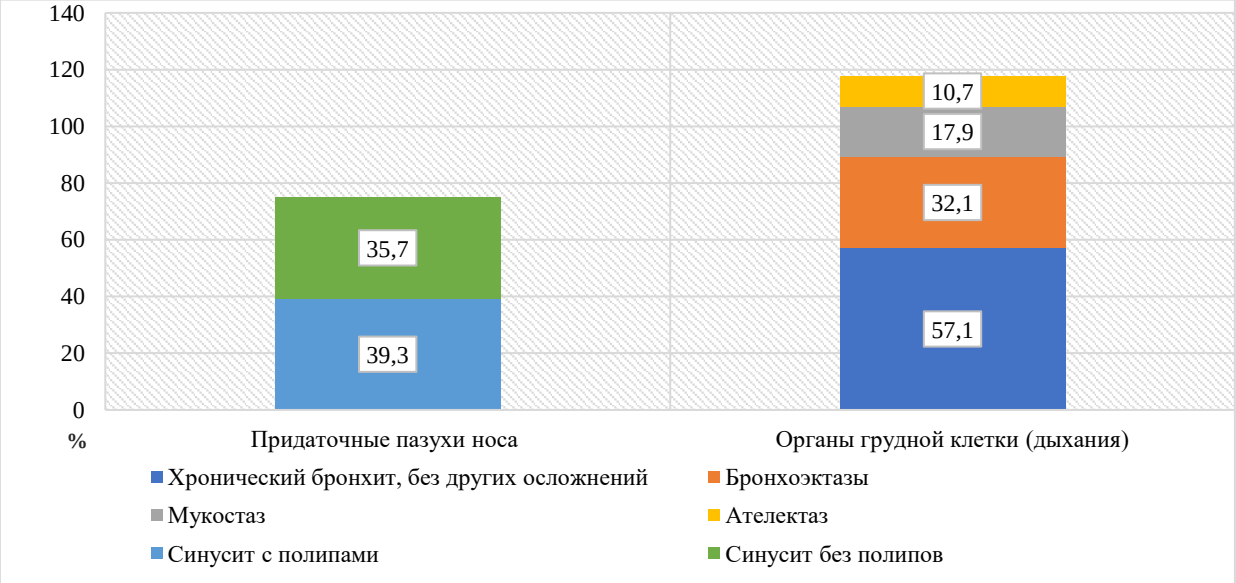


Рисунок 44 – Частота (%) больных муковисцидозом из Карачаево-Черкесской Республики, с различными осложнениями верхних и нижних дыхательных путей по данным компьютерной томографии

Проведен анализ взаимосвязи патогенного варианта гена *CFTR c.3846G>A, p.Trp1282** с поражением нижних и верхних дыхательных путей (Таблица 34 и 35).

Таблица 34 – Взаимосвязь патогенного варианта гена *CFTR c.3846G>A, p.Trp1282** с поражением нижних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом из Карачаево-Черкесской Республики

Патогенный вариант	Осложнения		p
	Хронический бронхит, без других осложнений Пациенты (n)	Хронический бронхит, с другими осложнениями Пациенты (n)	
*c.3846G>A, p.Trp1282** в гомо- и гетерозиготном состоянии	14	11	0,49
Пациенты не имевшие вариант *c.3846G>A, p.Trp1282** в гетерозиготном состоянии	2	0	
Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами (точный тест Фишера).			

Таблица 35 – Взаимосвязь патогенного варианта гена *CFTR c.3846G>A, p.Trp1282** с поражением верхних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом из Карачаево-Черкесской Республики

Патогенный вариант	Осложнения		p
	Синусит с полипами Пациенты (n)	Синусит без полипов Пациенты (n)	
*c.3846G>A, p.Trp1282** в гомо- и гетерозиготном состоянии	11	8	0,21
Пациенты не имевшие вариант *c.3846G>A, p.Trp1282** в гетерозиготном состоянии	0	2	
Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами (точный тест Фишера).			

Установлено, поражение верхних и нижних дыхательных путей у пациентов из КЧР не зависит от патогенных вариантов гена *CFTR*.

4.3. Республика Ингушетия

В РИ обследовано 12 пациентов с МВ. В Таблице 36 представлены основные сведения о пациентах.

Таблица 36 – Общая характеристика пациентов с муковисцидозом из Республики Ингушетия

Годы Me[Q1;Q3]	Пациенты, n	Сибсы (пары) n	Девочки, n (%)	Мальчики, n (%)	Частота в субъекте
1,75[0,49;6,44]	12	1	3(25)	9(75)	1:43 936

4.3.1. Спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR* у детей с муковисцидозом из Республики Ингушетия

В ходе ретроспективного анализа молекулярно-генетических исследований (n=4) и проспективного проведения молекулярно-генетического исследования (n=8) с помощью технологии высокопроизводительного секвенирования (NGS) у пациентов с МВ из РИ, были выявлены наиболее частые варианты гена *CFTR* и установлен спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR* (Таблица 37). Все выявленные генетические варианты в проспективной части исследования были валидированы с помощью секвенирования по Сэнгеру.

Таблица 37 – Спектр выявленных патогенных вариантов в гене *CFTR* у детей с муковисцидозом из Республики Ингушетия

№	Традиционное название	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Гетерозиготные/ гомозиготные пациенты,n	Число аллелей, абс.(%)
1	*1677delTA*	*c.1545_1546del*	*p.Tyr515**	0/12	24(100)

Согласно результатам молекулярно-генетического исследования, где были исследованы нарушения последовательности гена *CFTR*, нуклеотидные замены, небольшие делеции/инсерции, а также перестройки, охватывающие несколько экзонов/интронов, в РИ установлено уникальное распределение нуклеотидной последовательности гена *CFTR*. Вариант *c.1545_1546del, p.Tyr515** составил 100% мутантных аллелей. Наиболее частый в РФ (51,4%) патогенный вариант *c.1521_1523del, p.Phe508del*, не идентифицирован ни у одного пациента.

Выявленный мажорный вариант гена *CFTR c.1545_1546del, p.Tyr515** у пациентов с МВ из РИ составляет 100% мутантных аллелей. Что позволяет определить молекулярно-генетическую причину с вероятностью 100% (Рисунок 115).

Как видно из Таблицы 38, имеются некоторые гендерные различия в генотипе у наблюдаемых пациентов.

Таблица 38 – Распределение генотипа по гендерной структуре

Генотип	Число детей, n	Девочки, n(%)	Мальчики, n(%)
c.1545_1546del, p.Tyr515/ c.1545_1546del, p.Tyr515**	12	3(25)	9(75)

В РИ чаще болеют мальчики (75%), доля девочек составила менее 30%.

Проведен анализ результатов НС (Рисунок 45).

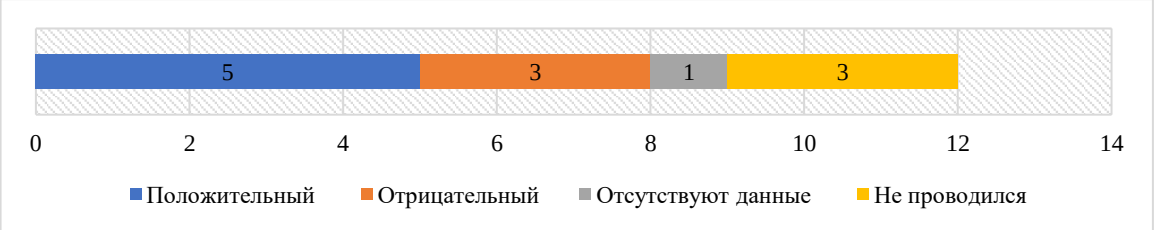


Рисунок 45 – Результаты неонатального скрининга у пациентов с муковисцидозом из Республики Ингушетии (число пациентов)

Установлено, что НС проведен 9-и пациентам, составляя 75%. В 55,6% случаев результат был положительным, в 33,3% – отрицательный. У 11,1% пациентов отсутствовали данные о результатах НС, в 25% случаев НС не проводился.

Проведена сравнительная характеристика частот патогенных вариантов гена *CFTR* у наблюдаемых пациентов с пациентами, проживающими в других регионах РФ (Рисунок 46).

Согласно анализу, больные МВ из РИ имеют особенности спектра и относительных частот аллелей и генотипов гена *CFTR* в сравнении с пациентами проживающими в других регионах РФ, в виде высокой частоты

*c.1545_1546del, p.Tyr515** (РИ – 100; другие федеральные округа – менее 2,2%) и отсутствием варианта *c.1521_1523del, p.Phe508del*.

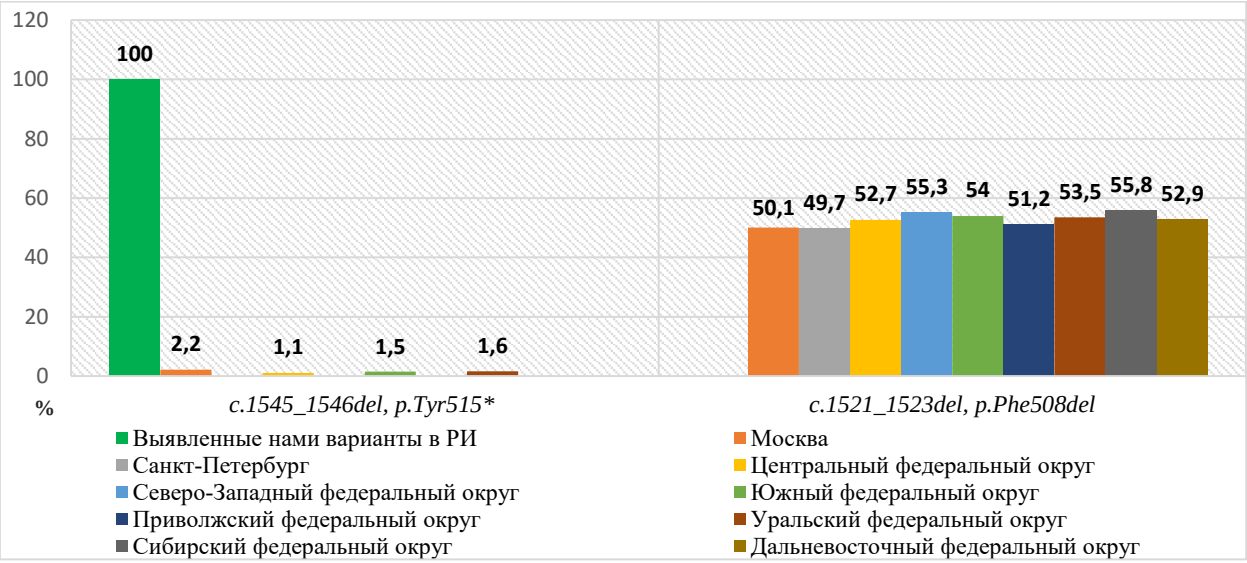


Рисунок 46 – Сравнительная характеристика частот (%) вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у наблюдаемых пациентов с муковисцидозом из Республики Ингушетия и пациентов, проживающих в других регионах Российской Федерации (представлены генетические варианты с частотой более 1,0%)

4.3.2. Фенотипические особенности больных муковисцидозом из Республики Ингушетия

Согласно анализу, у наблюдаемых нами пациентов из РИ, потовый тест был выполнен только методом проводимости (Рисунок 47).

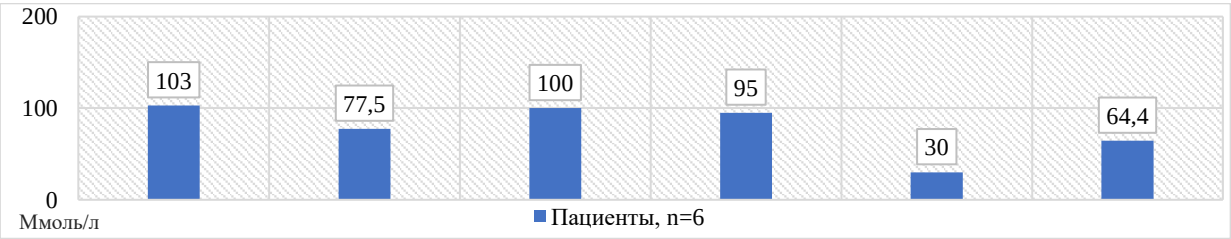


Рисунок 47 – Показатели потового теста у пациентов с муковисцидозом из Республики Ингушетия, выполненного методом проводимости (ммоль/л)

Средние показатели потовой пробы у пациентов из РИ составили 78,3±27,9 ммоль/л, медиана 86,25 ммоль/л. Из 12-и пациентов, потовая проба проведена 6-и, составляя 50% от общей выборки.

Проведен анализ частоты возникновения первичных проявлений МВ (Рисунок 48). Показано, что дебют МВ у пациентов из РИ более чем в половине случаев представлен кишечными проявлениями заболевания (67%).

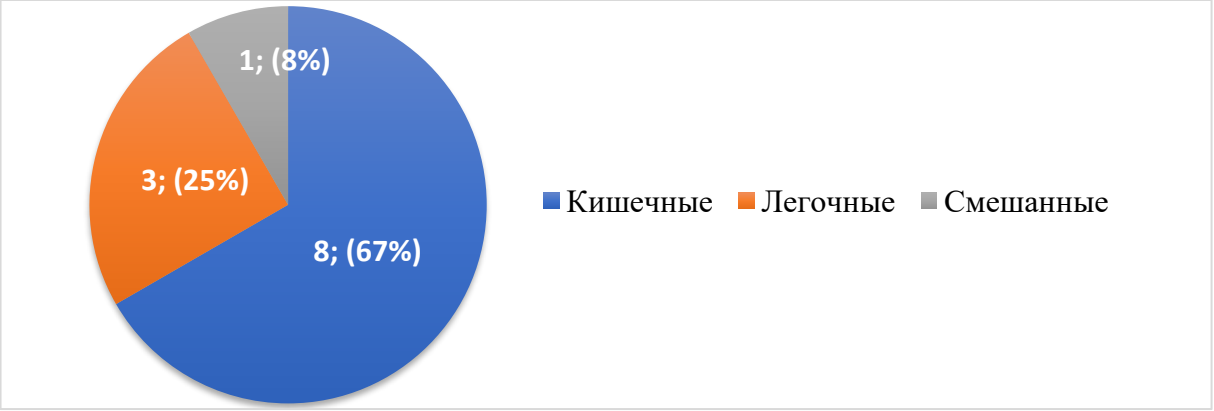


Рисунок 48 – Распределение долей первичных клинических проявлений муковисцидоза у пациентов из Республики Ингушетия

Учитывая наличие единственного патогенного варианта гена *CFTR c.1545_1546delTA, p.Tyr515** в РИ, взаимосвязь генотип-фенотип у наблюдаемой группы пациентов не проводилась.

Проведен анализ частоты возникновения мекониевого илеуса (Рисунок 49).



Рисунок 49 – Частота возникновения врожденной кишечной непроходимости у пациентов с муковисцидозом из Республики Ингушетия

Из всей выборки пациентов, только у 3-х (25%) пациентов диагностирован мекониевый илеус.

Определена частота электролитных нарушений (Рисунок 50).

Установлено, что электролитные нарушения у пациентов из РИ диагностированы у половины пациентов (50%, n=6).



Рисунок 50 – Частота электролитных нарушений у пациентов с муковисцидозом из Республики Ингушетия

Частота развития поражения печени представлена на Рисунке 51.

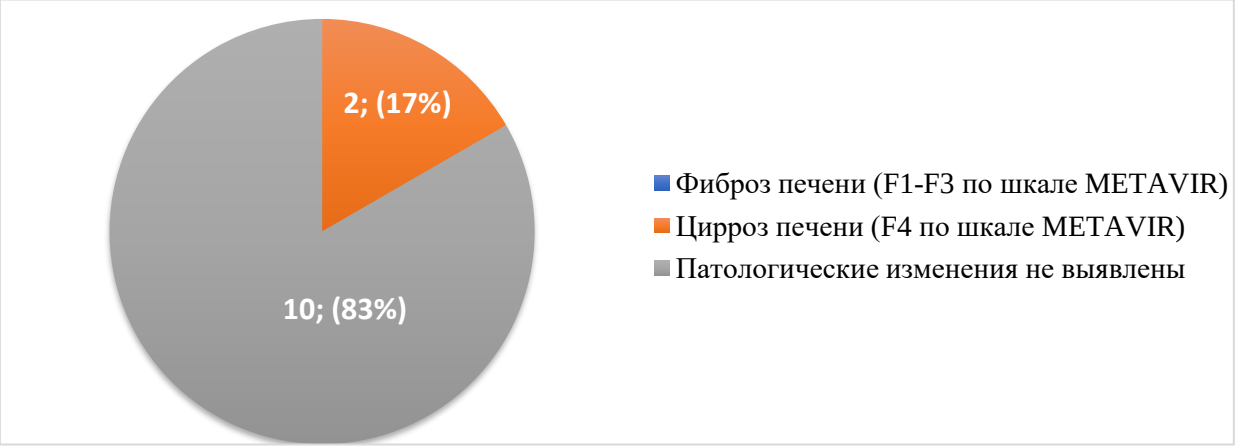


Рисунок 51 – Частота развития поражения печени у пациентов с муковисцидозом из Республики Ингушетия

Установлено, что у большинства (83%) пациентов с МВ из РИ отсутствуют патологические изменения печени в виде фиброза и мелкоузлового билиарного цирроза печени. Цирроз печени выявлен у 2-х пациентов, составляя 17% от общей выборки.

Распределение пациентов с МВ из РИ с различной степенью тяжести панкреатической недостаточности, представлено на Рисунке 52.



Рисунок 52 – Степень тяжести панкреатической недостаточности (%), у пациентов с муковисцидозом из Республики Ингушетия

%

Установлено, что все пациенты из РИ с единственным патогенным вариантом гена *CFTR c.1545_1546del, p.Tyr515**, ожидаемо имели тяжелую степень панкреатической недостаточности.

Проведен анализ ключевых показателей спирометрии (Рисунок 53).

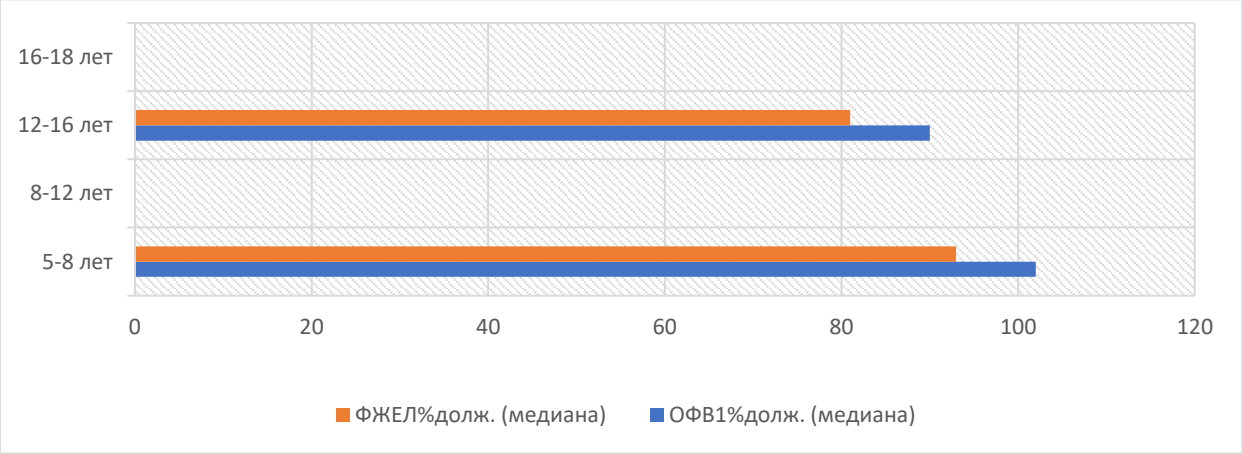


Рисунок 53 – Показатели спирометрии у пациентов с муковисцидозом из Республики Ингушетия, в зависимости от возраста пациентов

Средние показатели ОФВ1 и ФЖЕЛ у пациентов из РИ составили 82,5±32,9 %долж. и 77,5±27,3 %долж., соответственно. Медианы: 96[76;102,5] %долж. и 87[70,25;94,25] %долж., соответственно. На момент нашего исследования, отсутствовали пациенты в возрастной группе 8-12 лет и 16-18 лет.

При микробиологическом исследовании образцов мокроты наблюдаемых пациентов, были определены 13 микроорганизмов (Рисунок 54). Наиболее частым микроорганизмом у данной группы пациентов был *P. aeruginosa*, составляя 83,3% (10 пациентов), из которых: хроническое инфицирование – 3 пациента (30%); единичный высев за весь период наблюдения – 4 пациента (40%); мукоидная форма – 3 пациента (30%). Доля *S. Aureus,* составила 50% (6 пациентов), из них согласно методу Cefoxitin-Screen – 4 штамма (66,7%) были устойчивы к метициллину. *A. Xylosoxidans* был выделен у 1-го пациента (единичный высев), составляя 8,3% от общей выборки.

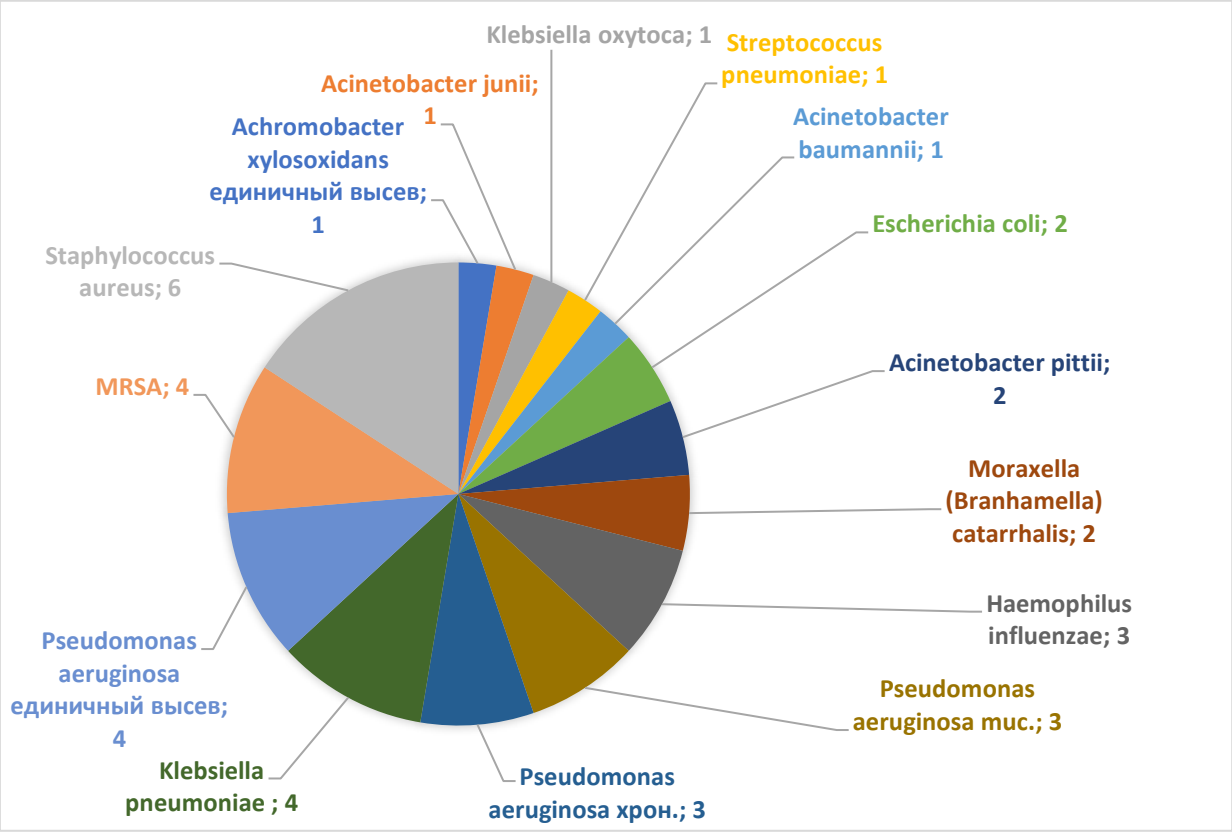


Рисунок 54 – Микробиота дыхательных путей пациентов с муковисцидозом из Республики Ингушетия (число больных)

На Рисунке 55 показана частота различных осложнений верхних и нижних дыхательных путей.

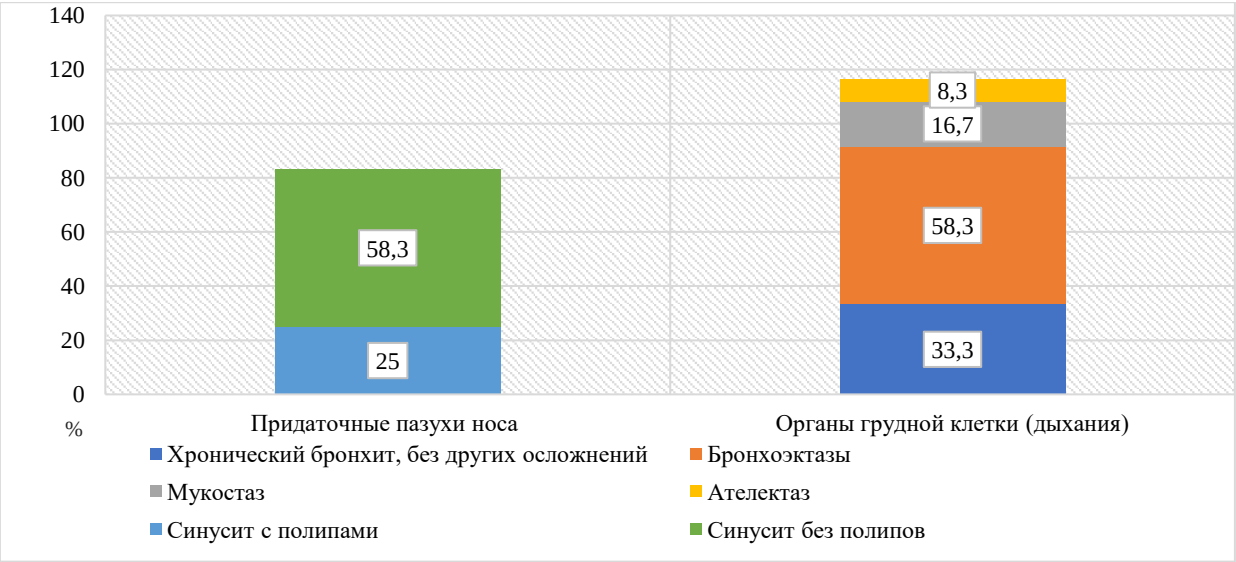


Рисунок 55 – Частота (%) больных муковисцидозом из Республики Ингушетия, с различными осложнениями верхних и нижних дыхательных путей по данным компьютерной томографии

Показано, что у пациентов из РИ, наиболее частым осложнением нижних дыхательных путей являются бронхоэктазы, составляя 58,3% (7 пациентов). Доля таких осложнений как ателектаз и мукостаз, составила 8,3% и 16,7 % соответственно. Из всей выборки, у 4-х пациентов (33,3%) диагностирован только хронический бронхит. Среди обследуемой группы, преобладают пациенты с синуситом без полипов – 7 пациентов (58,3%).

4.4. Республика Дагестан

В РД обследовано 20 пациентов с МВ. В Таблице 39 представлены основные сведения о пациентах.

Таблица 39 – Общая характеристика пациентов с муковисцидозом из Республики Дагестан

Годы Me[Q1;Q3]	Пациенты, n	Сибсы (пары) n	Девочки, n (%)	Мальчики, n (%)	Частота в субъекте
1,04[0,62;2,6]	20	-	8(40)	12(60)	1:161 653

4.4.1. Спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR* у детей с муковисцидозом из Республики Дагестан

В ходе ретроспективного анализа молекулярно-генетических исследований (n=16) и проспективного проведения молекулярно-генетического исследования (n=4) с помощью технологии высокопроизводительного секвенирования (NGS) у пациентов с МВ из РД, были выявлены наиболее частые варианты гена *CFTR* и установлен спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR* (Таблица 40). Все выявленные генетические варианты в проспективной части исследования были валидированы с помощью секвенирования по Сэнгеру.

В РД отмечается разнообразие пациентов гомозиготных по различным вариантам гена *CFTR*. Вероятно, это связано с многонациональностью в данном субъекте СКФО. Идентифицировано 15 различных патогенных

вариантов гена *CFTR*. Наиболее частыми являются *c.3196C>T, p.Arg1066Cys* и *c.1545_1546del, p.Tyr515**, составляя 17,5% и 15% соответственно.

Таблица 40 – Спектр выявленных патогенных вариантов в гене *CFTR* у детей с муковисцидозом из Республики Дагестан

№	Традиционное название	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Гетер. / Гомоз. пациенты,n	Число аллелей, абс.(%)
1	*R1066C*	*c.3196C>T*	*p.Arg1066Cys*	3/2	7(17,5)
2	*1677delTA*	*c.1545_1546del*	*p.Tyr515**	4/1	6(15)
3	*F508del*	*c.1521_1523del*	*p.Phe508del*	0/2	4(10)
4	*S1159F*	*c.3476C>T*	*p.Ser1159Phe*	1/1	3(7,5)
5	*c.3815_3816insTTG*	*c.3815_3816insTTG*	*p.Val1272-Ser1273insTrp*	1/1	3(7,5)
6	*A96E*	*c.287C>A*	*p.Ala96Glu*	0/1	2(5)
7	*N1303K*	*c.3909C>G*	*p.Asn1303Lys*	2/0	2(5)
8	*681delC*	*c.550delC*	*p.Leu184Phefs*5*	0/1	2(5)
9	*R117H*	*c.350G>A*	*p.Arg117His*	2/0	2(5)
10	*712-1G->T*	*c.580-1G>T*	*	0/1	2(5)
11	-	*c.2537G>A*	*p.Trp846**	0/1	2(5)
12	-	*c.3084_3088delinsATG*	*p.Met1028Ilefs*18*	0/1	2(5)
13	*E92K*	*c.274G>A*	*p.Glu92Lys*	1/0	1(2,5)
14	*R347H*	*c.1040G>A*	*p.Arg347His*	1/0	1(2,5)
15	*c.353delC*	*c.353del*	*p.Ser118Leufs*6*	1/0	1(2,5)
Примечание - * - нет названия белка					

Из 20 пациентов - 2(10%) являлись гомозиготами по *c.3196C>T, p.Arg1066Cys*, 3(15%) – были компаунд гетерозиготы. Один пациент (5%) являлся гомозиготным по варианту *c.1545_1546del, p.Tyr515**, 4(20%) - компаунд гетерозиготы.

Наиболее частый в РФ (51,4%) патогенный вариант *c.1521_1523del*, в РД составил лишь 10% мутантных аллелей.

Обращает на себя внимание патогенный вариант *c.3084_3088delinsATG*, который ранее был описан как вариант встречающийся у пациента из РСОА

[5]. Согласно нашему анализу, биологические родители обследуемого пациента относятся к коренным народам Дагестана, но сам пациент был рожден в РСОА.

В нашем исследовании, впервые описан патогенный вариант *c.2537G>A, p.Trp846** у пациента из РД. Вариант входит в базу данных HGMD как патогенный вариант гена *CFTR*, описан в зарубежных литературных источниках, но не описан в отечественной литературе. Учитывая выявленную у пациента с данным вариантом тяжелую степень панкреатической недостаточности (фекальная эластаза 1 <50 мкг Э/г кала), данный мутантный аллель обуславливает «тяжелый» фенотип.

В РД идентифицировано 15 патогенных вариантов гена *CFTR* – 10 имеют «тяжелый» фенотип, 5 «мягкий» фенотип. Определена доля пациентов, согласно прогнозируемому фенотипу (Рисунок 56).

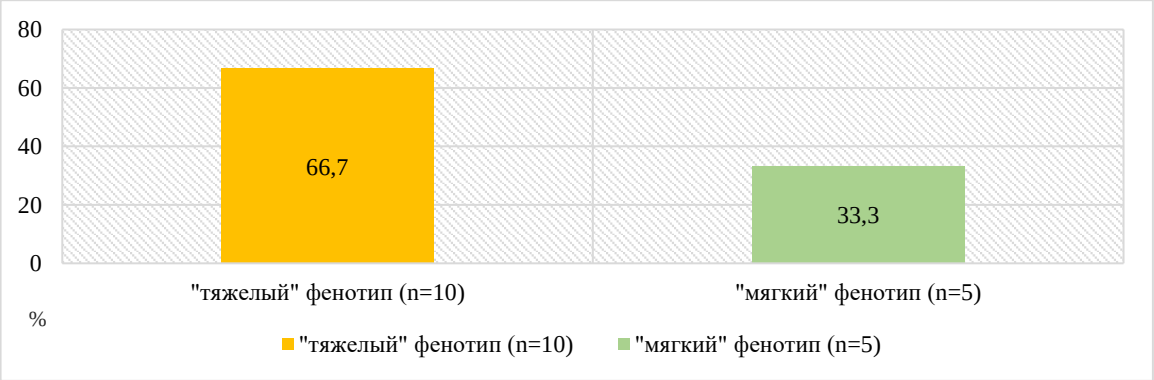


Рисунок 56 – Доля «мягких» и «тяжёлых» фенотипов у наблюдаемых пациентов с муковисцидозом их Республики Дагестан

Установлено, что в РД преобладают пациенты с «тяжелым» фенотипом, составляя 66,7%.

Проведен анализ результатов НС (Рисунок 57).

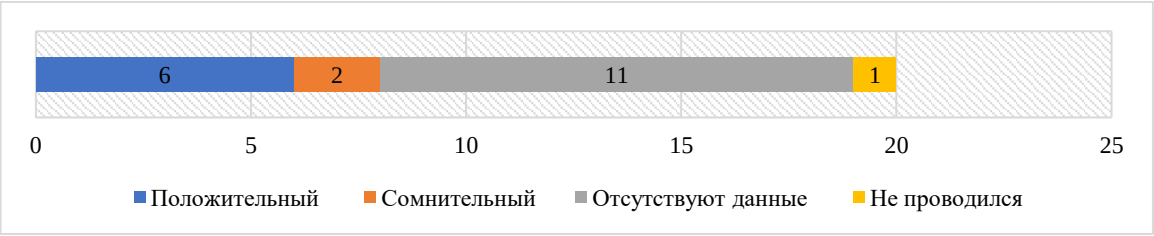


Рисунок 57 – Результаты неонатального скрининга у пациентов с муковисцидозом из Республики Дагестан (число пациентов)

Установлено, что НС проведен 19-и пациентам, составляя 95%. В 31,6% случаев результат был положительным, в 10,5% – сомнительным, отрицательных результатов не выявлено. У 57,9% пациентов отсутствовали данные о результатах НС, в 5% случаев НС не проводился.

Проведена сравнительная характеристика частот патогенных вариантов гена *CFTR* у наблюдаемых пациентов с пациентами, проживающими в других регионах РФ (Рисунок 58).

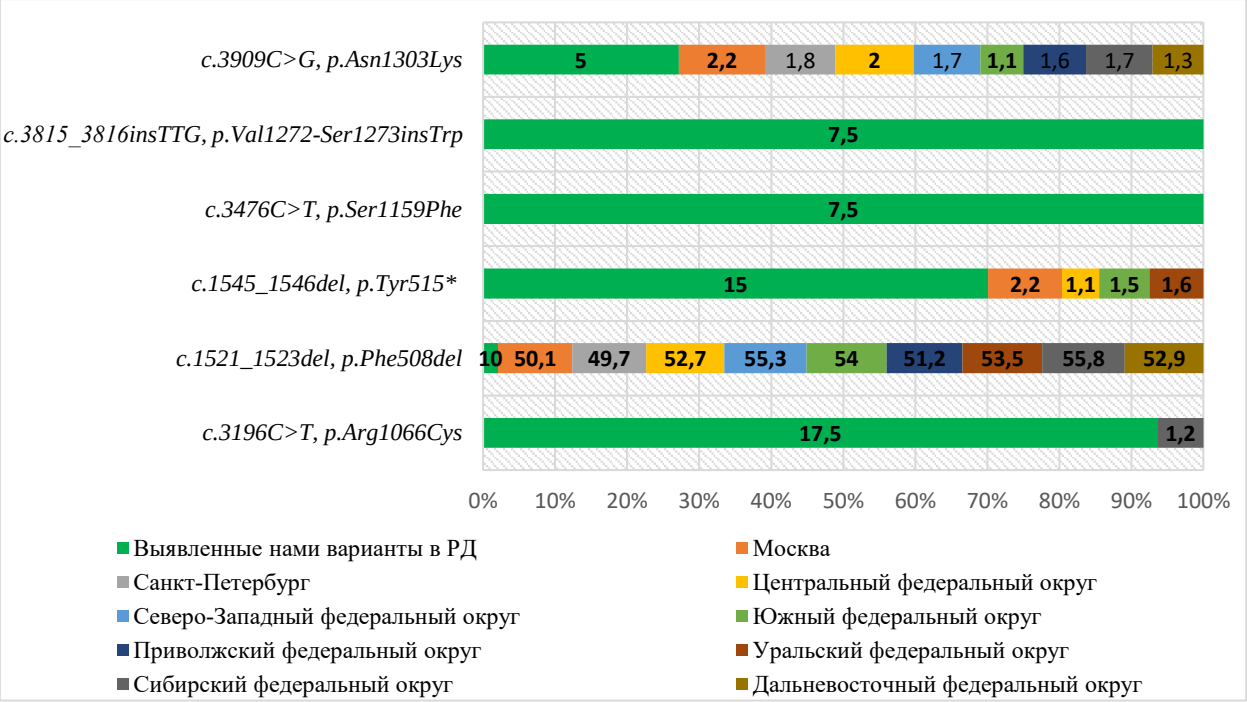


Рисунок 58 – Сравнительная характеристика частот (%) вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у наблюдаемых пациентов с муковисцидозом из Республики Дагестан и пациентов, проживающих в других регионах Российской Федерации (представлены генетические варианты с частотой более 1,0%)

Согласно анализу больные МВ из РД имеют особенности спектра частот аллелей гена *CFTR* в сравнении с пациентами, проживающими в других регионах РФ, в виде высокой частоты патогенных вариантов: *c.3196C>T, p.Arg1066Cys* (РД – 17,5%; Сибирский федеральный округ – менее 1,2%), *c.1545_1546del, p.Tyr515** (РД – 15%; другие федеральные округа – менее 2,2%), *c.3476C>T, p.Ser1159Phe* и *c.3815_3816insTTG, p.Val1272-*

Ser1273insTrp (РД – 7,5%; другие федеральные округа – менее 1%), *c.3909C>G, p.Asn1303Lys* (РД – 5%; другие федеральные округа – менее 2,2%). В РД также отмечена наименьшая частота варианта *c.1521_1523del, p.Phe508del*, среди других федеральных округов (РД – 10%; другие федеральные округа – более 49,7%).

4.4.2. Фенотипические особенности больных муковисцидозом из Республики Дагестан

На Рисунке 59 и 60 отражены показатели потового теста у наблюдаемой группы: методом проводимости и методом титрования.

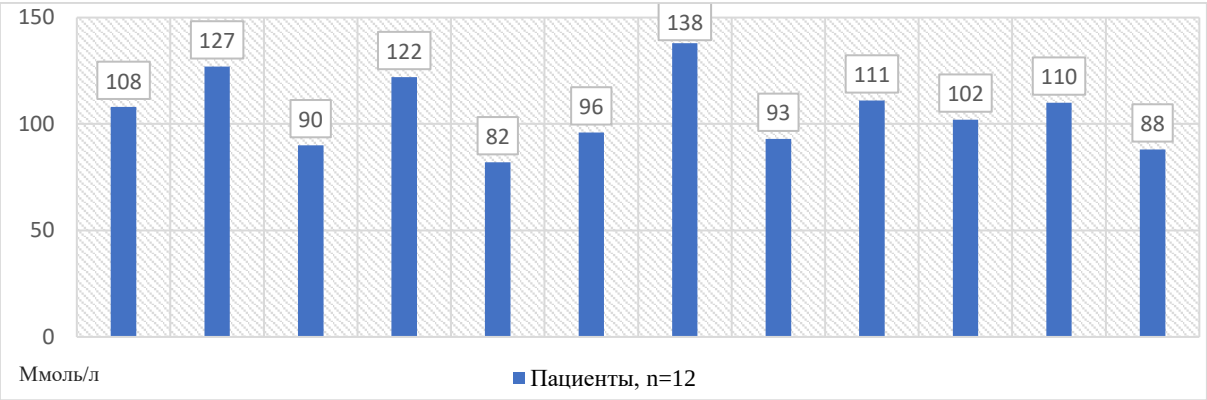


Рисунок 59 – Показатели потового теста у пациентов с муковисцидозом из Республики Дагестан, выполненного методом проводимости (ммоль/л)

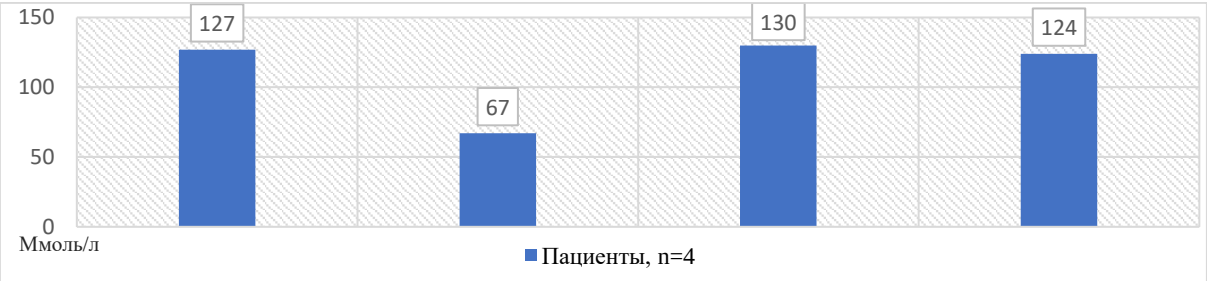


Рисунок 60 – Показатели потового теста у пациентов с муковисцидозом из Республики Дагестан, выполненного методом титрования (ммоль/л)

Средние показатели потовой пробы методом проводимости составили 105,6±17 ммоль/л, медиана 105 ммоль/л. Средние показатели потовой пробы методом титрования составили 112±30 ммоль/л, медиана 125,5 ммоль/л. Из 20-и пациентов, потовая проба проведена 16, составляя 80% от общей выборки.

Проведен анализ частоты возникновения первичных проявлений МВ у пациентов из РД (Рисунок 61).

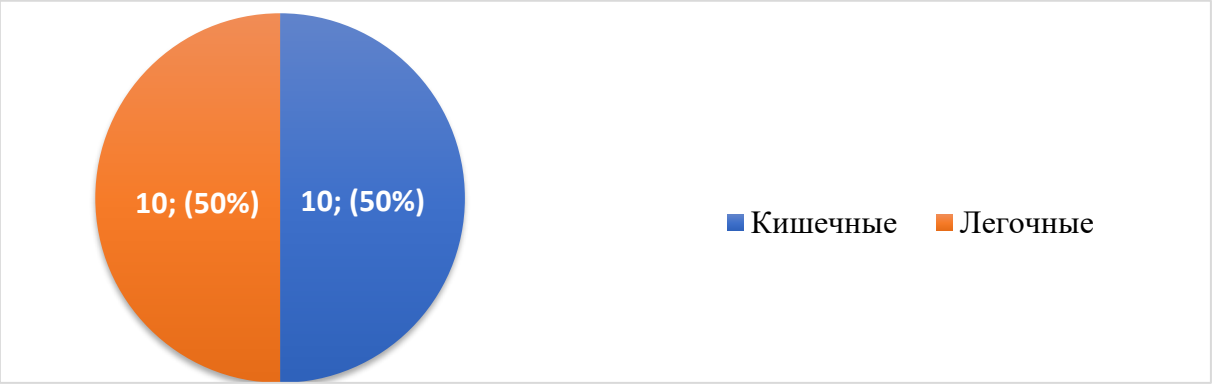


Рисунок 61 – Распределение долей первичных клинических проявлений муковисцидоза у пациентов из Республики Дагестан

Показано, что у пациентов из РД, легочные и кишечные проявления МВ, как дебют заболевания, встречаются с одинаковой частотой (50%). Учитывая разнообразие патогенных вариантов гена *CFTR* и маленькую выборку пациентов с наиболее частыми вариантами *c.3196C>T, p.Arg1066Cys* и *c.1545_1546del, p.Tyr515**, анализ взаимосвязи генотипа с легочными и кишечными проявлениями МВ не проводился.

Проведен анализ частоты возникновения мекониевого илеуса (Рисунок 62). Из всей выборки пациентов, мекониевый илеус диагностирован у 1-го пациента, составляя 5%.



Рисунок 62 – Частота возникновения врожденной кишечной непроходимости у пациентов с муковисцидозом из Республики Дагестан

Определена частота электролитных нарушений (Рисунок 63). Установлено, что электролитные нарушения выявлены у 11(55%) пациентов.



Рисунок 63 – Частота электролитных нарушений у пациентов с муковисцидозом из Республики Дагестан

Проведен анализ взаимосвязи наиболее частых патогенных вариантов гена *CFTR c.3196C>T, p.Arg1066Cys* и *c.1545_1546del, p.Tyr515** и электролитных нарушений в РД (Таблица 41).

Таблица 41 – Взаимосвязь патогенных вариантов гена *CFTR* с электролитными нарушениями у пациентов с муковисцидозом из Республики Дагестан

Патогенный вариант	Электролитные нарушения		p
	Диагностированы	Не диагностированы	
(1) Пациенты с патогенным вариантом с.*1545_1546del, p.Tyr515** хотя бы на одном аллеле	4	1	$P_{1,2}$ = 0,52
(2) Пациенты с патогенным вариантом *c.3196C>T, p.Arg1066Cys* хотя бы на одном аллеле	2	3	
(3) Пациенты с другими патогенными вариантами гена *CFTR*	7	6	$P_{1,3}$ = 0,31
Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами.			

Как видно из Таблицы 41, развитие электролитных нарушений у пациентов из РД не зависят от патогенных вариантов гена *CFTR c.3196C>T, p.Arg1066Cys* и *c.1545_1546del, p.Tyr515**.

Частота развития поражения печени представлена на Рисунке 64.

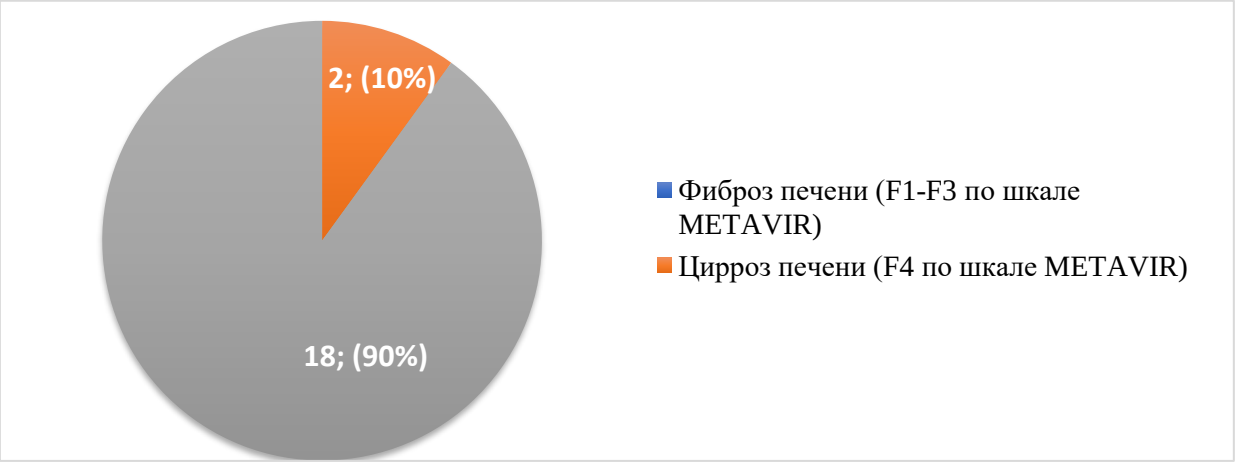


Рисунок 64 – Частота развития поражения печени у пациентов с муковисцидозом из Республики Дагестан

Установлено, что у большинства (90%) пациентов с МВ из РД отсутствуют патологические изменения печени в виде фиброза и мелкоузлового билиарного цирроза печени. У 2-х пациентов (10%) с патогенными вариантами *c.3196C>T, p.Arg1066Cys* и *c.3084_3088delinsATG, p.Met1028Ilefs*18* в гомозиготном состоянии выявлен цирроз печени. Ввиду разнообразия патогенных вариантов гена *CFTR* и маленькой выборки пациентов с поражением печени, статистический анализ взаимосвязи не проводился.

Степень тяжести панкреатической недостаточности (%) у пациентов с МВ из РД, в зависимости от патогенных вариантов гена *CFTR*, представлена на рисунках 65 и 66. Установлено, что 14 пациентов из РД имели тяжелую степень панкреатической недостаточности, составляя 70% от общей выборки. Пациенты с вариантом *c.1545_1546del, p.Tyr515*; c.3196C>T, p.Arg1066Cys; c.1521_1523del, p.Phe508del; c.2537G>A, p.Trp846*; c.550del, p.Leu184Phefs*5* в гомозиготном состоянии, в 100% случаев имели тяжелую степень панкреатической недостаточности. Пациенты с вариантом *c.287C>A, p.Ala96Glu* в гомозиготном и *c.350G>A, p.Arg117His* в компаунд гетерозиготном состоянии, всегда (100%) имели сохранную внешнесекреторную функцию поджелудочной железы.

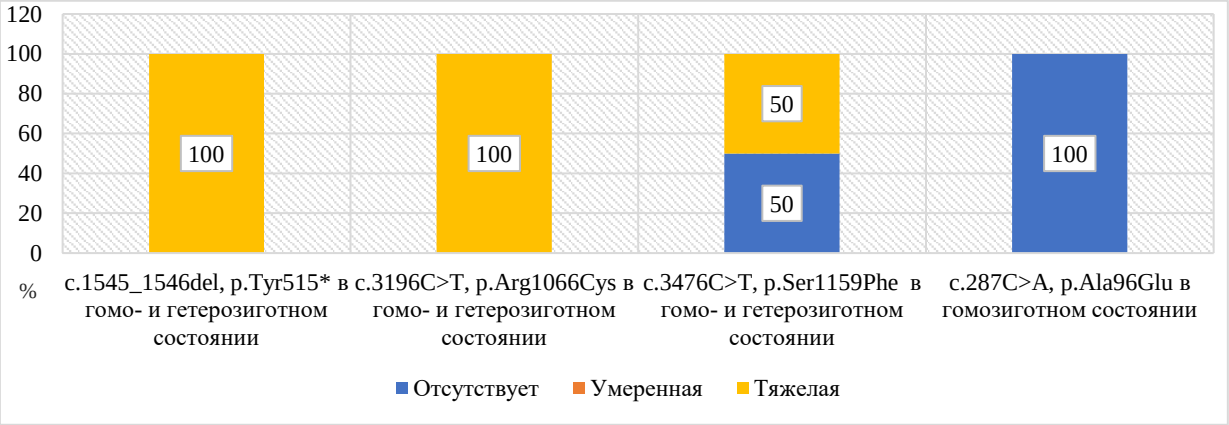


Рисунок 65 – Степень тяжести панкреатической недостаточности (%) у пациентов с муковисцидозом из Республики Дагестан, в зависимости от патогенных вариантов гена *CFTR*

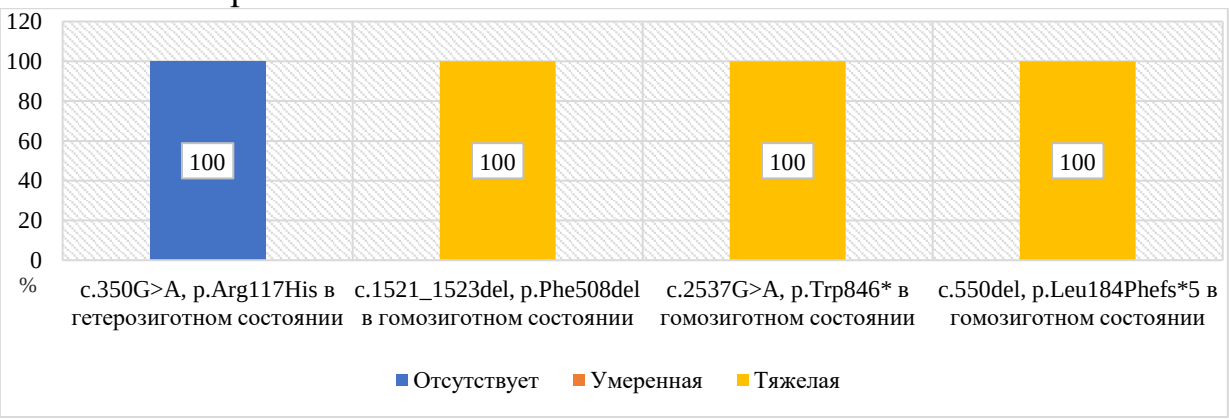


Рисунок 66 – Степень тяжести панкреатической недостаточности (%) у пациентов с муковисцидозом из Республики Дагестан, в зависимости от патогенных вариантов гена *CFTR*

Проведен анализ ключевых показателей спирометрии у наблюдаемых пациентов (Рисунок 67).

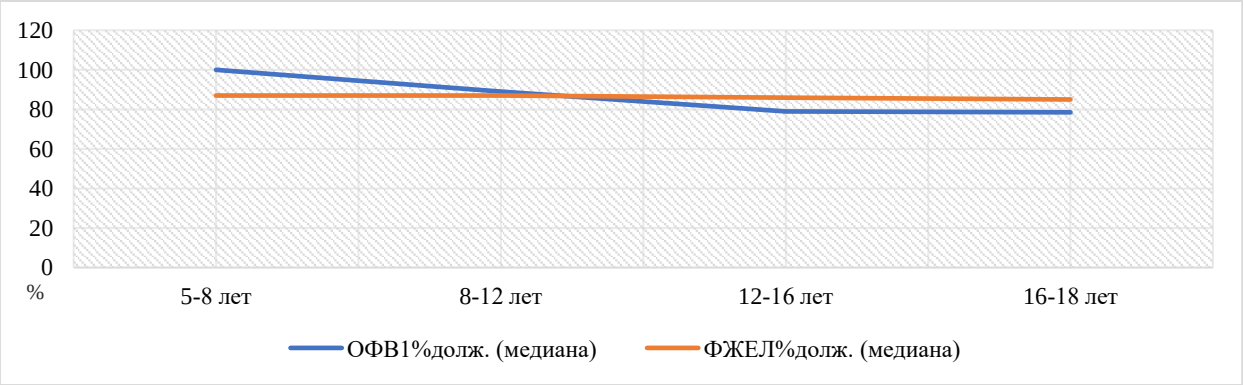


Рисунок 67 – Показатели спирометрии у пациентов с муковисцидозом из Республики Дагестан, в зависимости от возраста пациентов

Средние показатели ОФВ1 и ФЖЕЛ у пациентов из РД составили 89,7±17,9 %долж. и 84,2±16,3 %долж., соответственно. Медианы: 89[78,5;101] %долж. и 87[74,5;91] %долж., соответственно. Показано, что исходно ключевые показатели спирометрии у данной группы пациентов в пределах нормальных значений. Отмечается некоторое снижение ОФВ1%долж. к 12 годам, оставаясь в пределах нормальный значений (>80%долж.).

При микробиологическом исследовании образцов мокроты пациентов из РД было выделено 23 микроорганизма (Рисунок 68).

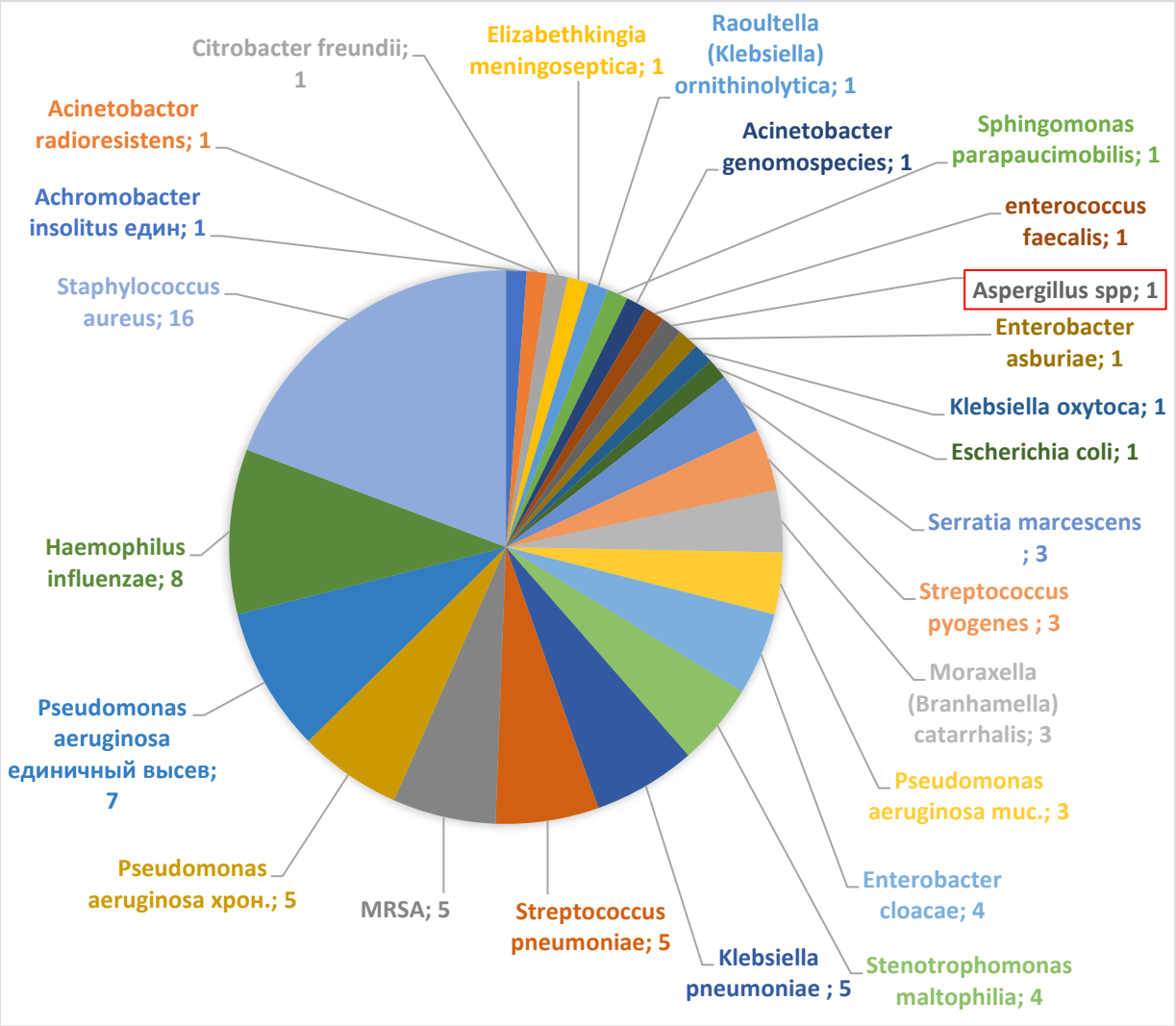


Рисунок 68 – Микробиота дыхательных путей пациентов с муковисцидозом из Республики Дагестан (число больных)

Наиболее частым микроорганизмом у данной группы пациентов был *S. Aureus*, составляя 80% (16 пациентов), из них согласно методу Cefoxitin-Screen – 5 штаммов (31,2%) были устойчивы к метициллину.

Доля *P. aeruginosa* составила 75% (15 пациентов), из которых: хроническое инфицирование – 5 пациентов (33,3%); единичный высев за весь период наблюдения – 7 пациента (46,7%); мукоидная форма – 3 пациента (20%). *A. Xylosoxidans* не выделен ни у 1-го пациента из РД. РД является единственным субъектом, где получен высев *Aspergillus spp*, доля которого в республике составила 5% (1 пациент).

На Рисунке 69 показана частота различных осложнений верхних и нижних дыхательных путей у пациентов из РД.

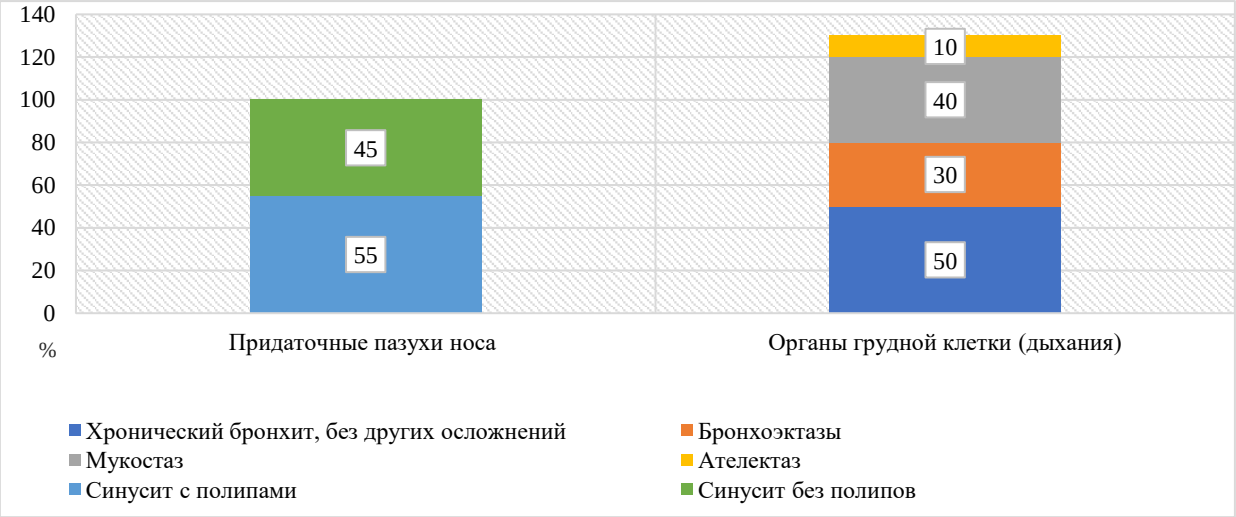


Рисунок 69 – Частота (%) больных муковисцидозом из Республики Дагестан, с различными осложнениями верхних и нижних дыхательных путей по данным компьютерной томографии

Показано, что у пациентов с МВ из РД преобладает хронический бронхит, без осложнений, составляя 50% (10 пациентов). Доля таких осложнений как бронхоэктазы, ателектазы и мукостаз, составила 30%, 10%, 40% соответственно. Ввиду разнообразия патогенных вариантов гена *CFTR*, статистический анализ взаимосвязи вариантов гена *CFTR* и осложнений верхних и нижних дыхательных путей, не проводился.

4.5. Республика Северная Осетия-Алания

В РСОА обследовано 9 пациентов с МВ. В Таблице 42 представлены основные сведения о пациентах.

Таблица 42 – Общая характеристика пациентов с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания

Годы Me[Q1;Q3]	Пациенты, n	Сибсы (пары) n	Девочки, n (%)	Мальчики, n (%)	Частота в субъекте
4,42[1,41;6,59]	9	-	4(44,4)	5(55,6)	1:75 469

4.5.1. Спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR* у детей с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания

В ходе ретроспективного анализа молекулярно-генетических исследований (n=8) и проспективного проведения молекулярно-генетического исследования (n=1) с помощью технологии высокопроизводительного секвенирования (NGS) у пациентов с МВ из РСОА, были выявлены наиболее частые варианты гена *CFTR* и установлен спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR* (Таблица 43). Все выявленные генетические варианты в проспективной части исследования были валидированы с помощью секвенирования по Сэнгеру.

Таблица 43 – Спектр выявленных патогенных вариантов в гене *CFTR* у детей с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания

№	Традиционное название	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Гетерозиготные/ гомозиготные пациенты,n	Число аллелей, абс.(%)
1	*W1282X*	*c.3846G>A*	*p.Trp1282**	5/2	9(50)
2	*1677delTA*	*c.1545_1546del*	*p.Tyr515**	1/2	3(16,7)
3	*F508del*	*c.1521_1523del*	*p.Phe508del*	2/0	2(11,1)
4	*R553X*	*c.1657C>T*	*p.Arg553**	1/0	1(5,6)
5	*2184insA*	*c.2052_2053insA*	*p.Gln685Thrfs*4*	1/0	1(5,6)
6	*2789+5G>A*	*c.2657+5G>A*	*	1/0	1(5,6)
7	*840insT*	*c.708dup*	*p.Gln237Serfs*21*	1/0	1(5,6)
Примечание - * - нет названия белка					

Идентифицировано 7 патогенных вариантов гена *CFTR*, наиболее частыми вариантами являются *c.3846G>A, p.Trp1282** и *c.1545_1546del, p.Tyr515**, составляя 66,7% мутантных аллелей (50% и 16,7% соответственно).

Из 9 пациентов - 2(22,2%) являлись гомозиготами по *c.3846G>A, p.Trp1282**, 5(55,6%) – были компаунд гетерозиготы, 7(77,8%) пациентов имели вариант *c.3846G>A, p.Trp1282** хотя бы на одном аллеле. Один пациент (11,1%) являлся гомозиготным по *c.1545_1546del, p.Tyr515**, 1(11,1%) – компаунд гетерозиготным. Наиболее частый в РФ (51,4%) патогенный вариант *c.1521_1523del*, в РСОА составил 11,1% мутантных аллелей.

Выявленные мажорные варианты гена *CFTR c.3846G>A, p.Trp1282** (50%); *c.1545_1546del, p.Tyr515** (16,7%) и *c.1521_1523del, p.Phe508del* (11,1%) у пациентов с МВ из РСОА составляют 77,8% мутантных аллелей. Что позволяет определить молекулярно-генетическую причину с вероятностью 77,8% (Рисунок 115).

Как видно из Таблицы 44, имеются некоторые гендерные различия в генотипах у наблюдаемых пациентов.

Таблица 44 – Распределение генотипа по гендерной структуре

Генотип	Девочки, n(%)	Мальчики, n(%)
c.3846G>A, p.Trp1282/ c.3846G>A, p.Trp1282**	2(50)	0
c.3846G>A, p.Trp1282/* другой патогенный вариант*	2(50)	3(60)
c.1545_1546del, p.Tyr515/ c.1545_1546del, p.Tyr515**	0	1(20)
c.1545_1546del, p.Tyr515/* другой патогенный вариант**	1(25)	0
c.1521_1523del, p.Phe508del/ другой патогенный вариант***	1(25)	1(20)
c.1657C>T, p.Arg553/ c.2657+5G>A*	0	1(20)
Примечание – * - *c.708dup, c.1521_1523del, c.2052_2053insA, c.1545_1546del;* ** - *c.3846G>A;* *** - *c.3846G>A,*		

Все девочки и 60% мальчиков с МВ из РСОА имели патогенный вариант *c.3846G>A, p.Trp1282** хотя бы на одном аллеле. По всей выборке пациентов чаще болеют мальчики, составляя 55,6%.

В РСОА выявлено 7 патогенных вариантов гена *CFTR* – 6 имеют «тяжелый» фенотип, 1 «мягкий» фенотип. Определена доля пациентов, согласно прогнозируемому фенотипу (Рисунок 70).

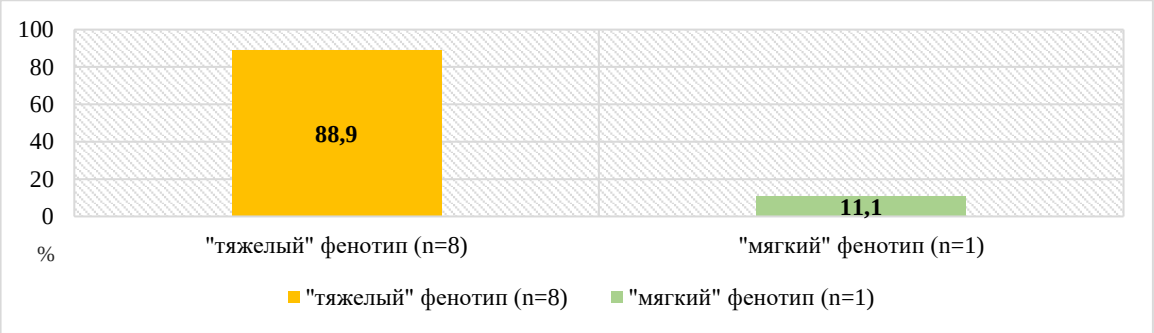


Рисунок 70 – Доля «мягких» и «тяжёлых» фенотипов у наблюдаемых пациентов с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания

Установлено, что в РСОА преобладают пациенты с «тяжелым» фенотипом, составляя 88,9%.

Проведен анализ результатов НС (Рисунок 71).

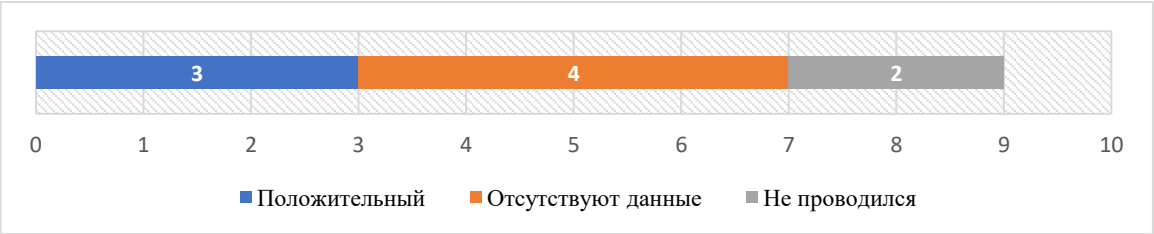


Рисунок 71 – Результаты неонатального скрининга у пациентов с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания (число пациентов)

Установлено, что НС проведен 7-и пациентам, составляя 77,8%. В 42,9% случаев результат был положительным. У 57,1% пациентов отсутствовали данные о результатах НС, в 22,2% случаев НС не проводился.

Проведена сравнительная характеристика частот патогенных вариантов гена *CFTR* у наблюдаемых пациентов с пациентами, проживающими в других регионах РФ (Рисунок 72).

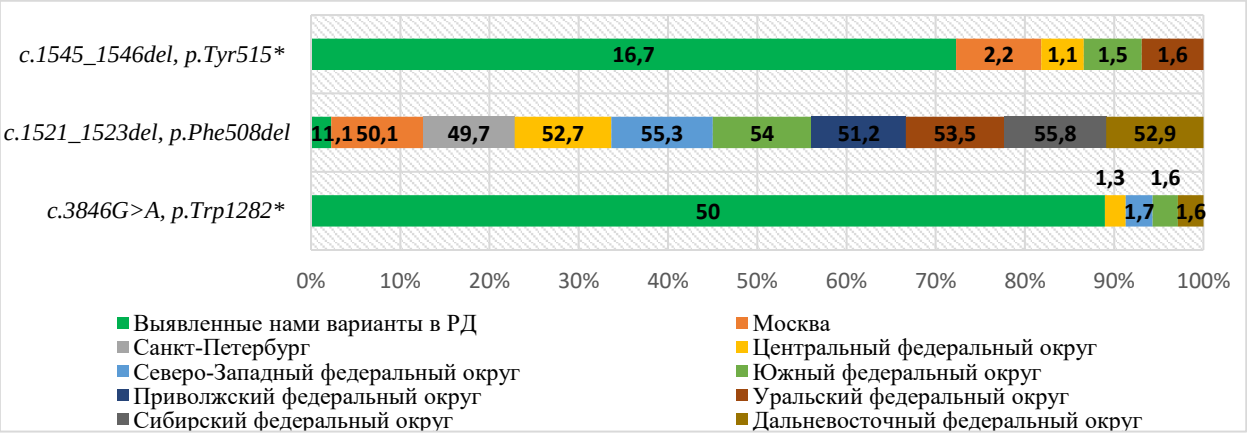


Рисунок 72 – Сравнительная характеристика частот (%) вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у наблюдаемых пациентов с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания и пациентов, проживающих в других регионах Российской Федерации (представлены генетические варианты с частотой более 1,0%)

Согласно анализу больные МВ из РСОА имеют особенности спектра частот аллелей гена *CFTR* в сравнении с пациентами, проживающими в других регионах РФ, в виде высокой частоты патогенных вариантов: *c.3846G>A, p.Trp1282** (РСОА – 50%; другие федеральные округа – менее 1,7%), *c.1545_1546del, p.Tyr515** (РСОА – 16,7%; другие федеральные округа – менее 2,2%) и наименьшую частоту варианта *c.1521_1523del, p.Phe508del* (РСОА – 11%; другие федеральные округа – более 49,7%).

4.5.2. Фенотипические особенности больных муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания

Согласно анализу, у наблюдаемых нами пациентов из РСОА, потовый тест был проведен только методом проводимости (Рисунок 73).

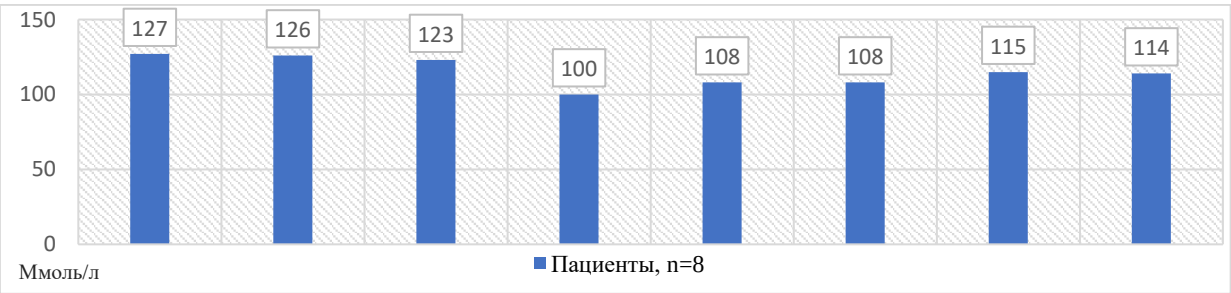


Рисунок 73 – Показатели потового теста у пациентов с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания, проведенного методом проводимости (ммоль/л)

Средние показатели потовой пробы у пациентов из РИ составили 115,1±9,7 ммоль/л, медиана 114,5 ммоль/л. Из 9-и пациентов, потовая проба проведена 8-и, составляя 88,9% от общей выборки.

Проведен анализ частоты возникновения первичных проявлений МВ у наблюдаемых пациентов (Рисунок 74). Показано, что у пациентов из РСОА, дебют МВ чаще был с кишечных проявлений заболевания (56%).

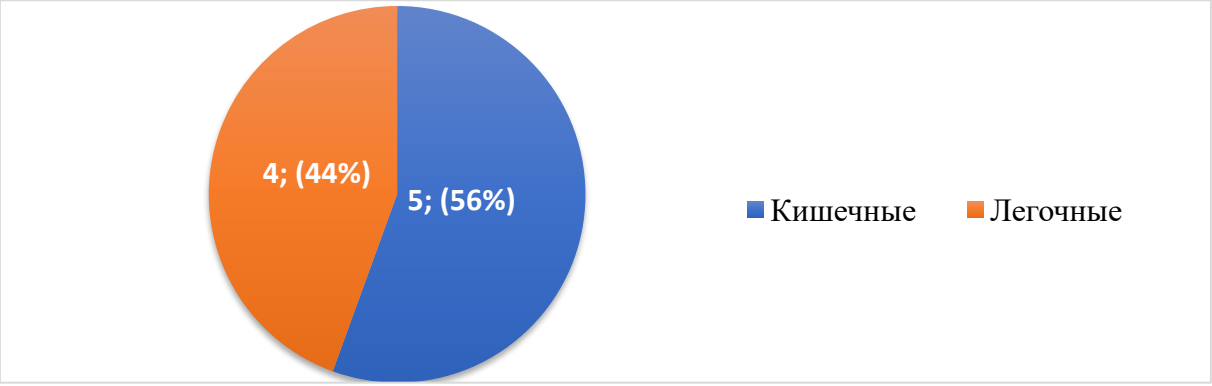


Рисунок 74 – Распределение долей первичных клинических проявлений муковисцидоза у пациентов из Республики Северная Осетия-Алания

Изучена взаимосвязь наиболее частого патогенного варианта гена *CFTR* *c.3846G>A, p.Trp1282** в РСОА, с легочными и кишечными проявлениями в дебюте заболевания (Таблица 45).

Таблица 45 – Взаимосвязь наиболее частого патогенного варианта гена *CFTR* с легочными и кишечными проявлениями муковисцидоза, у пациентов из Республики Северная Осетия-Алания

Патогенный вариант (хотя бы на одном аллеле)	Кишечные проявления n	Легочные проявления n	p
*c.3846G>A, p.Trp1282**	5	2	0,16
Другие патогеные варианты	0	2	
Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами.			

Установлено, что дебют МВ у пациентов из РСОА с кишечных или легочных проявлений, не зависит от патогенных вариантов гена *CFTR*.

Проведен анализ частоты возникновения мекониевого илеуса (Рисунок 75).



Рисунок 75 – Частота возникновения врожденной кишечной непроходимости у пациентов с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания

У 2-х (22%) пациентов из РСОА диагностирован мекониевый илеус, которые имели патогенный вариант *c.3846G>A, p.Trp1282** в гомозиготном и компаунд гетерозиготном состоянии. Проведен анализ взаимосвязи патогенного варианта гена *CFTR c.3846G>A, p.Trp1282** и мекониевого илеуса (Таблица 46).

Таблица 46 – Взаимосвязь патогенного варианта *c.3846G>A, p.Trp1282** с возникновением мекониевого илеуса у пациентов с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания

Патогенный вариант	Мекониевый илеус		p
	Диагностирован	Не диагностирован	
Пациенты с патогенным вариантом *c.3846G>A, p.Trp1282** хотя бы на одном аллеле	2	5	1
Пациенты с другими патогенными вариантами гена *CFTR*, не имевшие хотя на одном аллеле вариант *c.3846G>A, p.Trp1282**	0	2	
Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами.			

Установлено, что возникновение мекониевого илеуса не зависит от наличия хотя бы на одном аллеле патогенного варианта *c.3846G>A, p.Trp1282**.

Определена частота электролитных нарушений (Рисунок 76).



Рисунок 76 – Частота электролитных нарушений у пациентов с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания

Установлено, что электролитные нарушения не характерны для пациентов из РСОА, доля больных составила 22% (2 пациента). Учитывая маленькую выборку пациентов, статистический анализ не проводился.

Частота развития поражения печени представлена на Рисунке 77.

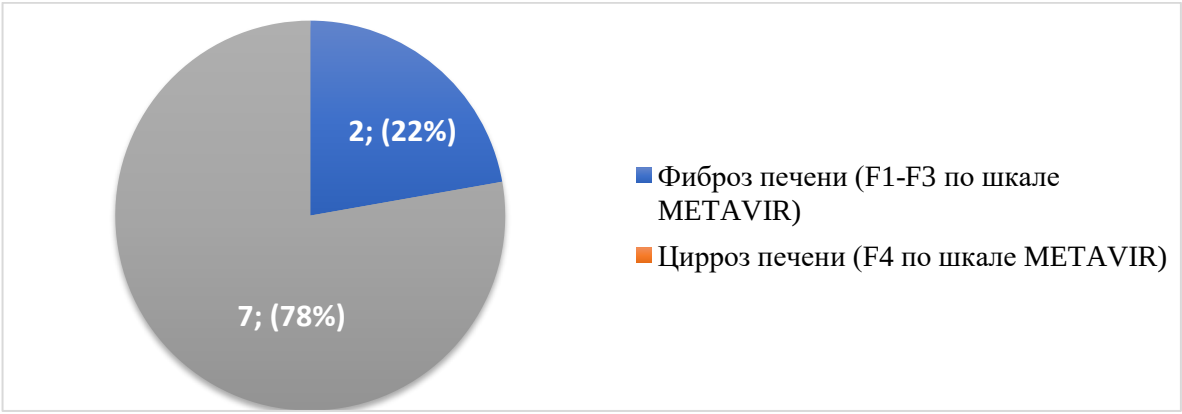


Рисунок 77 – Частота развития поражения печени у пациентов с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания

Установлено, что у большинства (78%) пациентов из РСОА отсутствуют патологические изменения печени в виде фиброза и мелкоузлового билиарного цирроза. Только у 2-х (22%) пациентов с генотипом *c.[1657C>T];[c.2657+5G>A],p.[Arg553*]* и *c.[708dup];[c.3846G>A], p.[Gln237Serfs*21];[Trp1282*]*, выявлены патологические изменения в виде фиброза печени. Учитывая маленькую выборку пациентов, статистический анализ взаимосвязи поражения печени и патогенных вариантов гена *CFTR*, не проводился.

Определена степень тяжести панкреатической недостаточности (Рисунок 78).

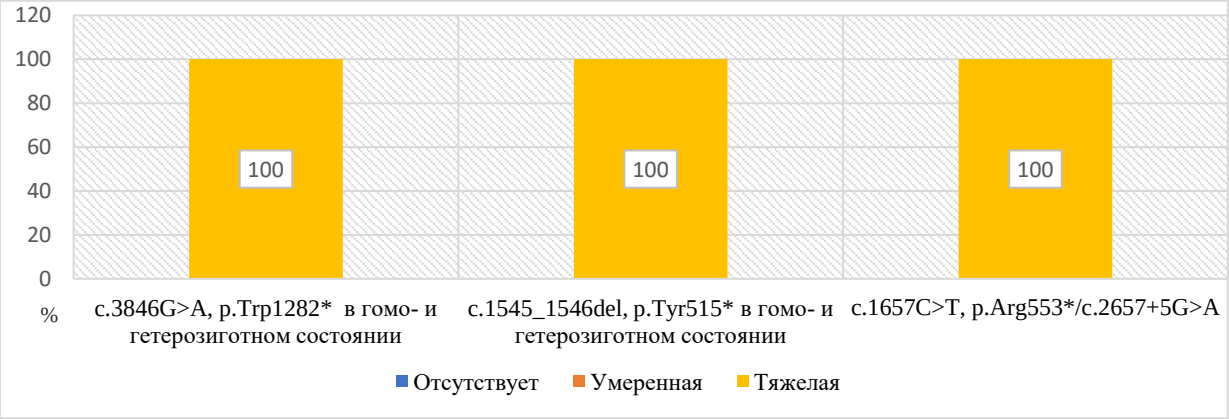


Рисунок 78 – Степень тяжести панкреатической недостаточности (%) у пациентов с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания, в зависимости от генотипа

Установлено, что все пациенты из РСОА, вне зависимости от патогенных вариантов гена *CFTR*, имели тяжелую степень панкреатической недостаточности.

Проведен анализ ключевых показателей спирометрии (Рисунок 79).

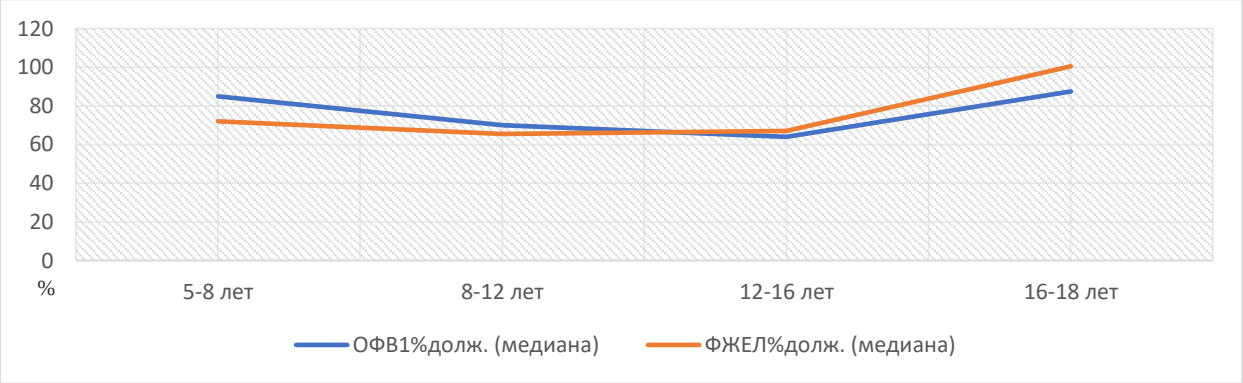


Рисунок 79 – Показатели спирометрии у пациентов с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания, в зависимости от возраста пациентов

Средние показатели ОФВ1 и ФЖЕЛ у пациентов из РСОА составили 76,6±15,3 %долж. и 74,4±17,1 %долж., соответственно. Медианы: 79,5[65,5;82,5] %долж. и 71,5[65,5;81] %долж., соответственно.

Согласно анализу изменений ОФВ1%долж и ФЖЕЛ%долж у пациентов из РСОА в зависимости от возраста установлено, что исходно (5-8 лет) ОФВ1 в пределах нормы. К возрасту 8-16 лет отмечается снижение ОФВ1 к 60%долж., с улучшением показателя к возрасту 18 лет. Тогда как ФЖЕЛ

исходно менее 80%долж, с постепенным снижением %долж. к 16 годам. Также как и с ОФВ1, отмечается улучшение %долж. к 18 годам.

При микробиологическом исследовании образцов мокроты пациентов из РСОА было выделено 14 микроорганизмов (Рисунок 80).

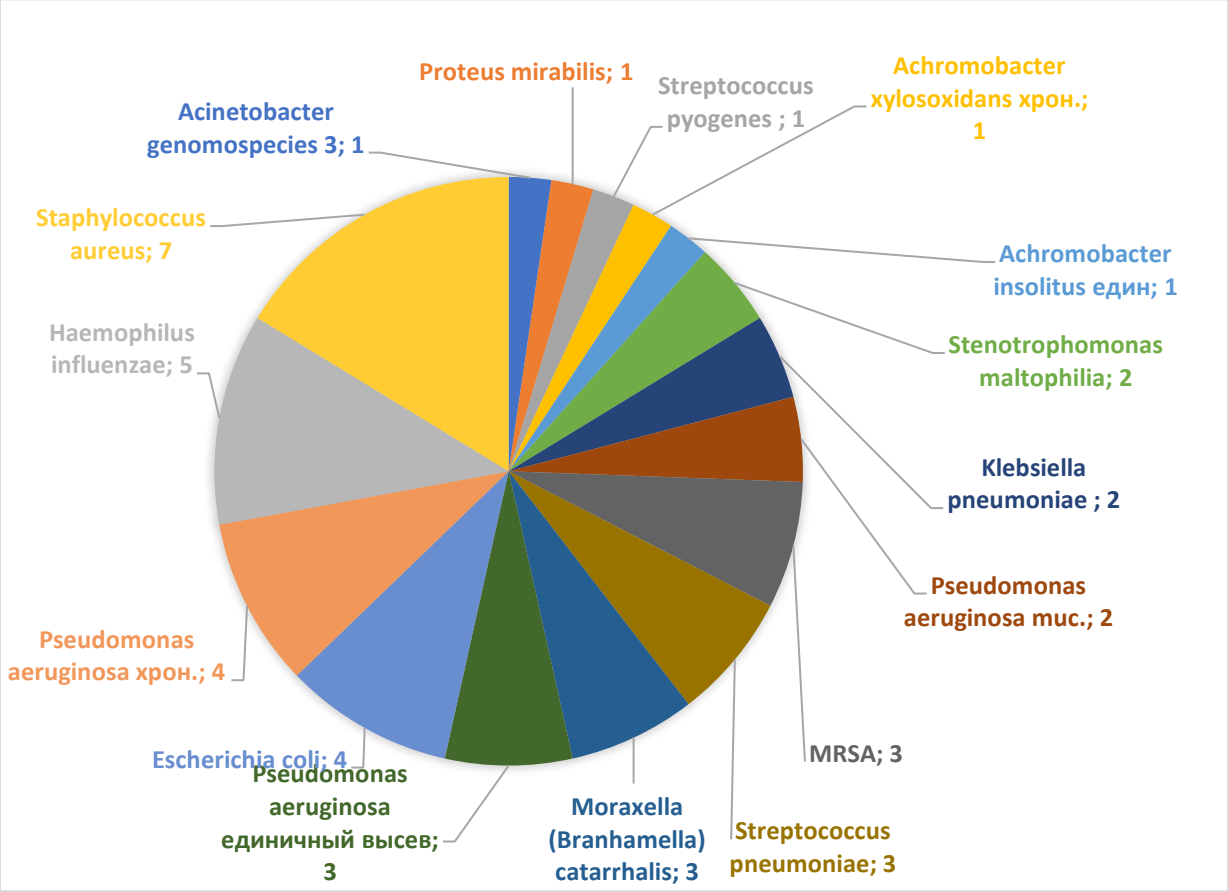


Рисунок 80 – Микробиота дыхательных путей пациентов с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания (число больных)

P. aeruginosa была выделена у всех пациентов из РСОА, из них: хроническое инфицирование – 4 пациента (44,5%); единичный высев за весь период наблюдения – 3 пациента (33,3%); мукоидная форма – 2 пациента (22,2%). Доля *S. Aureus*, составила 77,8% (7 пациентов), из них согласно методу Cefoxitin-Screen – 3 штамма (42,9%) были устойчивы к метициллину. Доля *A. Xylosoxidans* составила 11,1% (1 пациент), *H. Influenzae* выделена у более половины пацинтов– 55,6% (5 пациентов).

На рисунке 81 представлена частота различных осложнений верхних и нижних дыхательных путей. Показано, что у пациентов с МВ из РСОА

преобладают бронхоэктазы, как осложнение нижних дыхательных путей, составляя 66,7% (6 пациентов). Доля таких осложнений как ателектазы, мукостаз и буллы, составила 22,2%, 11,1%, 22,2% соответственно.

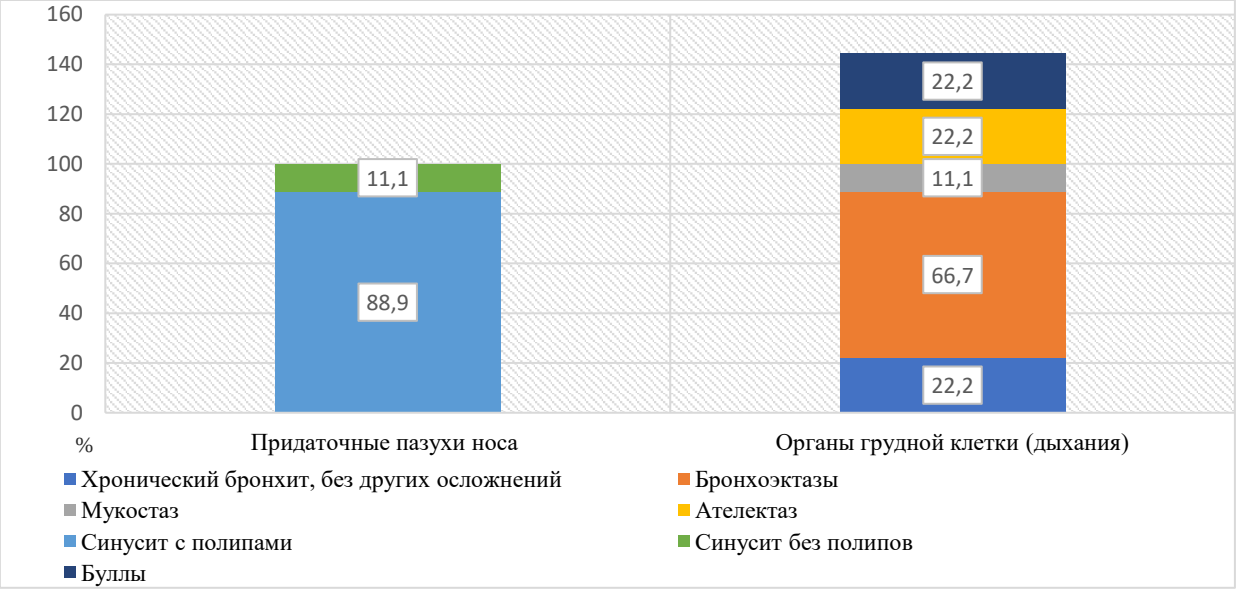


Рисунок 81 – Частота (%) больных муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания, с различными осложнениями верхних и нижних дыхательных путей по данным компьютерной томографии

Обращает на себя внимание, что только у пациентов с патогенным вариантом *c.1545_1546del, p.Tyr515** в гомозиготном и компаунд гетерозиготном состоянии выявлен ателектаз легкого.

Проведен анализ взаимосвязи патогенных вариантов гена *CFTR c.1545_1546del, p.Tyr515** и *c.3846G>A, p.Trp1282** с поражением нижних и верхних дыхательных путей (Таблица 47, 48 и 49).

Таблица 47 – Взаимосвязь патогенного варианта *c.1545_1546del, p.Tyr515** с развитием ателектаза легкого, у пациентов из Республики Северная Осетия-Алания

Патогенный вариант	Выявлен ателектаз (пациенты, n)	Ателектаз не выявлен (пациенты, n)	p
с.*1545_1546del, p.Tyr515** в гомо- и гетерозиготном состоянии	2	0	0,02
Другие патогенные варианты	0	7	
Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами (точный тест Фишера).			

Таблица 48 – Взаимосвязь патогенных вариантов гена *CFTR c.1545_1546del, p.Tyr515** и *c.3846G>A, p.Trp1282** с поражением нижних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания

Патогенный вариант	Осложнения		p
	Хронический бронхит, без других осложнений Пациенты (n)	Хронический бронхит, с другими осложнениями Пациенты (n)	
*c.3846G>A, p.Trp1282** в гомо- и гетерозиготном состоянии	2	5	1
с.*1545_1546del, p.Tyr515** в гомо- и гетерозиготном состоянии (пациенты не имевшие вариант *c.3846G>A, p.Trp1282** гетерозиготном состоянии)	0	2	
Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами (точный тест Фишера).			

Таблица 49 – Взаимосвязь патогенных вариантов *CFTR c.1545_1546del, p.Tyr515**и *c.3846G>A, p.Trp1282** с поражением верхних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания

Патогенный вариант	Осложнения		p
	Синусит с полипами Пациенты (n)	Синусит без полипов Пациенты (n)	
*c.3846G>A, p.Trp1282** в гомо- и гетерозиготном состоянии	6	1	1
с.*1545_1546del, p.Tyr515** в гомо- и гетерозиготном состоянии (пациенты не имевшие вариант *c.3846G>A, p.Trp1282** гетерозиготном состоянии)	2	0	
Примечание – p – достоверность различий между соответствующими группами (Хи-квадрат Пирсона).			

Достоверно установлена взаимосвязь, между патогенным вариантом с.*1545_1546del, p.Tyr515** и образованием ателектаза легкого у пациентов с МВ из РСОА. Показано, что у наблюдаемой группы пациентов, возникновение хронического бронхита и полипозного риносинусита, не зависит от наиболее частых патогенных вариантов гена *CFTR* в РСОА.

Клинический пример №2

Пациент Р.А., мальчик, 12 лет 9 мес., наблюдается в пульмонологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с возраста 3 месяцев.

Из анамнеза известно, что неонатальный скрининг - положительный результат ИРТ1 – 186 нг/мл. Потовая проба (определение проводимости пота) – 103 ммоль/л (положительный). В дальнейшем диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием, выявлен патогенный вариант *c.1545_1546del, p.Tyr515** в гомозиготном состоянии. Госпитализации в отделение носили плановый, ежегодный характер. Установлена тяжелая степень панкреатической недостаточности (< 50 мкг Э/г кала). С возраста 1 год 7 месяцев, отмечается хроническое инфицирование *P. aeruginosa*. Средние показатели ОФВ1 и ФЖЕЛ составили 64±20 %долж. и 59,7±9,8 %долж., соответственно. Медианы ОФВ1 и ФЖЕЛ составили 64%долж. и 54%долж., соответственно. С раннего возраста частый, приступообразный кашель, неоднократные обострения бронхолегочного процесса. К 6 годам значительно наросли бронхитические изменения, преимущественно на уровне S1-3,5 правого лёгкого с формированием ателектаза средней доли. Возросла инфильтрация интерстициальной перибронхиальной ткани в S1-3 левого лёгкого. Увеличился объём эндобронхиального мукоидного секрета в просветах деформированных бронхов К 12 годам ухудшение состояния, выраженная одышка в покое, снижение сатурации до 50 %. Учитывая тяжесть состояния, с целью активной санации мукоидного содержимого неоднократно проводилась бронхоскопия (Рисунок 82). Несмотря на проводимую комплексную терапию, состояние ухудшалось, за счет поражения бронхолегочной системы, в виде цилиндрических и мешотчатых бронхоэктаз обоих лёгких, ателектаза средней доли правого лёгкого и верхней доли левого легкого, нарастания бронхитических изменений верхней доли правого легкого и нижних долей обоих легких, выраженного мукостаза (Рисунок 83).

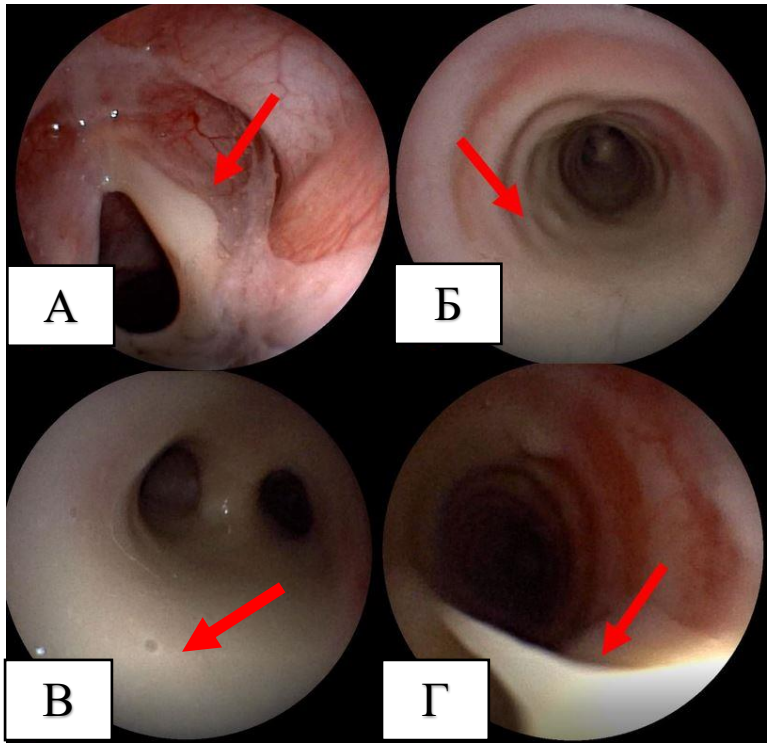


Рисунок 82 – Стоп-кадр видеофрагмента бронхоскопии у пациента Т. с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания (стрелками указана вязкая мокрота). А – вход в трахею Б – шейная часть трахеи; В бифуркация трахеи; Г – процесс санации вязкой мокроты

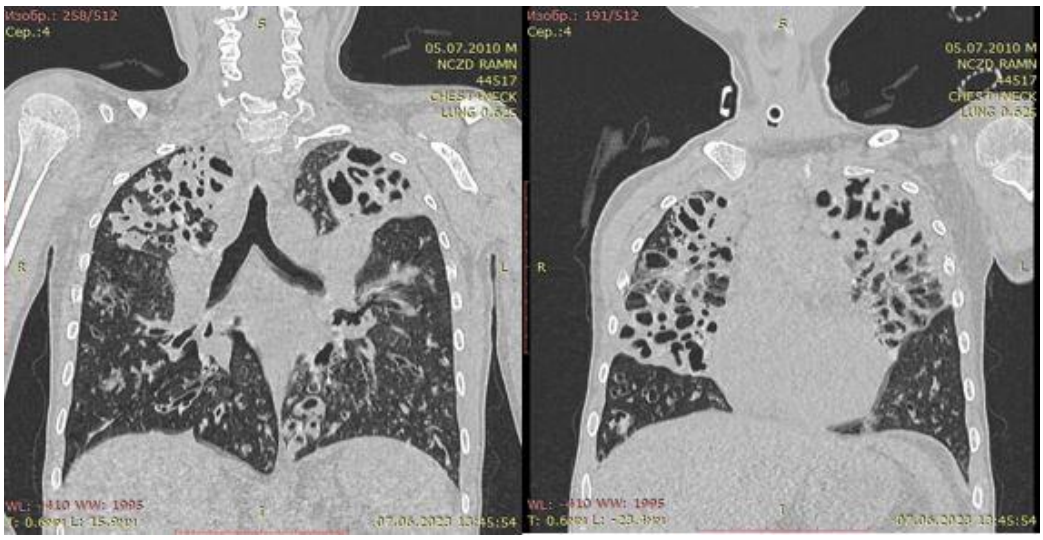


Рисунок 83 – Компьютерная томография органов грудной клетки у пациента Р. с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания

В данном клиническом примере показано тяжелое течение МВ у пациента из РСОА с патогенным вариантом *c.1545_1546del, p.Tyr515** в гомозиготном состоянии, обусловленное крайне тяжелым бронхолегочным процессом.

4.6. Кабардино-Балкарская республика

В КБР обследовано 5 пациентов с МВ. В таблице 50 представлены основные сведения о пациентах.

Таблица 50 – Общая характеристика пациентов с муковисцидозом из Кабардино-Балкарской Республики

Годы Me[Q1;Q3]	Пациенты, n	Сибсы (пары) n	Девочки, n (%)	Мальчики, n (%)	Частота в субъекте
2,25[0,75;4,67]	5	1	3(60)	2(40)	1:181 183

4.6.1. Спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR* у детей с муковисцидозом из Кабардино-Балкарской Республики

В ходе проспективного проведения молекулярно-генетического исследования (n=5) с помощью технологии высокопроизводительного секвенирования (NGS) у пациентов с МВ из КБР, были выявлены наиболее частые варианты гена *CFTR* и установлен спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR* (Таблица 51). Все выявленные генетические варианты были валидированы с помощью секвенирования по Сэнгеру.

Таблица 51 – Спектр выявленных вариантов в гене *CFTR* у детей с муковисцидозом из Кабардино-Балкарской Республики

№	Традиционное название	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Гетерозиготные/ гомозиготные пациенты,n	Число аллелей, абс.(%)
1	*W1282X*	*c.3846G>A*	*p.Trp1282**	1/1	3(30)
2	*F508del*	*c.1521_1523del*	*p.Phe508del*	3/0	3(30)
3	*3130delA*	*c.2998del*	*p.Ile1000Leufs*2*	2/0	2(20)
4	*1677delTA*	*c.1545_1546del*	*p.Tyr515**	1/0	1(10)
5	*E379X*	*c.1135G>T*	*p.Glu379**	1/0	1(10)

Идентифицировано 5 патогенных вариантов гена *CFTR*, все варианты имеют «тяжелый» фенотип. Наиболее частыми вариантами являются *c.3846G>A, p.Trp1282** и *c.1521_1523del, p.Phe508del*, составляя 60%

мутантных аллелей (по 30% мутантный аллелей соответственно). Из 5 пациентов - 1(20%) являлся гомозиготным по *c.3846G>A, p.Trp1282** , 1(20%) – компаунд гетерозиготным. Остальные пациенты являлись компаунд гетерозиготными по различным вариантам гена *CFTR*, из них – 3 по *c.1521_1523del, p.Phe508del* (60%).

В нашем исследовании, впервые описана нонсенс-мутация *c.1135G>T, p.Glu379** у пациента из КБР. Вариант входит в базу данных HGMD как патогенный вариант гена *CFTR*, описан в зарубежных литературных источниках, но не описан в отечественной литературе. Учитывая выявленную у пациента с данным вариантом тяжелую степень панкреатической недостаточности (фекальная эластаза 1 <50 мкг Э/г кала), данный мутантный аллель обуславливает «тяжелый» фенотип.

Выявленные мажорные варианты гена *CFTR c.3846G>A, p.Trp1282** (30%) и *c.1521_1523del, p.Phe508del* (30%) у пациентов с МВ из КБР составляют 60% мутантных аллелей. Что позволяет определить молекулярно-генетическую причину с вероятностью 60% (Рисунок 115).

Как видно из таблицы 52, имеются некоторые гендерные различия в генотипах у наблюдаемых пациентов.

Таблица 52 – Распределение генотипа по гендерной структуре

Генотип	Девочки, n(%)	Мальчики, n(%)
c.3846G>A, p.Trp1282/ c.3846G>A, p.Trp1282**	1(33,3)	0
c.3846G>A, p.Trp1282/* другой патогенный вариант*	1(33,3)	0
c.1521_1523del, p.Phe508del/ другой патогенный вариант**	1(33,3)	2(100)
Примечание – * - *c.1545_1546del; ** - c.1135G>T, c.2998del*		

Патогенный вариант *c.3846G>A, p.Trp1282** выявлен у 66,7% девочек. Все мальчики имели вариант *c.1521_1523del, p.Phe508del* хотя бы одном аллеле. По всей выборке пациентов, чаще болеют девочки - 3(60%).

Проведен анализ результатов НС, у всех пациентов был положительный результат (Рисунок 84).



Рисунок 84 – результаты неонатального скрининга у пациентов с муковисцидозом из Кабардино-Балкарской Республики (число пациентов)

Проведена сравнительная оценка относительных частот патогенных вариантов гена *CFTR* обследуемых детей с пациентами, проживающими в других регионах РФ (Рисунок 85).

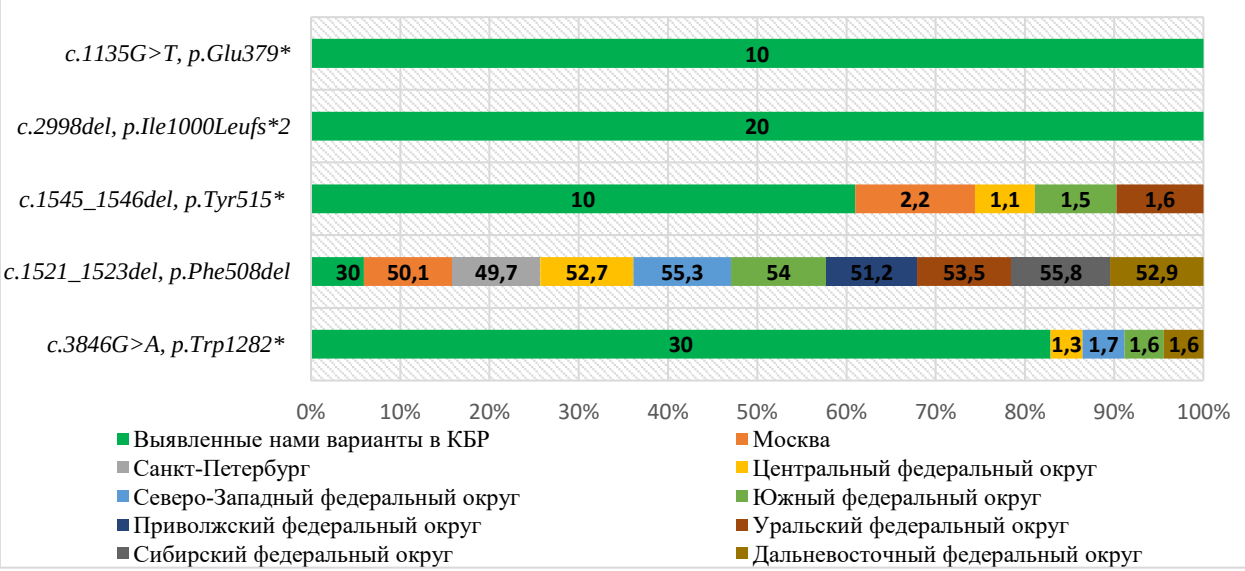


Рисунок 85 – Сравнительная характеристика частот (%) вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у наблюдаемых пациентов с муковисцидозом из Кабардино-Балкарской Республики и пациентов, проживающих в других регионах Российской Федерации (представлены генетические варианты с частотой более 1,0%)

Согласно анализу больные МВ из КБР имеют особенности спектра частот аллелей гена *CFTR* в сравнении с пациентами, проживающими в других регионах РФ, в виде высокой частоты патогенных вариантов: *c.3846G>A, p.Trp1282** (КБР – 30%; другие федеральные округа – менее 1,7%), *c.1545_1546del, p.Tyr515** (КБР – 10%; другие федеральные округа – менее

2,2%) и наименьшую частоту варианта *c.1521_1523del, p.Phe508del* (КБР – 30%; другие федеральные округа – более 49,7%).

4.6.2. Фенотипические особенности больных муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания

Согласно анализу, у наблюдаемых нами пациентов из КБР, потовый тест был выполнен только методом проводимости (Рисунок 86).

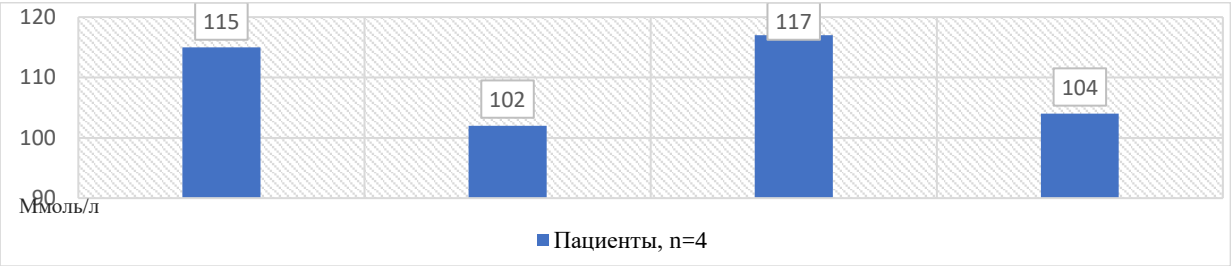


Рисунок 86 – Показатели потового теста у пациентов с муковисцидозом из Кабардино-Балкарской Республики, проведенного методом проводимости (ммоль/л)

Средние показатели потового теста 109,5±7,6 ммоль/л, медиана 109,5 ммоль/л. Из 5-и пациентов, потовая проба проведена 4-м, составляя 80% от общей выборки.

Проведен анализ частоты возникновения первичных проявлений МВ у наблюдаемой группы пациентов (Рисунок 87).

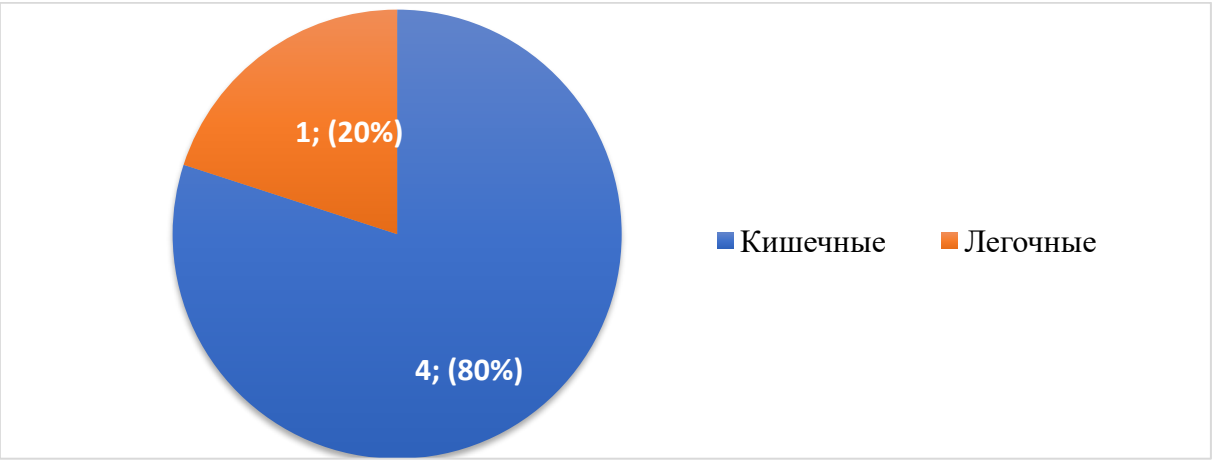


Рисунок 87 – Распределение долей первичных клинических проявлений муковисцидоза у пациентов из Кабардино-Балкарской Республики

Показано, что у пациентов из КБР, дебют МВ начинается преимущественно с кишечных проявлений заболевания (80%). Учитывая

разнообразие патогенных вариантов гена *CFTR* и маленькую выборку пациентов, статистический анализ генотип-фенотип у наблюдаемой группы не проводился.

Проведен анализ частоты возникновения мекониевого илеуса (Рисунок 88).



Рисунок 88 – Частота возникновения врожденной кишечной непроходимости у пациентов с муковисцидозом из Кабардино-Балкарской Республики

Из всей выборки, только у 1(20%) пациента с генотипом *c.1521_1523del, p.Phe508del/c.2998del, p.Ile1000Leufs*2* диагностирован мекониевый илеус.

Определена частота электролитных нарушений (Рисунок 89).



Рисунок 89 – Частота электролитных нарушений у пациентов с муковисцидозом из Кабардино-Балкарской Республики

Установлено, что более чем у половины пациентов из КБР электролитные нарушения не отмечались. Доля пациентов с ПБС, составила 40% (2 пациента).

Частота развития поражения печени представлена на Рисунке 90.

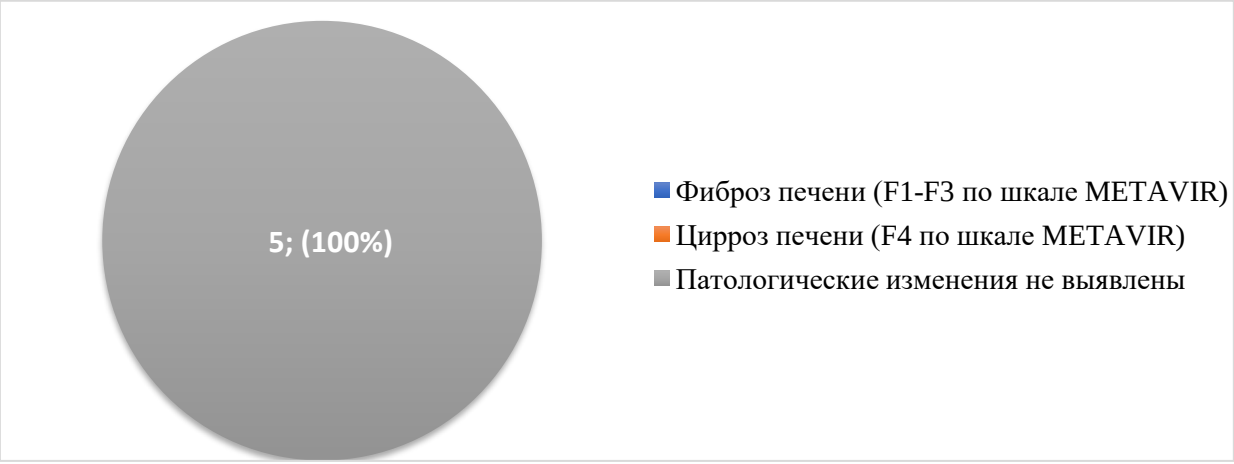


Рисунок 90 – Частота развития поражения печени у пациентов с муковисцидозом из Кабардино-Балкарской Республики

В ходе анализа установлено, что ни у одного пациента из КБР не было обнаружено признаков фиброза и цирроза печени.

Степень тяжести панкреатической недостаточности (%) у пациентов из КБР, в зависимости от патогенных вариантов гена *CFTR*, представлена на Рисунке 91.



Рисунок 91 – Степень тяжести панкреатической недостаточности (%) у пациентов с муковисцидозом из Кабардино-Балкарской Республики, в зависимости от патогенных вариантов гена *CFTR*

Установлено, что все пациенты из КБР, вне зависимости от патогенных вариантов гена *CFTR*, имели тяжелую степень панкреатической недостаточности.

Проведен анализ ключевых показателей спирометрии (Рисунок 92).

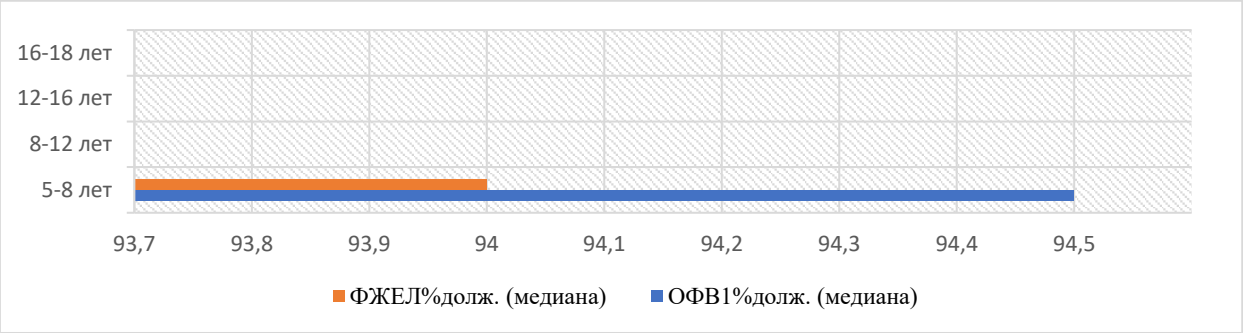


Рисунок 92 – Показатели спирометрии у пациентов с муковисцидозом из Кабардино-Балкарской Республики, в зависимости от возраста пациентов

Средние показатели ОФВ1 и ФЖЕЛ у пациентов из КБР составили 94,5±19 %долж. и 94±4,2 %долж., соответственно. Медианы: 94,5[87,75;101,25] %долж. и 94[92,5;95,5] %долж., соответственно. На момент нашего исследования, отсутствовали пациенты в возрастной 8-12 лет; 12-16 лет и 16-18 лет.

При микробиологическом исследовании образцов мокроты пациентов из КБР было выделено 6 микроорганизмов (Рисунок 93).

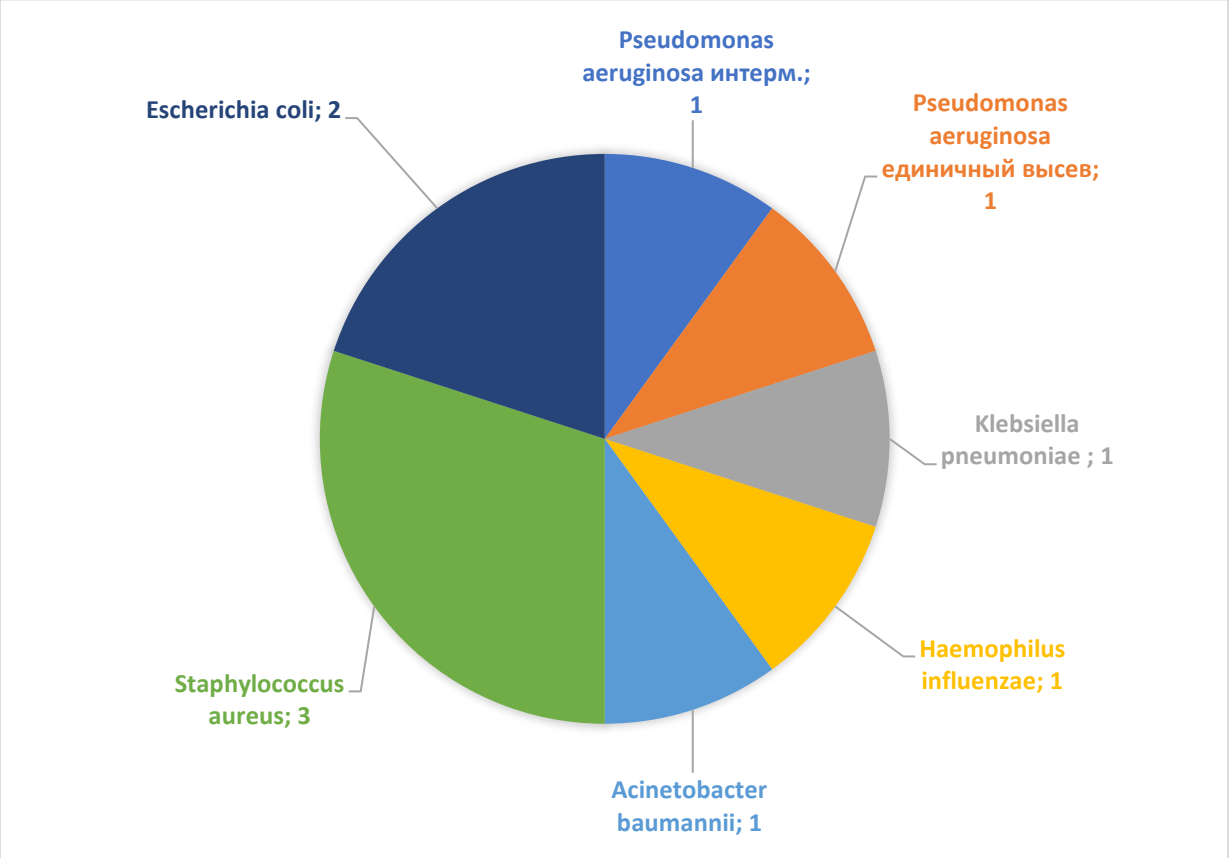


Рисунок 93 – Микробиота дыхательных путей пациентов с муковисцидозом из Кабардино-Балкарской Республики (число больных)

Наиболее частым микроорганизмом у данной группы пациентов был *S. Aureus*, составляя 60% (3 пациента), штаммов устойчивых к метициллину, не выявлено. Доля *P. aeruginosa* составила 40% (2 пациента). Из которых: единичный высев за весь период наблюдения – 1 пациента (50%); интермиттирующий высев – 1 пациент (50%). *A. Xylosoxidans* не выделен ни у 1-го пациента из КБР.

На Рисунке 94 показана частота различных осложнений верхних и нижних дыхательных путей.

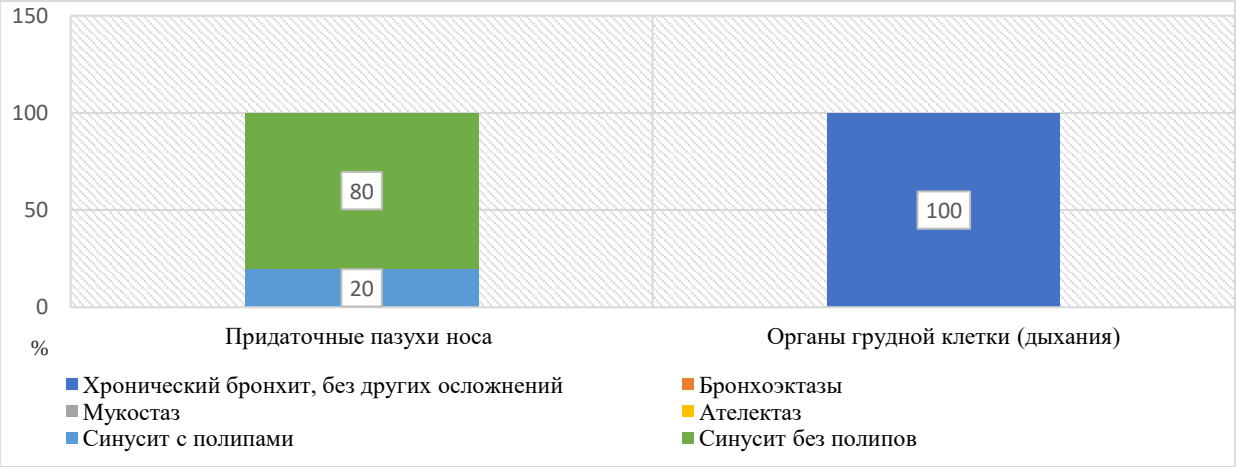


Рисунок 94 – Частота (%) различных осложнений верхних и нижних дыхательных путей у больных муковисцидозом из Кабардино-Балкарской Республики, по данным компьютерной томографии

Показано, что все пациенты из КБР имели хронический бронхит, без других осложнений органов дыхания. Преобладают пациенты с синуситом без развития полипов, составляя 80%.

4.7. Сравнение фенотипа 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, проживающих в других регионах РФ (согласно данным Регистра пациентов с МВ в РФ за 2023 отчетный год): ЦФО – Центральный федеральный округ (n=1213), из них Москва = 468; СЗФО – Северо-западный

федеральный округ (n=365), из них Санкт-Петербург = 193; ЮФО – Южный федеральный округ (n=449); ПВФО – Приволжский федеральный округ (n=835); УФО – Уральский федеральный округ (n=326); СФО – Сибирский федеральный округ (n=453); ДВФО – Дальневосточный федеральный округ (n=198) [2].

На Рисунке 95 представлена сравнительная характеристика потового теста.

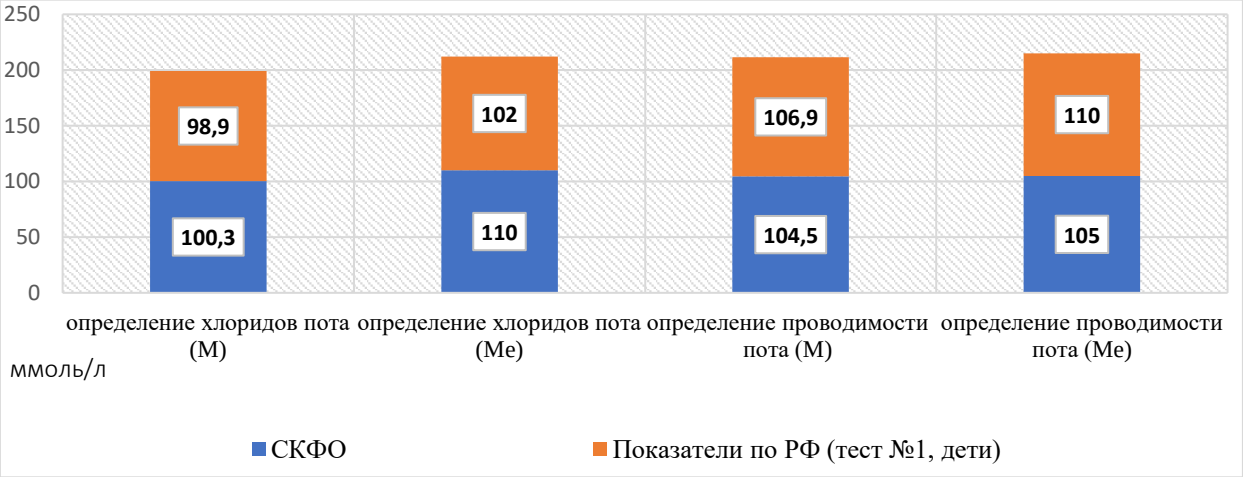


Рисунок 95 – Сравнительная характеристика средних показателей и медианы потового теста (тест №1), проведенного методом титрования и проводимости у пациентов из СКФО, с пациентами в Российской Федерации

Показано, что средние показатели и медиана потового теста методом титрования (тест №1), несколько выше у пациентов с МВ из СКФО, чем в РФ. Тогда как средние показатели и медиана потового теста, проведенного методом проводимости, несколько ниже у пациентов из СКФО, чем в РФ в целом.

Сравнительная характеристика частоты врожденной кишечной непроходимости (Рисунок 96). Установлено, что доля пациентов с мекониевым илеусом в СКФО схожа с пациентами из ЦФО и УФО. Обращает на себя внимание, что всем пациентам с МВ из различных субъектов СКФО проведено хирургическое лечение мекониевого илеуса, тогда как в других федеральных округах, доля пациентов с консервативным лечением мекониального илеуса, составила от 0,5% в ДВФО и ЮФО до 1,5% в УФО.

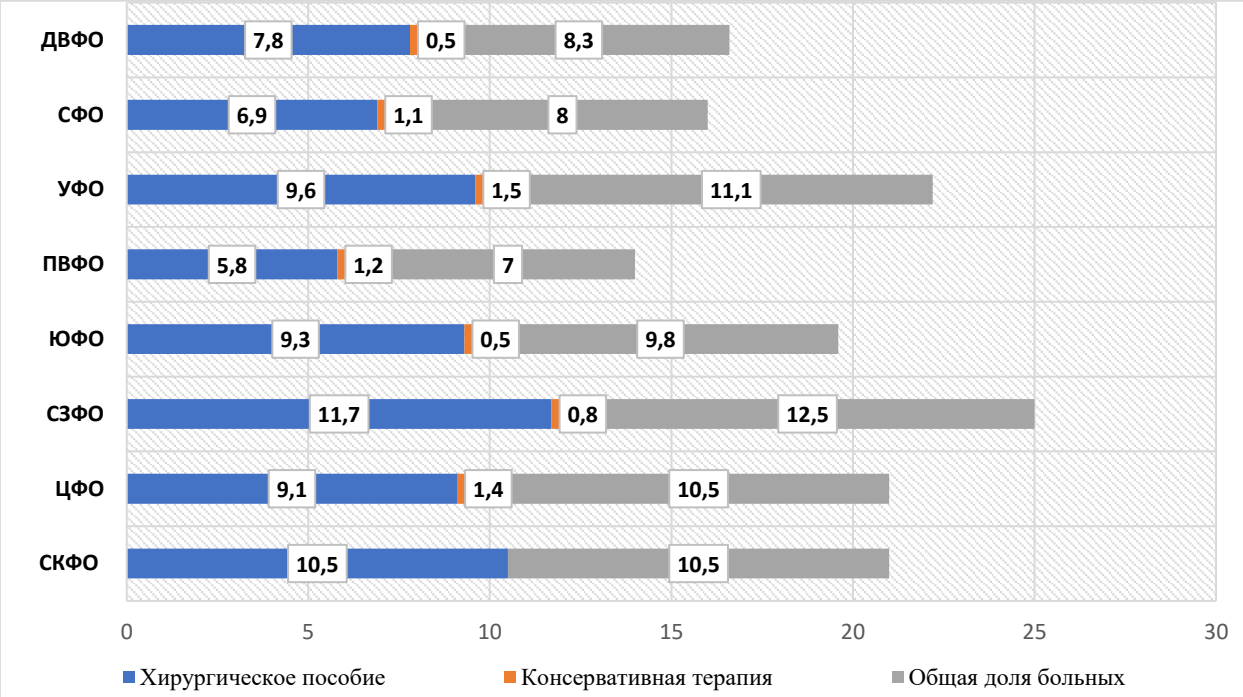
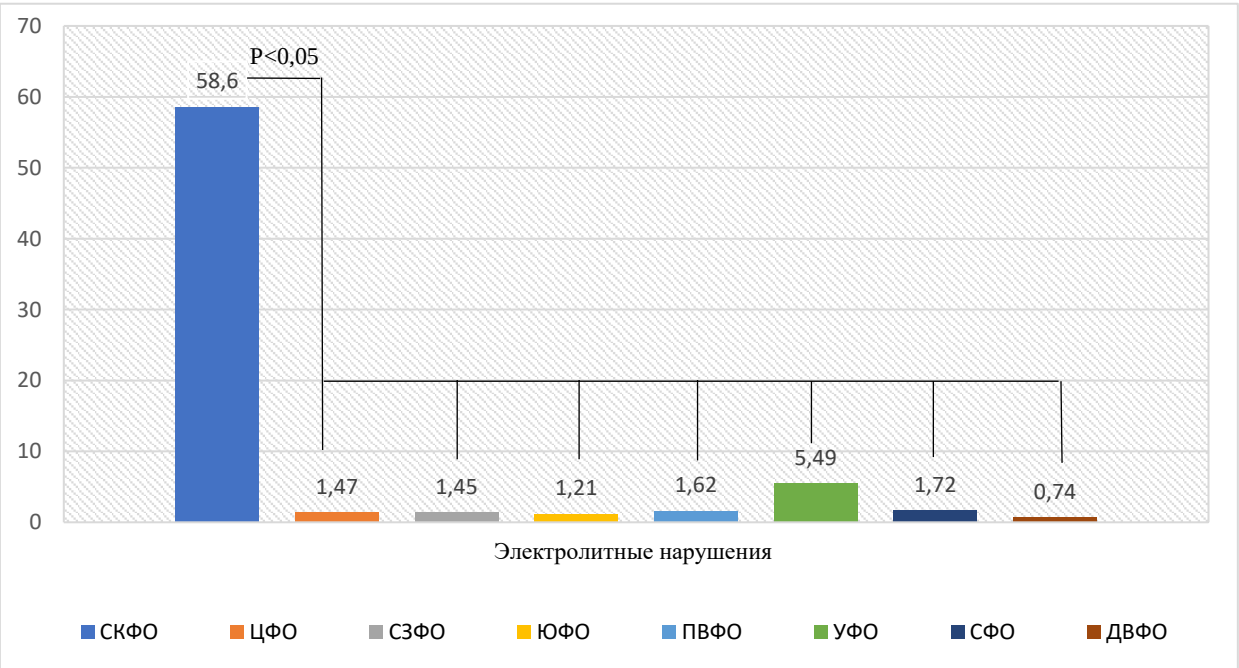


Рисунок 96 – Доля пациентов с мекониевым илеусом в СКФО и других федеральных округах Российской Федерации

Сравнительная характеристика электролитных нарушений (Рисунок 97).



*p<0,05

Рисунок 97 – Частота электролитных нарушений в СКФО и других федеральных округах Российской Федерации

Установлено, что пациенты из СКФО имеют наибольшую частоту электролитных нарушений (p<0,05).

Проведена сравнительная характеристика ключевых показателей спирометрии (Рисунок 98).

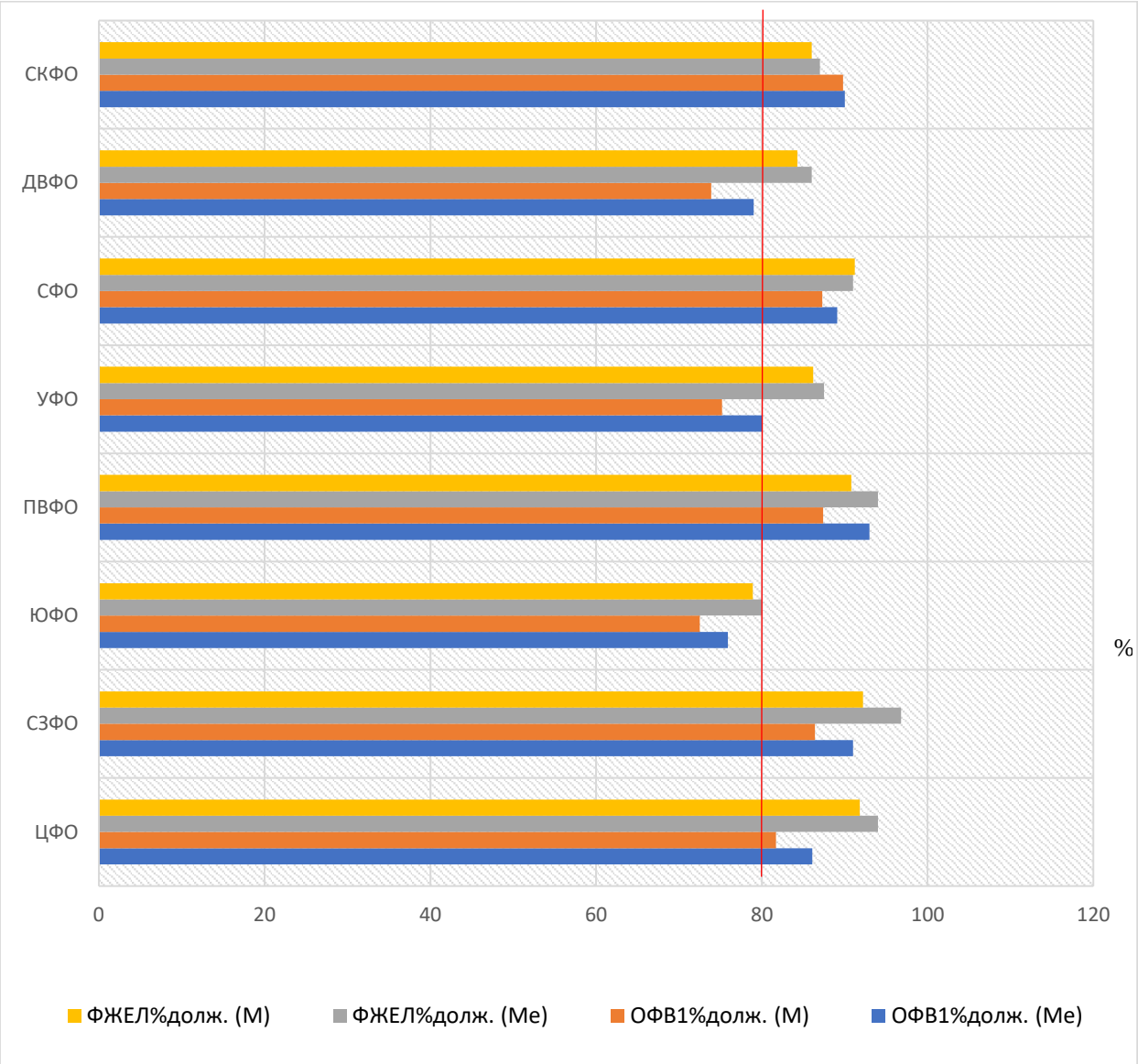


Рисунок 98 – Средние показатели и медианы ОФВ1 и ФЖЕЛ в СКФО и других федеральных округах Российской Федерации

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 и требует оценки функции внешнего дыхания по каждому субъекту по отдельности.

Проведена сравнительная характеристика микробиологического профиля респираторного тракта (Рисунок 99).

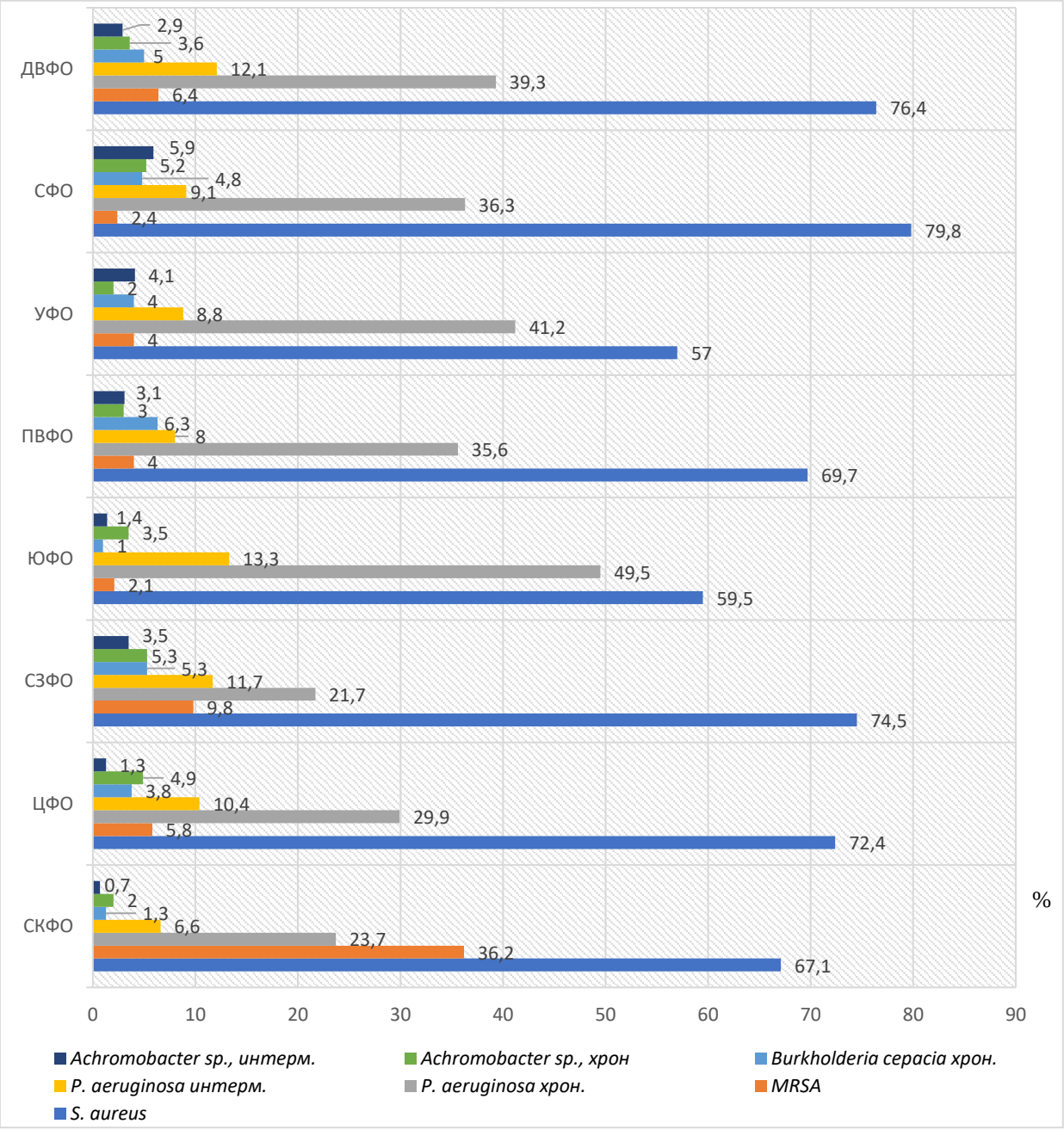
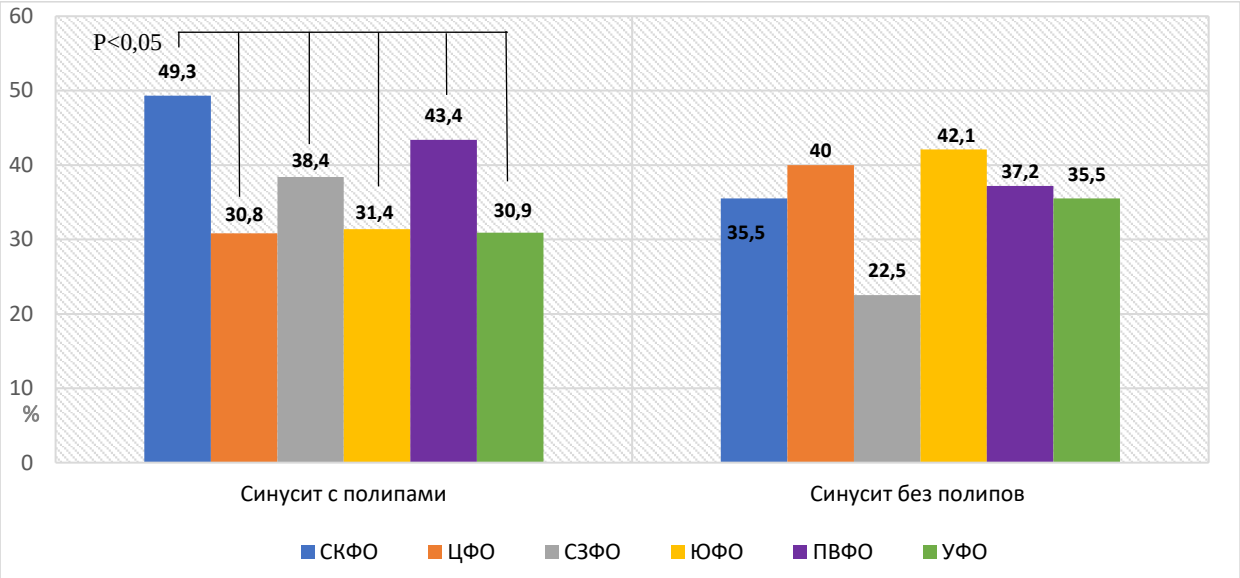


Рисунок 99 – Микробиологический профиль респираторного тракта пациентов с муковисцидозом в СКФО и других федеральных округах Российской Федерации

В ходе исследования показано, что пациенты с МВ из различных субъектов СКФО имеют наибольшую частоту выделения *MRSA*, наименьшую частоту выделения интермиттирующего высева *P. aeruginosa* и *Achromobacter spp.*

Проведена сравнительная характеристика частоты развития хронического риносинусита (Рисунок 100). Установлено, что пациенты из

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



*p<0,05

Рисунок 100 – Частота развития хронического риносинусита у пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО и других федеральных округах Российской Федерации

Проведена сравнительная характеристика показателя -scores ИМТ/возраст (BAZ) (Таблица 53).

Таблица 53 – Z-scores ИМТ/возраст пациентов с муковисцидозом проживающих в различных субъектов СКФО в сравнении с детьми других федеральных округах Российской Федерации

Федеральный округ	ИМТ/возраст (BAZ) Me[Q1;Q3]
Северо-Кавказский федеральный округ	-0,66 [-1,7;0,2]
Центральный федеральный округ	-0,38 [-1,08;0,38]
Северо-западный федеральный округ	-0,25 [-0,99;0,43]
Южный федеральный округ	-0,43 [-1,17;0,20]
Приволжский федеральный округ	-0,27 [-1,03;0,38]
Уральский федеральный округ	-0,73 [-1,34;0]
Сибирский федеральный округ	-0,35 [-1,17;0,52]
Дальневосточный федеральный округ	-0,73 [-1,08;-0,02]
Примечание – Me – медиана значений; Q1-Q3 – интерквартильный размах; проведен перерасчет медианы ИМТ из перцентилей в Z-score, у пациентов из других федеральный округах Российской Федерации	

Показано, что во всех регионах РФ медиана Z-scores ИМТ/возраст находилось в пределах нормативных значений. Однако, в СКФО выявлено наибольшее число детей с МВ, имевших умеренную и тяжелую недостаточность питания, что требует проведения оценки фенотипических характеристик пациентов в данном регионе.

Таким образом, пациенты с МВ из различных субъектов СКФО имеют фенотипические особенности в виде высокой частоты электролитных нарушений в 4-х республиках, значимо чаще в ЧР – 66,7% ($p<0,01$); КЧР – 57,1%; РД– 55%; РИ – 50%, развитие которых не зависят от патогенных вариантов гена *CFTR*. Значимых нарушений нутритивного статуса у пациентов из Республик Ингушетия (50%) и Северная Осетия-Алания (89%). Сибсам, в изучаемой группе, характерна широкая фенотипическая вариабельность, в 70% различный состав микробиоты дыхательных путей, при схожей степени тяжести панкреатической недостаточности. Достоверно установлена взаимосвязь между патогенным вариантом с.*1545_1546del, p.Tyr515** и образованием ателектаза легкого у пациентов из РСОА ($p<0,01$). Установлено, что среди всех федеральных округов, наблюдаемые нами пациенты единственные, которым не был разрешен мекониальный илеус консервативным методом лечения; имеют наибольшую частоту электролитных нарушений ($p<0,05$); имеют наименьшую частоту интермиттирующего высева *P. aeruginosa* и *Achromobacter spp.*, а также наибольшую частоту хронического полипозного риносинусита среди всех федеральных округов ($p<0,05$).

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

Общая характеристика вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у детей с МВ из различных субъектов СКФО представлена в Таблице 54.

Таблица 54 – Характеристика вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* 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

Наиболее частыми патогенными вариантами гена *CFTR* у пациентов с МВ из различных субъектов СКФО являются *c.1545_1546del, p.Tyr515** (51,1% аллелей), *c.3846G>A, p.Trp1282** (17% аллелей), *c.274G>A, p.Glu92Lys* (17% аллелей). Наиболее частый в РФ (51,4%) патогенный вариант *c.1521_1523del, p.Phe508del* у наблюдаемых пациентов составил 4,6% мутантных аллеля.

Согласно полученным данным, выявленные в различных субъектах СКФО патогенные варианты гена *CFTR* распределяются по следующим типам мутаций (Рисунок 101).

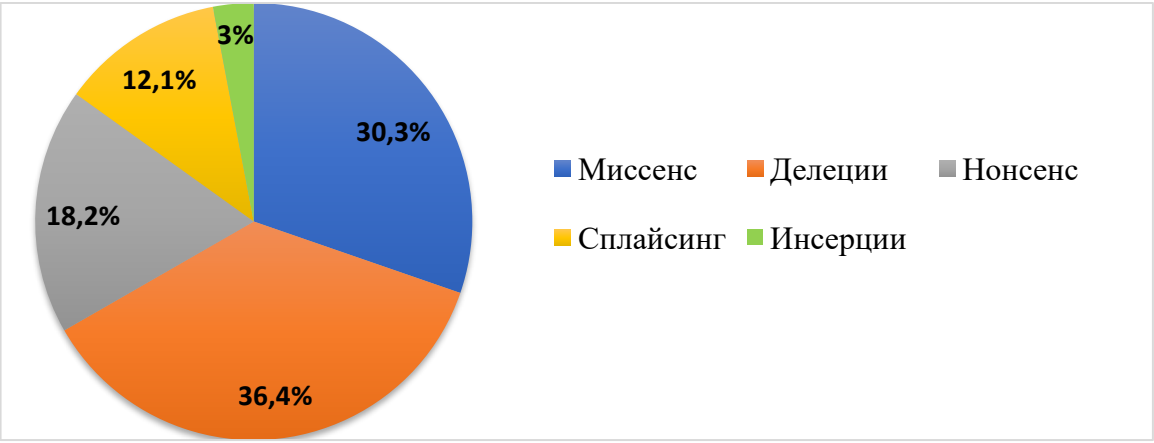


Рисунок 101 – Частота встречаемости различных типов мутаций у обследованных пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО

Наиболее частым типом мутаций патогенных вариантов гена *CFTR* у пациентов с МВ из различных субъектов СКФО являлись миссенс мутации (30,3%), тогда как наименьшую долю составили инсерционные мутации (3%).

Таким образом, пациенты с муковисцидозом из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа имеют особенности спектра и относительных частот аллелей и генотипов гена *CFTR*. Наиболее частыми патогенными вариантами являются *c.1545_1546del, p.Tyr515** (51,1% аллелей), *c.3846G>A, p.Trp1282** (17% аллелей). 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%). В Чеченской и Ингушской Республиках преобладает вариант *c.1545_1546del, p.Tyr515** (76,9% и 100% мутантных аллелей соответственно), мутантный аллель *c.1521_1523del, p.Phe508del* не обнаружен ни у одного пациента. В КЧР и РСОА преобладает вариант *c.3846G>A, p.Trp1282** (69,6% и 50% мутантных аллелей соответственно). Несмотря на разнообразие вариантов гена *CFTR* в РД, наиболее частым является *c.3196C>T, p.Arg1066Cys (*17,5% мутантных аллелей). В каждой республике СКФО, преобладали пациенты с «тяжелым» фенотипом. В нашем исследовании впервые описаны патогенные варианты *c.433del, p.Leu145Phefs*8* (ЧР), *c.2537G>A, p.Trp846** (РД) и *c.1135G>T, p.Glu379** (КБР), которые ранее не были описаны в отечественной литературе.

Наличие патогенного варианта *c.274G>A, p.Glu92Lys* в гомо- и компаунд гетерозиготном состоянии вызывает менее тяжелое течение заболевания, чаще отрицательный потовый тест.

ГЛАВА 5. ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ СУБЪЕКТОВ СЕВЕРО-КАВКАЗСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

Согласно результатам нашего молекулярно-генетического исследования, у пациентов с МВ из различных субъектов СКФО выявлено 33 патогенных варианта гена *CFTR*. Из которых менее 40% подходят для применения CFTR-модуляторов (12 вариантов; 36,4%). Определен спектр патогенных вариантов гена *CFTR*, при которых может применяться таргетная терапия (Таблица 55).

Таблица 55 – 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 11 патогенных вариантов гена *CFTR*, при которых может применяться уже имеющая в РФ таргетная терапия. Для патогенетической

терапии МВ у пациентов с патогенным вариантом *c.3196C>T, p.Arg1066Cys*, необходимо назначение ВТД (расчет на перспективу).

5.1. Патогенетическая терапия пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики

Из наблюдаемых пациентов с МВ из ЧР (n=78), установлена доля пациентов, которым может быть назначена таргетная терапия (Рисунок 102).

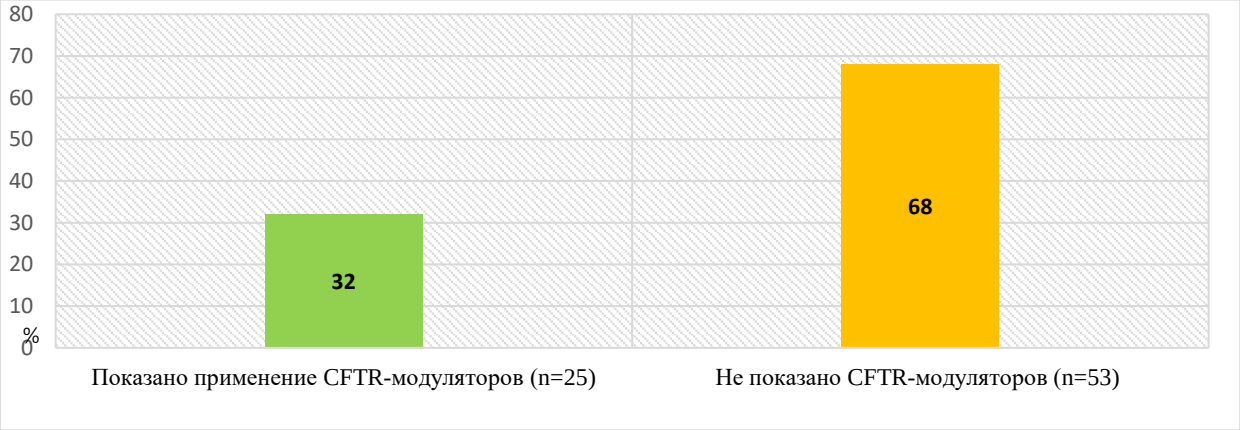


Рисунок 102 – Доля пациентов с муковисцидозом из Чеченской республики, которым показан прием патогенетической терапии

Установлено, что 25 (32%) пациентам из ЧР может быть назначена патогенетическая терапия. Определен спектр патогенных вариантов гена *CFTR*, при которых может применяться таргетная терапия (Таблица 56).

Таблица 56 – Спектр патогенных вариантов гена *CFTR* у пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики, при которых может применяться таргетная терапия

№	Традиционное название	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	CFTR-модулятор
1	*E92K*	*c.274G>A*	*p.Glu92Lys*	ЛИ* ЭТИ;ВТД
2	*R1066C*	*c.3196C>T*	*p.Arg1066Cys*	ВТД
3	*R117C*	*c.349C>T*	*p.Arg117Cys*	ЭТИ;ВТД
4	*D110H*	*c.328G>C*	*p.Asp110His*	ЭТИ;ВТД
5	*R334W*	*c.1000C>T*	*p.Arg334Trp*	ЛИ*
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				

В ЧР выявлено 5(45,5% от общего количества выявленных патогенный вариантов у данной группы) патогенных вариантов гена *CFTR*, которые подходят для назначения таргетной терапии.

Для применения патогенетической терапии МВ у 1 (1,3%) пациента с патогенным вариантом *c.3196C>T, p.Arg1066Cys,* необходимо назначение ВТД (расчет на перспективу). Для применения патогенетической терапии пациенту с вариантом *c.1000C>T, p.Arg334Trp*, необходимо назначение ЛИ, которое может быть инициировано только с 12 лет (показал свою эффективность согласно полученным результатам клинических исследований и исследований о положительном результате форсколинового теста на кишечных органоидах) [23, 71].

Таким образом, в ЧР для применения трехкомпонентной патогенетической терапии (ЭТИ, ВТД) подходят 4(36,4%) патогенных варианта гена *CFTR*, препаратом ЛИ – 2(18,2%) патогенных варианта.

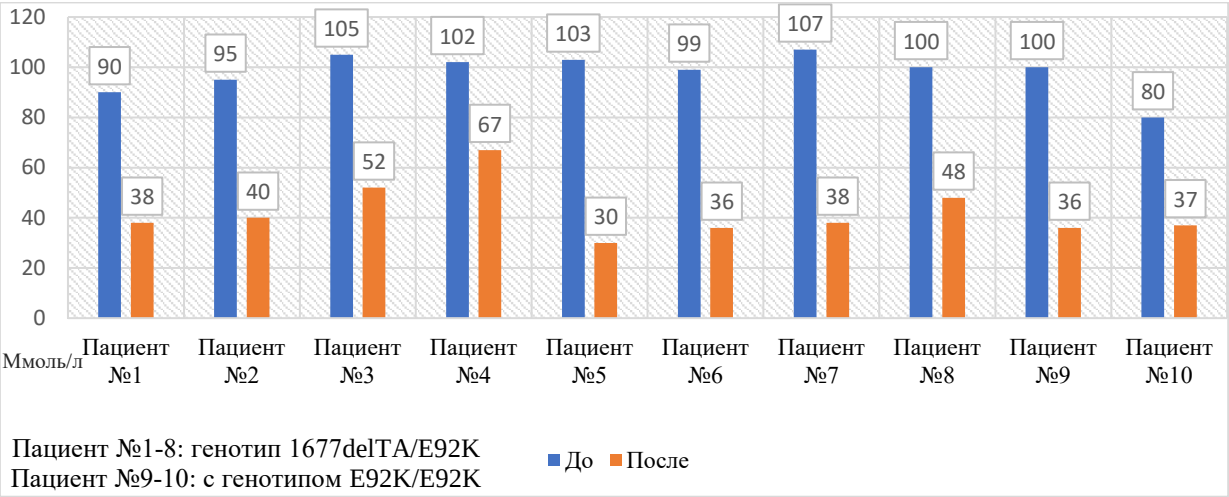
Клинический пример №3

Проведен анализ эффективности таргетной терапии CFTR-модулятором ЭТИ у 10-и пациентов с МВ из ЧР (Таблица 57).

Таблица 57 – Характеристика пациентов с муковисцидозом из Чеченской республики, получавших Элексакафтор +Тезакафтор+Ивакафтор; Ивакафтор

Пациент №	Генотип	CFTR-модулятор	Возраст начала терапии
1	*c.1545_1546delTA/c.274G>A*	ЭТИ	с 12 лет
2	*1545_1546delTA/c.274G>A*	ЭТИ	с 12 лет
3	*1545_1546delTA/c.274G>A*	ЭТИ	с 7 лет
4	*1545_1546delTA/c.274G>A*	ЭТИ	с 8 лет
5	*1545_1546delTA/c.274G>A*	ЭТИ	с 8 лет
6	*1545_1546delTA/c.274G>A*	ЭТИ	с 13 лет
7	*1545_1546delTA/c.274G>A*	ЭТИ	с 9 лет
8	*1545_1546delTA/c.274G>A*	ЭТИ	с 8 лет
9	*c.274G>A /c.274G>A*	ЭТИ	с 8 лет
10	*c.274G>A /c.274G>A*	ЭТИ	с 7 лет
Примечание: ЭТИ – Элексакафтор +Тезакафтор+Ивакафтор; Ивакафтор			

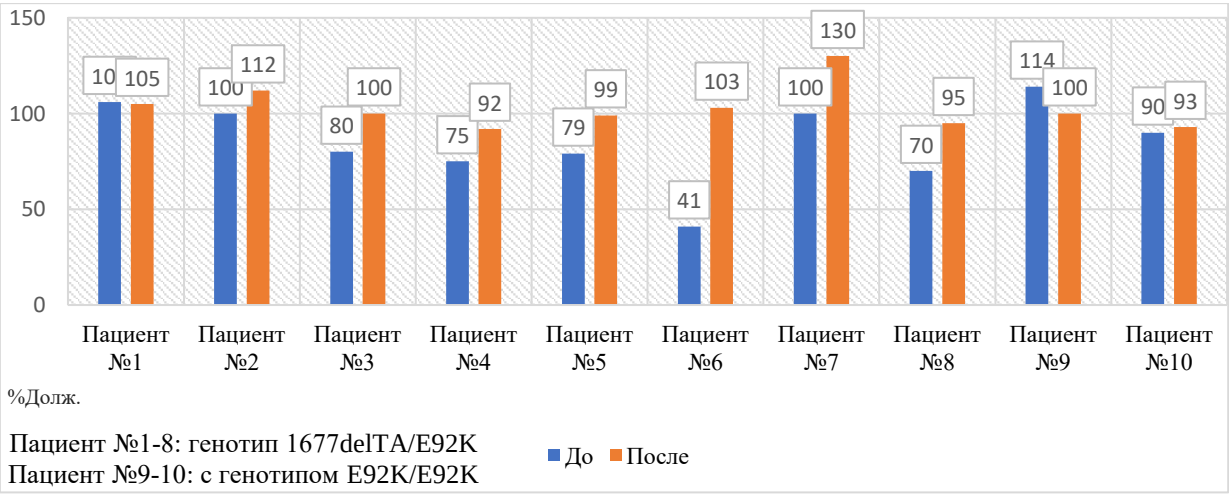
Проведен анализ результатов потового теста до начала терапии ЭТИ и через 12 месяцев после инициации терапии (Рисунок 103). Установлено, на фоне терапии ЭТИ отмечалось снижение показателей потового теста с 100,1± 5,9 до 43,4±12,8 ммоль/л (t-критерий Стьюдента, p<0,01).



*p<0,01

Рисунок 103 – Результаты потовой пробы у пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики на терапии Элексакафтор +Тезакафтор+Ивакафтор; Ивакафтор

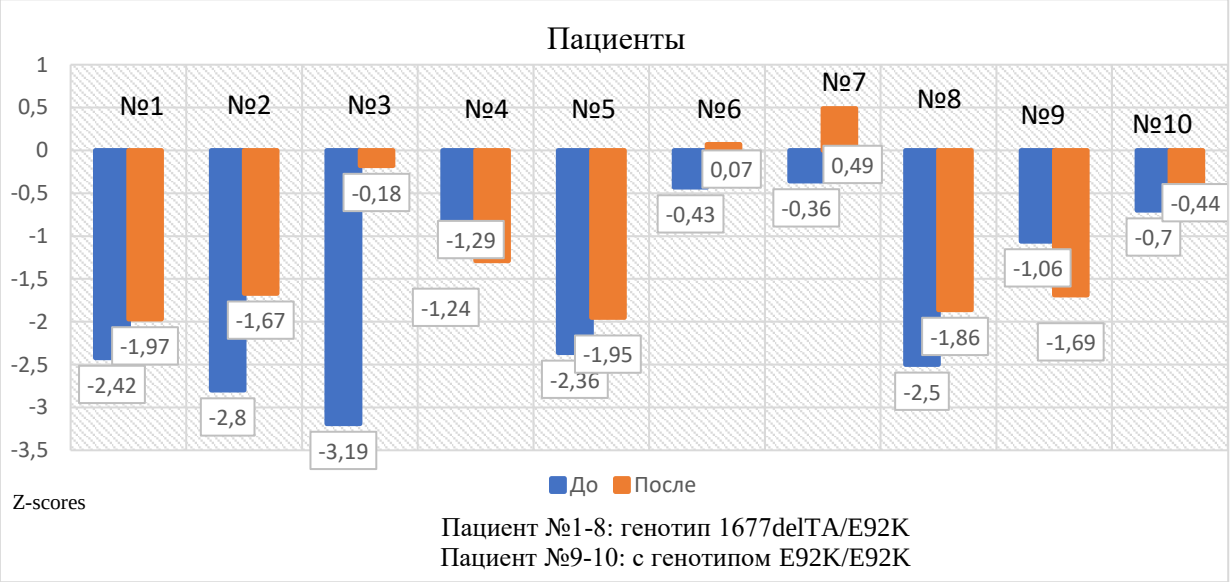
При анализе показателей спирометрии до начала терапии ЭТИ и через 12 месяцев после инициации терапии (Рисунок 104), было отмечено повышение показателя ОФВ1 с 84,4±27,9 до 105,8±12,2%Д (t-критерий Стьюдента, p<0,01).



*p<0,01

Рисунок 104 – Результаты спирометрии у пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики на терапии Элексакафтор +Тезакафтор+Ивакафтор; Ивакафтор

На фоне таргетной терапией 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 НП в легкую НП. У 2 (20%) больных отмечена тенденция к улучшению нутритивного статуса, однако антропометрические показатели не были статистически значимы. У одного ребенка регистрировалось ухудшение пищевого статуса (Z-scores ИМТ/возраст от -1,06 до -1,69) что может быть связано с резкой отменой дополнительной нутритивной поддержки (Рисунок 105).



*p<0,01

Рисунок 105 – Динамика Z-scores ИМТ/возраст (BAZ) у пациентов с муковисцидозом из Чеченской Республики на терапии Элексакафтор +Тезакафтор+Ивакафтор; Ивакафтор

Таким образом, на фоне таргетной терапии отмечена нормализация или улучшение нутритивного статуса.

Данный клинический пример демонстрирует эффективность CFTR-модулятора ЭТИ, в виде снижения результатов потового теста, улучшения ключевых показателей спирометрии, нормализации или улучшения

нутритивного статуса. Применение ЭТИ показало высокую эффективность и по рентгенологическим данным (Клинический пример №4).

Клинический пример №4

Пациентка Х., 13,6 лет, наблюдается в пульмонологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России постоянно, с неоднократными госпитализациями.

Из анамнеза известно, что с 1,5 месяцев жизни отмечалась рвота фонтаном (ПБС), неоднократно госпитализировалась по месту жительства с внебольничной правосторонней пневмонией. Отмечался выраженный дистрофический синдром, кашицеобразный стул. В 3 месяца проведена потовая проба на аппарате «Nanoduct», результат положительный – 131,9 моль/л. По результатам молекулярно-генетического исследования обнаружены патогенные варианты *c.1545_1546del, p.Tyr515** и *c.274G>A, p.Glu92Lys* в компаунд-гетерозиготном состоянии, диагноз МВ был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием.

В возрасте 1 год 4 месяца получен первичный высев *P. aeruginosa*. По данным лучевой диагностики с раннего возраста выраженно утолщены стенки бронхов с обеих сторон, отмечается нарастание деформации их просветов. Несмотря на «мягкий» фенотип, ежегодно отмечались неоднократные обострения бронхолегочного процесса. В 5 лет по данным лучевой диагностики, в верхней доле S1,S2,S3 правого легкого, в средней доле S,5S4 прослеживались расширенные и деформированные бронхи с формирующимися цилиндрическими бронхоэктазами, бронхиолы были заполнены секретом, по ходу бронхов отмечалось незначительное уплотнение лёгочной ткани. В 7 лет появились многочисленные участки клапанного вздутия лёгочной ткани. В 8 лет впервые отмечено нарастание мукостаза. В 9 лет описаны сформированные двухсторонние цилиндрические бронхоэктазы. По данным лучевой диагностики придаточных пазух носа верхнечелюстные пазухи практически тотально были заполнены неоднородным мягкотканным субстратом, ремоделированы за счет выпуклой

деформации и истончения медиальных стенок, суживающих носовые ходы. Естественные соустья верхнечелюстных пазух расширены, частично блокированы, крючковидные отростки дифференцируются. Клетки решётчатого лабиринта субтотально заполнены мягкотканным субстратом. Несмотря на проводимую ингаляционную и антибактериальную терапию, кинезитерапию – состояние ребенка по бронхолегочной системе ухудшалось (Рисунок 106).

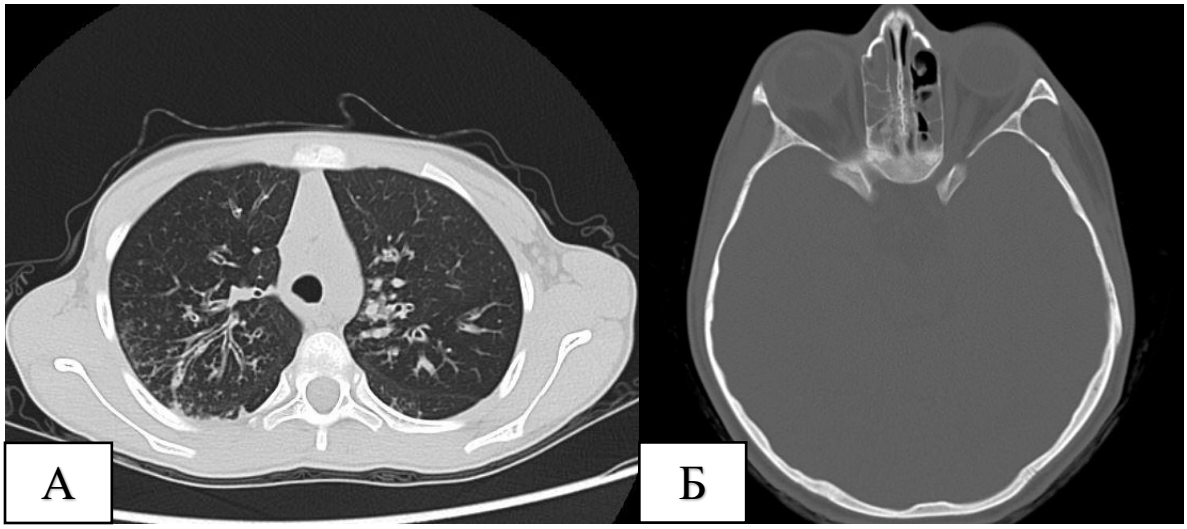


Рисунок 106 – Данные компьютерной томографии органов грудной клетки (А) и придаточных пазух носа (Б) у пациентки Х. с муковисцидозом из Чеченской Республики, до терапии Элексакафтор +Тезакафтор+Ивакафтор; Ивакафтор

В 11 лет 10 мес инициирована терапия CFTR-модулятора ЭТИ. Через 12 месяцев приема ЭТИ отмечена выраженная положительная динамика в виде отсутствия бронхолегочных осложнений, повторных высевов *P. aeruginosa* не отмечалось, потовая проба снизилась со 103 до 30 ммоль/л. По данным лучевой диагностики впервые отсутствовали признаки инфильтрации интерстициальной перибронхиальной ткани, стенки бронхов стали менее утолщены, купировался мукостаз в S1,2 обоих лёгких. В прежнем объёме сохранялись двусторонние цилиндрические бронхоэктазы с минимально утолщенными стенками. Отмечалось значительное улучшение пневматизации околоносовых пазух (Рисунок 107).

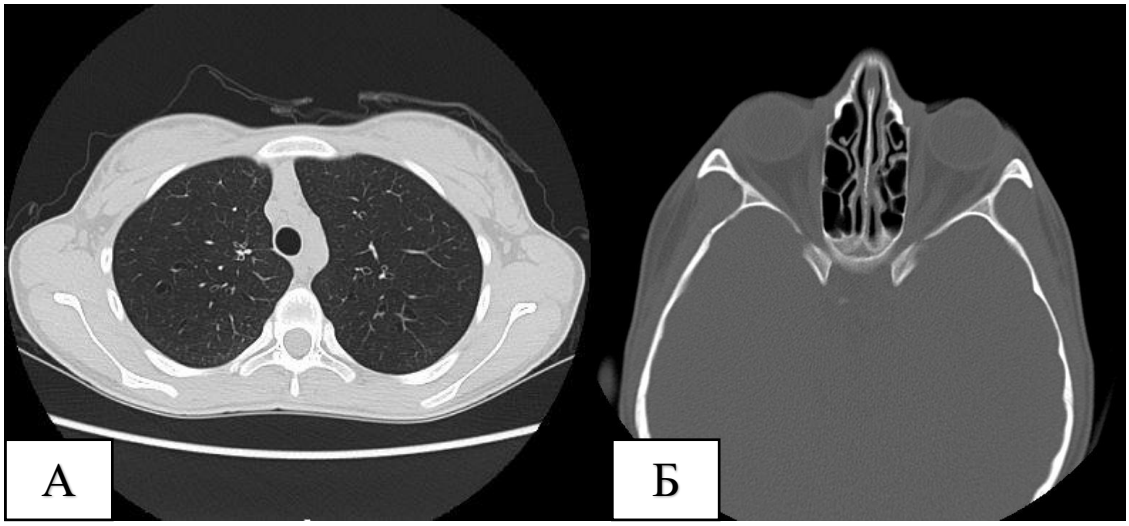


Рисунок 107 – Данные компьютерной томографии органов грудной клетки (А) и придаточных пазух носа (Б) у пациентки Х. с муковисцидозом из Чеченской Республики, на терапии Элексакафтор +Тезакафтор+Ивакафтор; Ивакафтор

Данный клинический пример демонстрирует тяжелое течение МВ у пациента с «мягким» фенотипом заболевания. Эффективность трехкомпонентной патогенетической терапии ЭТИ у пациента с генотипом *c.1545_1546del, p.Tyr515*/c.274G>A, p.Glu92Lys*, по принятым критериям: снижение показателей потового теста до нормальных значений, существенных улучшений по данным компьютерной томографии, как органов дыхания, так и придаточных пазух носа.

5.2. Патогенетическая терапия пациентов с муковисцидозом из Карачаево-Черкесской Республики

Из наблюдаемых нами пациентов с МВ в КЧР (n=28), установлена доля пациентов, которым может быть назначена таргетная терапия (Рисунок 108).



Рисунок 108 – Доля пациентов с муковисцидозом из Карачаево-Черкесской Республики, которым показан прием патогенетической терапии

Установлено, что 9(32%) пациентам из КЧР может быть назначена патогенетическая терапия. Определен спектр патогенных вариантов гена *CFTR*, при которых может применяться таргетная терапия (Таблица 58).

Таблица 58 – Спектр патогенных вариантов гена *CFTR* у пациентов с муковисцидозом из Карачаево-Черкесской Республики, при которых может применяться таргетная терапия

№	Традиционное название	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	CFTR-модулятор
1	*E92K*	*c.274G>A*	*p.Glu92Lys*	ЛИ* ЭТИ;ВТД
2	*F508del*	*c.1521_1523del*	*p.Phe508del*	ЭТИ;ВТД
3	*R1066C*	*c.3196C>T*	*p.Arg1066Cys*	ВТД
4	*S1159F*	*c.3476C>T*	*p.Ser1159Phe*	ЭТИ;ВТД
5	*N1303K*	*c.3909C>G*	*p.Asn1303Lys*	ЭТИ;ВТД
6	*3272-26A->G*	*c.3140-26A>G*	No protein name	ЭТИ;ВТД
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				

В КЧР выявлено 6(45,5% от общего количества выявленных патогенных вариантов у данной группы) патогенных вариантов гена *CFTR*, которые подходят для назначения таргетной терапии.

Для применения патогенетической терапии МВ у 1(3,6%) пациента с патогенным вариантом *c.3196C>T, p.Arg1066Cys,* необходимо назначение ВТД (расчет на перспективу).

Таким образом, в КЧР для применения трехкомпонентной патогенетической терапии (ЭТИ, ВТД) подходят 6(54,5%) патогенных варианта гена *CFTR*, препаратом ЛИ – 2(18,2%) патогенных варианта.

5.3. Патогенетическая терапия пациентов с муковисцидозом из Республики Ингушетия

Из наблюдаемых нами пациентов с МВ в РИ (n=12) установлено, что в настоящее время ни один пациент не подходит для назначения

патогенетической терапии. Однако разработки препаратов для лечения пациентов с нонсенс-мутациями в гене *CFTR* ведутся, так первой молекулой для данных пациентов была PTC124 (Аталурен), позволяющая транслирующей рибосоме считывать информацию с мРНК, содержащую преждевременные стоп-кодоны. Несмотря на положительные результаты в I и во II фазе клинических исследований, в III фазе полученные результаты не подтвердились [40]. Для пациентов с МВ, которые имеют патогенный вариант с.*1624G>T, p.Gly542** хотя бы на одном аллеле, разработано соединение ELX-02, сообщается об успешном завершении II клинической фазы [104]. Однако учитывая особенности спектра относительных частот аллелей и генотипов гена *CFTR* у пациентов с МВ из РИ, соединение ELX-02 не несет практической значимости.

5.4. Патогенетическая терапия пациентов с муковисцидозом из Республики Дагестан

Из наблюдаемых нами пациентов с МВ в РД (n=20), установлена доля пациентов, которым может быть назначена таргетная терапия (Рисунок 109).



Рисунок 109 – Доля пациентов с муковисцидозом из Республики Дагестан, которым показан прием патогенетической терапии

Установлено, что 13 (65%) пациентам из РД может быть назначена патогенетическая терапия. Определен спектр патогенных вариантов гена *CFTR*, при которых может применяться таргетная терапия (Таблица 59).

Таблица 59 – Спектр патогенных вариантов гена *CFTR* у пациентов с муковисцидозом из Республики Дагестан, при которых может применяться таргетная терапия

№	Традиционное название	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	CFTR-модулятор
1	*E92K*	*c.274G>A*	*p.Glu92Lys*	ЛИ* ЭТИ;ВТД
2	*F508del*	*c.1521_1523del*	*p.Phe508del*	ЛИ**; ЭТИ;ВТД
3	*R1066C*	*c.3196C>T*	*p.Arg1066Cys*	ВТД
4	*S1159F*	*c.3476C>T*	*p.Ser1159Phe*	ЭТИ;ВТД
5	*N1303K*	*c.3909C>G*	*p.Asn1303Lys*	ЭТИ;ВТД
6	*R117H*	*c.350G>A*	*p.Arg117His*	ЭТИ;ВТД
7	*R347H*	*c.1040G>A*	*p.Arg347His*	ЭТИ;ВТД

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*

В РД выявлено 7(46,7% от общего количества выявленных патогенный вариантов у данной группы) патогенных вариантов гена *CFTR*, которые подходят для назначения таргетной терапии.

Для применения патогенетической терапии МВ у 5(25%) пациентов с патогенным вариантом *c.3196C>T, p.Arg1066Cys,* необходимо назначение ВТД (расчет на перспективу). Назначение CFTR-модулятора ЛИ у пациентов с патогенным вариантом *c.1521_1523del, p.Phe508del* в гомозиготном состоянии, возможно только после исключения носительства варианта *c.1399C>T, p.Leu467Phe* гена *CFTR*. У обследованных пациентов (n=2) из РД, у которых выявлен вариант *c.1521_1523del, p.Phe508del* в гомозиготном состоянии, носительство варианта *c.1399C>T, p.Leu467Phe* не обнаружено.

Таким образом, в РД для применения трехкомпонентной патогенетической терапии (ЭТИ, ВТД) подходят 7(46,7%) патогенных варианта гена *CFTR*, препаратом ЛИ – 2(13,3%) патогенных варианта.

5.5. Патогенетическая терапия пациентов с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания

Из наблюдаемых нами пациентов с МВ в РСОА (n=9), установлена доля пациентов, которым может быть назначена таргетная терапия (Рисунок 110).



Рисунок 110 – Доля пациентов с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания, которым показан прием патогенетической терапии

Установлено, что 3(33%) пациентам из РСОА может быть назначена патогенетическая терапия. Определен спектр патогенных вариантов гена *CFTR*, при которых может применяться таргетная терапия (Таблица 60).

Таблица 60 – Спектр патогенных вариантов гена *CFTR* у пациентов с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания, при которых может применяться таргетная терапия

№	Традиционное название	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	CFTR-модулятор
1	*F508del*	*c.1521_1523del*	*p.Phe508del*	ЭТИ;ВТД
2	*2789+5G>A*	*c.2657+5G>A*	-	ЛИ*; ЭТИ;ВТД
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				

В РСОА выявлено 2(28,6% от общего количества выявленных патогенный вариантов у данной группы) патогенных вариантов гена *CFTR*, которые подходят для назначения таргетной терапии.

Таким образом, в РСОА для применения трехкомпонентной патогенетической терапии (ЭТИ, ВТД) подходят 2 (28,6%) патогенных варианта гена *CFTR*, препаратом ЛИ – 1(14,3%) патогенный вариант.

Клинический пример №5

Пациентка Е.Д.,11 лет 9 мес., наблюдается в пульмонологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Из анамнеза известно, неонатальный скрининг - положительный результат ИРТ (1 – 120 нг/мл; 2 – 70 нг/мл). Потовая проба на аппарате Нанодакт – 115 ммоль/л (результат положительный). В дальнейшем диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием, выявлены патогенные варианты *c.1521_1523del, p.Phe508del* и *c.3846G>A, p.Trp1282** в компаунд-гетерозиготном состоянии. Госпитализации в отделение носили плановый, ежегодный характер.

В возрасте 9 лет получен первичный высев *P. aeruginosa*. В 2 года 6 месяцев по данным лучевой диагностики отмечалось нарастание бронхитических изменений в обоих лёгочных полях. В S2,4,7 правого лёгкого и S2,3,4,5 левого лёгкого сформировались цилиндрические бронхоэктазы с выраженной перибронхиальной инфильтрацией и перифокальным вздутием лёгочной ткани. С данного момента отмечались неоднократные эпизоды обострения бронхолегочного процесса, увеличивался объём мукоидного секрета в просветах деформированных бронхов.

В 9 лет 8 месяцев отмечается выраженная отрицательная динамика за счёт формирования ателектаза средней доли правого лёгкого, нарастание инфильтрации интерстициальной перибронхиальной ткани и мукостаза в нижней доле правого лёгкого, а также в верхней доле слева. Верхнечелюстные пазухи были практически тотально заполнены мягкотканным субстратом, ремоделированы за счет выпуклой деформации и истончения медиальных стенок, суживающих носовые ходы (Рисунок 111).

В 10 лет 2 месяца инициирован прием CFTR-модулятора ЭТИ.

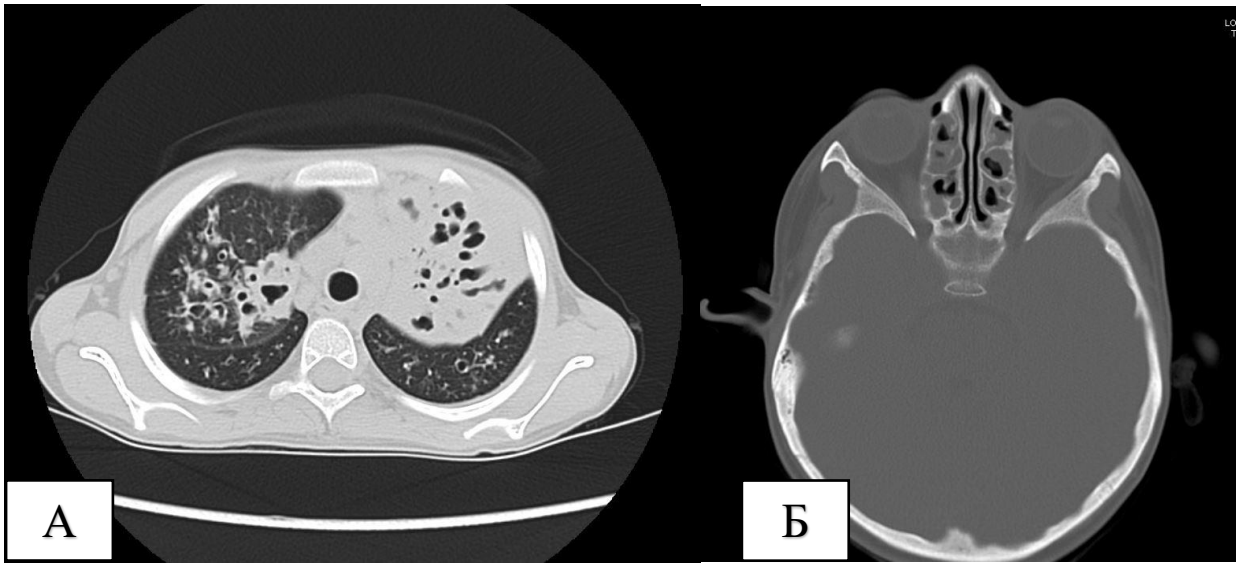


Рисунок 111. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки (А) и придаточных пазух носа (Б) у пациента Е. с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания, до терапии Элексакафтор +Тезакафтор+Ивакафтор; Ивакафтор

Через 12 месяцев приема ЭТИ отмечалась положительная динамика в виде улучшения показателей спирометрии: ФЖЕЛ (%Д) 68→87; ОФВ1 (%Д) 63→85. Показатели потового теста снизились с 115 до 40 ммоль/л. По данным лучевой диагностики, впервые отмечена положительная динамика (Рисунок 112).

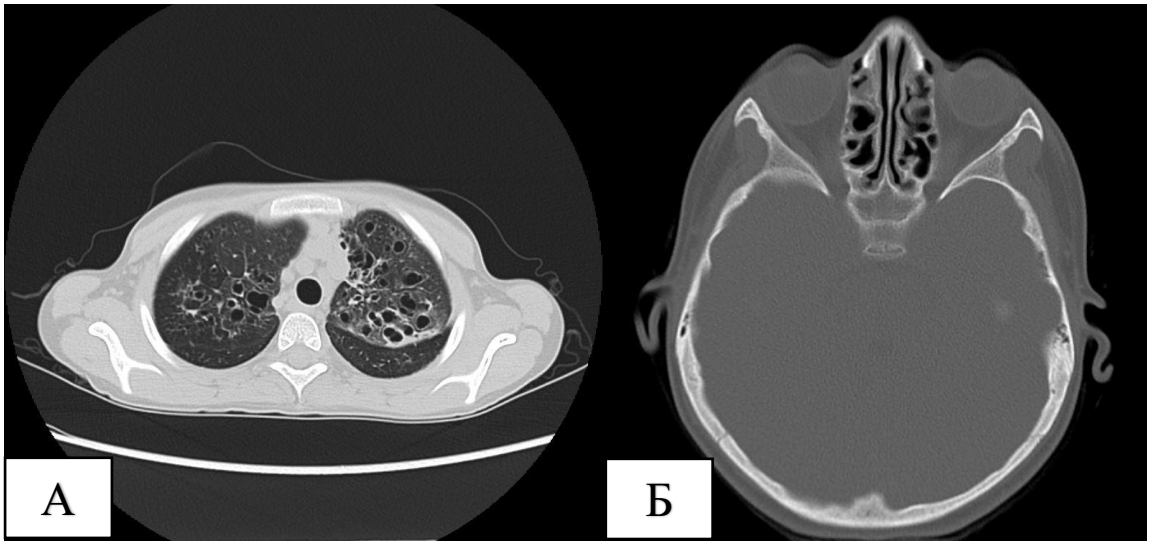


Рисунок 112 – Данные компьютерной томографии органов грудной клетки (А) и придаточных пазух носа (Б) у пациента Е. с муковисцидозом из Республики Северная Осетия-Алания, на терапии Элексакафтор +Тезакафтор+Ивакафтор; Ивакафтор

Существенно уменьшилась степень выраженности утолщения стенок бронхов практически во всех сегментах лёгких, за исключением зоны нижних отделов S5 средней доли правого лёгкого. Ранее выявляемые инфильтративные изменения в паренхиме левого лёгкого и в нижней доле правого лёгкого полностью исчезли, явления мукостаза практически купировались. Без существенной динамики сохраняется умеренное объёмное уменьшение и участки пневмофиброза в верхней и средней долях правого лёгкого. Также локальные фиброзные изменения сохраняются в S1/2,5 верхней доли левого лёгкого. Отмечено значительное улучшение пневматизации околоносовых пазух (Рисунок 118).

В данном клиническом примере показана эффективность CFTR-модулятора ЭТИ у пациентки из РСОА с генотипом *c.1521_1523del, p.Phe508del/c.3846G>A, p.Trp1282**, согласно принятым критериям эффективности: снижение показателей потового теста до нормальных значений, существенных улучшений по данным компьютерной томографии органов грудной клетки и придаточных пазух носа, а также нормализации показателей спирометрии.

5.6. Патогенетическая терапия пациентов с муковисцидозом из Кабардино-Балкарской Республики

Из наблюдаемых нами пациентов с МВ в КБР (n=5), установлена доля пациентов, которым может быть назначена таргетная терапия (Рисунок 113).

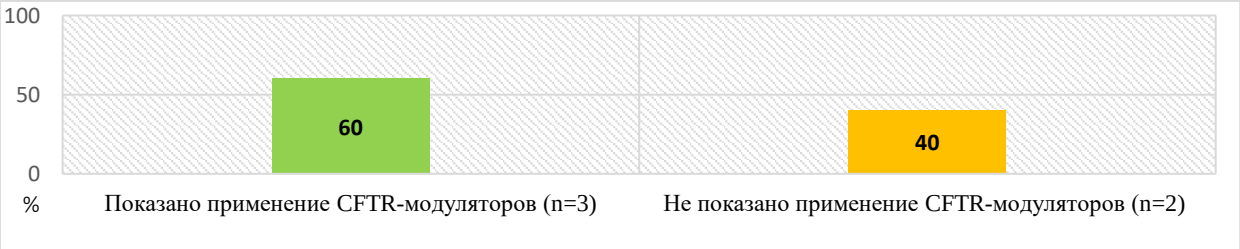


Рисунок 113 – Доля пациентов с муковисцидозом из Кабардино-Балкарской Республики, которым показан прием патогенетической терапии

Установлено, что 3(60%) пациентам из КБР может быть назначена патогенетическая терапия. Определен спектр патогенных вариантов гена *CFTR*, при которых может применяться таргетная терапия (Таблица 61).

Таблица 61 – Спектр патогенных вариантов гена *CFTR* у пациентов с муковисцидозом из Кабардино-Балкарской Республики, при которых может применяться таргетная терапия

№	Традиционное название	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	CFTR-модулятор
1	*F508del*	*c.1521_1523del*	*p.Phe508del*	ЭТИ;ВТД
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;				

В КБР выявлен 1(20% от общего количества выявленных патогенный вариантов у данной группы) патогенный вариант гена *CFTR*, который подходит для назначения таргетной терапии. Все пациенты с вариантом *c.1521_1523del, p.Phe508del* являются компаунд гетерозиготами, при этом ни один второй мутантный аллель не подходит для назначения CFTR-модулятора. Пациентам была проведена дополнительная ДНК-диагностика, в настоящее время ни у одного больного МВ из КБР не обнаружено носительство варианта *c.1399C>T, p.Leu467Phe*.

Таким образом, в КБР для применения трехкомпонентной патогенетической терапии (ЭТИ, ВТД) подходит лишь 1 (20%) патогенный вариант гена *CFTR*.

Исходя из результатов проведенного исследования, определена доля пациентов с МВ из различных субъектов СКФО, которым показан прием патогенетической терапии **(**Рисунок 114).

Наибольшая доля пациентов, которым показано назначение CFTR-модуляторов, установлена в РД (65%). Из всей выборки, патогенетическая терапия подходит для 53(34,9%) пациентов.

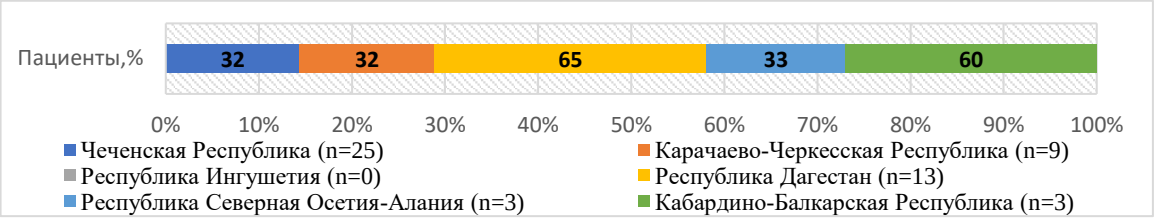


Рисунок 114 – Доля пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО, которым показан прием патогенетической терапии

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

С учетом полученных данных проведенного исследования, с целью улучшения диагностики и лечения, нами оптимизирован алгоритм молекулярно-генетической диагностики и разработан протокол терапевтического введения для обследованных пациентов (Рисунок 115).

Таким образом, из 152 наблюдаемых пациентов с МВ из различных субъектов СКФО, назначение патогенетической терапии показано 53 пациентам, составляя 34,9% от общей выборки. Малое число пациентов с МВ из различных субъектов СКФО, которым показана патогенетическая терапия, связано с высокой частотой патогенных вариантов I класса. Наибольшая доля пациентов, которым может быть назначена терапия, наблюдается в РД (65%). В настоящее время ни одному пациенту из РИ, не может быть инициирована таргетная терапия.

Разработанный алгоритм диагностики и терапии для пациентов с МВ из различных субъектов СКФО, поможет улучшить медико-генетическое консультирование (в том числе и с экономической точки зрения), предотвратить развитие электролитных нарушений, повысить информированность врачей о возможностях патогенетической терапии, а также своевременно назначить как трехкомпонентную, так и двухкомпонентную патогенетическую терапию.

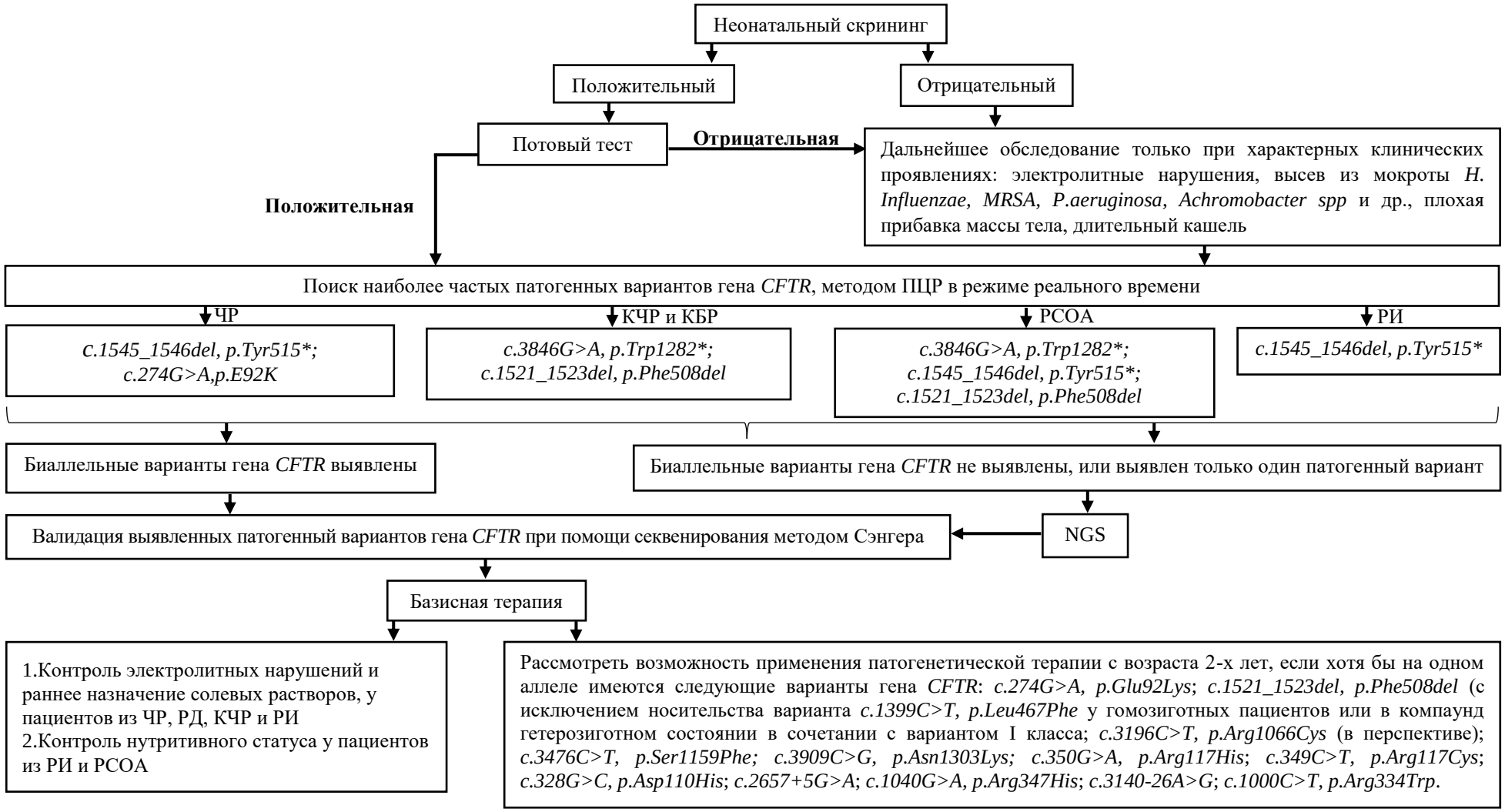


Рисунок 115 – Оптимизированный алгоритм молекулярно-генетической диагностики и разработанный протокол терапевтического введения пациентов с муковисцидозом из различных субъектов СКФО

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Муковисцидоз – тяжелое орфанное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, для благоприятного прогноза которого требуется ранняя диагностика, комплексное лечение, в том числе патогенетическая и диетотерапия.

Частота МВ у различных представителей европеоидной расы варьирует от 1: на 600 (шестьсот) до 1: на 17.000 живых новорожденных. Частота в РФ составляет 1:9000 живых новорожденных [34, 87]. В настоящее время описано более 45 тысяч различных полиморфных генетических вариантов гена *CFTR*. При этом в базе данных HGMD описано 1673 патогенных варианта, вызывающих МВ [51].

Частоты различных патогенных вариантов гена *CFTR* значимо различаются в определенных популяциях и этнических группах. В настоящее время у пациентов с МВ из Северо-Кавказского федерального округа не описан актуальный спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR*, а также недостаточно подробно описаны фенотипические особенности и не отражены возможности и особенности патогенетической терапии. Данная информация необходима для своевременной диагностики, улучшения медико-генетического консультирования, назначения современных методов лечения, в том числе патогенетической терапии.

В связи с этим, целью нашего исследования было определить клинические и молекулярно-генетические особенности муковисцидоза и возможность применения патогенетической терапии у детей из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа.

Для достижения поставленных задач, в одноцентровое ретроспективно-проспективное исследование вошло 152 пациента в возрасте от 2 месяцев до 17 лет 11 месяцев, поступивших в пульмонологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Из них девочек 50,7%, мальчиков

49,3%. Медиана возраста на момент первичного обследования составила 0,75 лет (0,41;2,1). Минимальный возраст – 0,16 лет, максимальный 17,4 лет. Пациенты были распределены согласно субъекту СКФО: ЧР – 78 (51,3%) пациентов, КЧР – 28 (18,4%) пациентов; РД – 20 (13,2%) пациентов, РИ – 12 (7,9%) пациентов, РСОА – 9 (5,9%) пациентов, КБР – 5 (3,3%) пациентов.

Исследование включало два этапа, ретроспективный и проспективный. В ретроспективную группу вошли 111 (73%) детей. Всем пациентам с 2012 по 2022 годы было проведено клинико-лабораторное, ультразвуковое, рентгенологическое, микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование, выполнен анализ фенотипа и изучен спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR*.

Во вторую, проспективную группу, вошел 41 (27%) пациент. Всем детям проводилось комплексное клиническое обследование в соответствии с клиническими рекомендациями, а также молекулярно-генетическое исследование с помощью технологии высокопроизводительного секвенирования. Все выявленные генетические варианты были валидированы с помощью секвенирования по Сэнгеру.

По результатам проведенных исследований из про- и ретроспективной групп, был определен спектр и относительные частоты аллелей и генотипов гена *CFTR*, выявлены генотип-фенотипические особенности, проведена сравнительная оценка генотипа и фенотипа обследуемых детей с пациентами, проживающими в других регионах Российской Федерации, согласно данным регистра пациентов с МВ в Российской Федерации. Проанализированы возможности применения патогенетической терапии, предложен оптимизированный алгоритм молекулярно-генетической диагностики для обследованных пациентов и разработан протокол терапевтического ведения данных пациентов.

В нашей диссертационной работе, в ходе молекулярно-генетического исследования 152-х пациентов было 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% [2]. Наиболее частый патогенный вариант в РФ *c.1521_1523del, p.Phe508del* (51,4%), у наблюдаемых пациентов, составил 4,6% мутантных аллеля.

Патогенный вариант *c.1545_1546del, p.Tyr515** преобладает в Чеченской (76,9%) и Ингушской (100%) Республиках, *c.3846G>A, p.Trp1282** преобладает в Карачаево-Черкесской Республике (69,6%) и Республике Северная Осетия-Алания (50%), *c.3196C>T, p.Arg1066Cys* (17,5%) – в Республике Дагестан.

В ходе молекулярно-генетической диагностики, в нашем исследовании были впервые описаны патогенные варианты гена *CFTR*: *c.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 [96, 107]. 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.

Мажаров В.И. и соавт., при анализе спектра и относительных частот аллелей и генотипов гена *CFTR* у пациентов из РД установили, что патогенный вариант *c.3476C>T, p.Ser1159Phe* является наиболее частым, составляя 20,8% [44]. Однако, в нашем исследовании было установлено что вариант *c.3476C>T, p.Ser1159Phe* составляет лишь 7,5% мутантных аллелей, а наиболее частым в РД является вариант *c.3196C>T, p.Arg1066Cys*, составляя 17,5% мутантных аллелей. В КБР, авторы идентифицировали только 2 патогенных варианта – *c.1521_1523del, p.Phe508del* и *c.1545_1546del, p.Tyr515**, которые составили

50% и 25% мутантных аллелей соответственно. Наше исследование показало, что помимо 2-х описанных ранее вариантов, 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 исследовании Петровой Н.В. и соавт. было установлено, что в ЧР вариант *c.287C>A, p.Ala96Glu*, как и многие другие редко встречающиеся варианты, обнаружен единично [48]. Мы идентифицировали данный вариант у 4-х пациентов, который в 100% случаев был в компаунд гетерозиготном состоянии.

В ходе изучения взаимосвязи патогенных вариантов гена *CFTR* и результатов неонатального скрининга у пациентов, было установлено, что положительный результат неонатального скрининга был чаще у пациентов, имевших хотя бы на одном аллеле вариант *c.1545_1546del, p.Tyr515**. Тогда как отрицательный результат неонатального скрининга был чаще у пациентов, имевших хотя бы на одном аллеле вариант *c.274G>A, p.Glu92Lys* ($p<0,01$).

После определения спектра и относительных частот аллелей и генотипов гена *CFTR*, следующим этапом нашей работы было изучение особенностей фенотипа МВ у наблюдаемых пациентов, анализ генотип-фенотипических корреляций и сравнительное исследование с пациентами, проживающими в других регионах РФ.

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.

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*. При сравнении с пациентами из других регионов РФ установлено, что наблюдаемые пациенты являются единственными, у кого консервативное лечение врожденной кишечной непроходимости не показало свою эффективность.

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%. Взаимосвязь электролитных нарушений и патогенных вариантов гена *CFTR*, не установлена. 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. Учитывая, что электролитные нарушения у пациентов с МВ развиваются преимущественно на первом году жизни [68, 106, 108, 123], можно сказать, что одной из главных особенностей фенотипа у пациентов из ЧР, КЧР, РД и РИ, являются электролитные нарушения. При сравнении с пациентами из других регионов РФ, наше исследование показало, что наблюдаемые пациенты имеют наибольшую частоту электролитных нарушений ($p<0,05$).

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. 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, составляя 42 и 50% соответственно. При этом, наибольший процент пациентов с легкой НП установлен в РД, составляя 100% случаев.

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, при этом 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 изучении МДП обследованных пациентов, нами идентифицировано 43-и микроорганизма. Наиболее частыми микроорганизмами были *S. Aureus* и *P. aeruginosa*, составляя равную частоту выделения (67,1%). Было установлено, что высев *A. Xylosoxidans* не характерен для пациентов с МВ из различных субъектов СКФО, его доля составила 5,3% из которых преобладал единичный высев за весь период наблюдения (2,6% от общей выборки). ВСС выделен у 4 пациентов, из которых: *Burkholderia cepacia* – 2 пациента (1,3% от общей выборки) и *Burkholderia cenocepacia* – 2 пациента (1,3% от общей выборки). Обращает на себя внимание высокое выделение *H. Influenzae*, доля которого составила 50%. 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 РСОА, где наиболее частым патогенным вариантом гена *CFTR* является *c.3846G>A, p.Trp1282**, была установлена наибольшая частота развития полипозного риносинусита (88,9%), бронхоэктаз (66,7%), булл (22,2%) и ателектаз (22,2%). При этом достоверно установлена взаимосвязь, между патогенным вариантом с.*1545_1546del, p.Tyr515** и образованием ателектаза легкого у таких пациентов ($p<0,05$).

Установлено, что пациенты из ЧР с патогенным вариантом *c.274G>A, p.Glu92Lys* в гомо- и гетерозиготном состоянии достоверно чаще имеют только хронический бронхит (без других осложнений), по сравнению с пациентами с вариантом *c.1545_1546del, p.Tyr515** хотя бы на одном аллеле и не имевшими вариант *c.274G>A, p.Glu92Lys* гетерозиготном состоянии ($p=0,03$). Синусит без полипов и хронический бронхит, без других осложнений, наиболее часто встречались в КБР, составляя 80% и 100% соответственно. Наибольшая частота пациентов с мукостазом, наблюдалась в РД, составляя 40%. При сравнении с пациентами из других регионов РФ, наблюдаемые пациенты имеют наибольшую частоту хронического полипозного риносинусита ($p<0,05$).

Красновидова А.Е. и соавт., при исследовании клинико-генетических параллелей у сибсов с МВ показали, что для сибсов с МВ характерна широкая фенотипическая вариабельность [33]. Наше исследование подтверждает вывод Красновидовой А.Е. и соавт. о том, что что для сибсов с МВ характерна широкая фенотипическая вариабельность. Так, нами было показано, что в 70% случаев у сибсов был различный состав МДП, 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. При этом, различий в степени панкреатической недостаточности, учитывая прогнозируемый панкреатический статус, не выявлено, что не согласуется с выводом Красновидовой А.Е. и соавт. для наблюдаемых нами пациентов о том, что панкреатический статус сибсов может различаться и варьировать (22,2%) от нормальной функции до тяжёлых нарушений.

Лечение пациентов с МВ предполагает применение различных методов лечения, направленных на снижение развития основных осложнений МВ, например цирроза печени, эрадикации патогенных для МВ микроорганизмов.

В 2012 году в мире была разработана патогенетическая терапия МВ, первым CFTR-модулятором был препарат ивакафтор, который дал большие перспективы для будущих терапевтических стратегий при МВ [75]. В РФ они стала доступна только в 2020 году. В РФ активно применяется два CFTR-модулятора: –ЛИ и ЭТИ, показавшие свою высокую эффективность в виде улучшения нутритивного статуса, показателей спирометрии, снижения результатов потового теста и обострений бронхолегочного процесса [30, 50, 99]. В конце 2024 года был одобрен новый CFTR-модулятор ВТД, который расширил список подходящих мутантных аллелей для таргетной терапии еще на 31 редкий патогенный вариант гена *CFTR* [127]. В расширенный список патогенных вариантов входит вариант *c.3196C>T,p.Arg1066Cys,* поэтому препарат ВТД является перспективным для пациентов из различных субъектов СКФО, особенно для пациентов из РД, где доля данного варианта составила 17,5%.

Мы показали, что применение патогенетической терапии у пациентов с МВ из различных субъектов СКФО ограничено. Из 152-х пациентов, только 53 (34,8%) показана патогенетическая терапия: ЧР – 25 (32%) пациентов, КЧР – 9 (32%) пациентов, РД – 13 (65%) пациентов, РСОА – 3 (33%) пациента, КБР – 3(60%) пациента, РИ – ни одного пациента. 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.*

В настоящее время, как и для многих пациентов в РФ, пациентам из различных субъектов СКФО может применяться как двухкомпонентная (ЛИ), так и трехкомпонентная терапия (ЭТИ). Назначение таргетного препарата, зависит от определенных аллелей гена *CFTR.*

В нашем исследовании проведен анализ эффективности таргетной терапии CFTR-модулятором ЭТИ у 10-и пациентов из ЧР. По результатам проведенного исследования было достоверно установлено, что на фоне терапии ЭТИ отмечалось снижение показателей потового теста с 100,1± 5,9 до 43,4±12,8 ммоль/л ($p<0,01$); у 70 % отмечена нормализация или улучшение нутритивного статуса; отмечено повышение показателя ОФВ1 с 84,4±27,9%Долж. до 105,8±12,2%Долж. ($p<0,01$). Таким образом, ЭТИ показал свою высокую эффективность и рекомендован к применению у пациентов с МВ из различных субъектов СКФО.

В регистре пациентов с МВ в РФ за отчетный 2023 год, впервые показана статистика применения патогенетической терапии в РФ [2]. Наше суждение о том, что применение патогенетической терапии у пациентов с МВ из различных субъектов СКФО ограничено, подтверждают представленные данные в регистре. Доля пациентов в СКФО, получавших CFTR-модуляторы составила 20%, тогда как в других округах, доля пациентов составила от 48,5% в УФО и ЮФО, до 57% в ЦФО. При этом, регистр описывает все субъекты СКФО (включая Ставропольский край), поэтому реальная доля применения CFTR-модуляторов у наблюдаемых нами пациентов, в действительности менее 20 %.

Учитывая полученные данные по результатам проведенного исследования, можно судить о том, что пациенты с МВ из ЧР, КЧР, РИ, РД, РСОА и КБР имеют особенности как фенотипа, так и генотипа, в отличии от пациентов проживающих в других округах РФ, а также и от пациентов проживающих в Ставропольском крае, который непосредственно входит в

состав СКФО. Петрова Н.В. и соавт., при изучении особенностей спектра и частот патогенных вариантов гена *CFTR* в популяциях Северного Кавказа описали, что более 80 % пациентов из Ставропольского края русские и имеют иной спектр патогенных вариантов гена *CFTR*, среди всех субъектов СКФО [48]. Наиболее частыми патогенными вариантами в Ставропольском являются варианты *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. В связи с этим, для точной и достоверной оценки генотип-фенотипических характеристик каждого субъекта СКФО, в регистре пациентов с МВ в РФ и различных других литературных источниках, необходимо разделить округ на все семь субъектов. Данное изменение поможет в действительности выявить динамику основных показателей состояния этих больных в каждом субъекте СКФО, начиная с диагностики и заканчивая эффективностью терапии, которая с каждым десятилетием будет становится все более персонифицированной.

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, 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.

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А., Воронкова А.Ю., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. М.: Медпрактика-М, 2020.

2. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А., Воронкова А.Ю., и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2023 год. М.: Медпрактика-М, 2025, 70 с. doi: 10.61726/1981.2025.26.16.001.

3. Аюпова Г.Р., Минниахметов И.Р., Хусаинова Р.И. Проблемы и достижения в изучении клинико-генетических аспектов муковисцидоза. Казанский медицинский журнал. 2022;103(4):628-640. doi: 10.17816/KMJ2022-628.

4. Аюпова Г.Р., Минниахметов И.Р., Хусаинова Р.И. Муковисцидоз: современные возможности диагностики и лечения на основе молекулярного патогенеза. Медицинская генетика. 2022;21(9):22-27. doi: 10.25557/2073-7998.2022.09.22-27.

5. Балинова Н.В., Петрова Н.В., Гетоева З.К., Каширская Н.Ю., Васильева Т.А., Галкина В.А., и др. Спектр патогенных вариантов гена CFTR в Северной Осетии. Медицинская генетика. 2020;19(7):57-59. doi: 10.25557/2073-7998.2020.07.57-59.

6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е.В., Белевский А.С. и др. Кистозный фиброз (муковисцидоз): Клинические рекомендации. М.: Без издательства, 2021.

7. Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2022 год. М.: Медпрактика-М, 2024.

8. Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А. и др., ред. Регистр больных

муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. М.: Медпрактика-М», 2019.

9. Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Поляков Д.П., Петров А.С., Кудлай Д.А. Дорназа в терапии больных муковисцидозом. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2019;98(6):111-117.

10. Выдающийся педиатр Сергей Владимирович Рачинский (к 100-летию со дня рождения). Российский педиатрический журнал. 2023;4(4):156.

11. Гембицкая Т.Е., Иващенко Т.Э., Черменский А.Г., Насыхова Ю.А. Фенотипические особенности и генетическая неоднородность больных при поздней манифестации и неклассическом течении муковисцидоза. Пульмонология. 2014;(1):66-70. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-1-66-70.

12. Голубцова О.И., Красовский С.А., Павлов П.И., Поляков А.В., Степанова А.А., Усачева М.В. Особенности муковисцидоза у пациентов, жителей Чувашской Республики Пульмонология.2013;(3):80-88. doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-80-88.

13. Голубцова О.И., Красовский С.А., Кожевникова С.П., Капранов Н.И. Клинические особенности поражения органов дыхания у детей с муковисцидозом в Чувашской Республике. Вопросы современной педиатрии. 2012;11(4):54-59. doi: 10.15690/vsp.v11i4.359.

14. Горинова Ю.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Никитин А.Г., Пеньков Е.Л., Красовский С.А. и др. Генотип-фенотипические корреляции течения кистозного фиброза у российских детей. Первое описание одиннадцати новых мутаций. Вопросы современной педиатрии. 2018;17(1):61-69. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1856.

15. Готье С.В., Головинский С.В., Попцов В.Н., Цирульникова О.М., Красовский С.А., Митрохин А.А., и др. Трансплантация легких при муковисцидозе с хроническим инфицированием дыхательных путей burkholderia cepacia (первое наблюдение в Российской Федерации). Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016;18(2):110-116. doi: 10.15825/1995-1191-2016-2-110-116.

16. Домбровский В.С., Хачатрян Г.Р. Сравнение рекомендуемых скрининговых программ в США, Канаде, Нидерландах и Германии. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016;9(4):46-53. doi: 10.17749/2070-4909.2016.9.4.046-053.

17. Донников М.Ю., Мещеряков В.В. Оптимизация неонатального скрининга муковисцидоза в региональных условиях. Доктор.Ру. 2019; 9(164):6–12. doi: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-6-12.

18. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.Н., ред. Муковисцидоз. Издание 2-е. М.: Медпрактика-М, 2021.

19. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М, 2014.

20. Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год. М.: Медпрактика-М, 2021.

21. Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Черняк А.В., Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Шабалова Л.А., и др. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией: ретроспективный анализ за 1993–2013 гг. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(4):503–508. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1390.

22. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Куцев С.И. Новые возможности таргетной терапии муковисцидоза. Пульмонология.2025;35(2):167–176. doi: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-167-176.

23. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Булатенко Н.В., Бухарова Т.Б., и др. Состояние здоровья близнецов с генотипом F508del/R334W при муковисцидозе и возможности таргетной терапии. Вопросы практической педиатрии. 2022;17(3):74–82. doi: 10.20953/1817-7646-2022-3-74-82.

24. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Старинова М.А., Амелина Е.Л., и др. Российский регистр пациентов с

муковисцидозом: уроки и перспективы. Пульмонология. 2023;33(2):171-181. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181.

25. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Воронкова А.Ю., Цирульникова О.М., Шерман В.Д., Ильенкова Н.А., и др. Цирроз и опыт трансплантации печени у детей и подростков при муковисцидозе. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2017; 96(6):36-47.

26. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус (2-е издание). Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. М.: Компания БОРГЕС, 2018.

27. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Черняк А.В., Каширская Н.Ю., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 год. М.: Медпрактика-М, 2016.

28. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. М.: Медпрактика-М, 2022.

29. Кондратьева Е.И., Фатхуллина И.Р., Одинаева Н.Д., Киян Т.А., Шерман В.Д., Калиненкова С.Г., и др. Опыт внедрения молекулярно-генетического тестирования в алгоритм неонатального скрининга на муковисцидоз в Московской области. Вопросы практической педиатрии. 2024;19(5):14–20. doi: 10.20953/1817-7646-2024-5-14-20.

30. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Жекайте Е.К., Орлов А.В., и др. Эффективность таргетной терапии лумакафтором/ивакафтором у детей при муковисцидозе (12-месячное наблюдение). Архив педиатрии и детской хирургии. 2023;1(1):50-58. doi: 10.31146/2949-4664-apps-1-1-50-58.

31. Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Амелина Е.Л., Воронкова А.Ю., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., и др. Клинико-генетическая характеристика и исходы мекониевого илеуса при

муковисцидозе. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016;61(6):77-81. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-77-81.

32. Краснова М.Г., Мокроусова Д.О., Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Шерман В.Д., Бухарова Т.Б., и др. Изучение функциональной активности канала CFTR у пациента с генотипом [L467F;F508del]/W1310X. Пульмонология. 2024;34(2):264–270. doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-264-270.

33. Красновидова А.Е., Симонова О.И., Черневич В.П., Пахомов А.В., Рейх А.П., Пушков А.А. Клинико-генетические параллели у сибсов с муковисцидозом. Российский педиатрический журнал. 2023;26(3):159-167. doi: 10.46563/1560-9561-2023-26-3-159-167.

34. Красовский С.А., Адян Т.А., Амелина Е.Л., Сергиенко Д.Ф., Шадрина В.В., Гущин М.Ю., и др. Муковисцидоз: некоторые вопросы эпидемиологии и генетики. Практическая пульмонология. 2019;(4):45-50.

35. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Усачева М.В., Степанова А.А., Поляков А.В., Черняк А.В., и др. Фенотипические особенности взрослых больных муковисцидозом – носителей мутации 3849+10kbc>t. Пульмонология. 2014;(1):71-76. doi:10.18093/0869-0189-2014-0-1-71-76.

36. Красовский С.А., Сергиенко Д.Ф., Степанова А.А., Петрова Н.В. Гено-фенотипические взаимосвязи у взрослых больных муковисцидозом. Астраханский медицинский журнал. 2013;8(3):57-61.

37. Красовский С.А., Старинова М.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. М.: Медпрактика-М, 2023.

38. Красовский С.А., Черняк А.В., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 год. М.: Медпрактика-М, 2018.

39. Красовский С.А., Кагазежев Р.У. Опыт применения генерического препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у пациентов. Пульмонология. 2023;33(6):781-791. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-791.

40. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. Пульмонология. 2021;31(2):226– 236. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.

41. Кучеров Ю.И., Симонова О.И., Жиркова Ю.В., Рехвиашвили М.Г. Выбор хирургической тактики при неосложненном мекониевом илеусе у новорожденных. Детская хирургия. 2015;19(1):46-49.

42. Леднева В.С., Ульянова Л.В., Неретина А.Ф. Опыт диагностики и терапии синдрома псевдо-Бартера у детей, больных муковисцидозом. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011;56(5):26-29.

43. Лямин А.В., Исматуллин Д.Д., Жестков А.В., Кондратенко О.В. Лабораторная диагностика микобактериозов у пациентов с муковисцидозом. Клиническая лабораторная диагностика. 2018;63(5):315-320. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-5-315-320.

44. Мажаров В.Н., Климов Л.Я., Енина Е.А., Водовозова Э.В., Шахгиреева М.Р., Мамбетова А.М., и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом Северо-Кавказского федерального округа Российской Федерации. Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2022.

45. Никифорова А.И., Абрамов Д.Д., Зобкова Г.Ю., Горяинова А.В., Семыкин С.Ю., Шубина Е. и др. Определение мутаций гена CFTR у детей с муковисцидозом. Вестник РГМУ. 2018;(3):35–41. doi: 10.24075/vrgmu.2018.037.

46. Памяти Николая Ивановича Капранова. Пульмонология. 2024;34(2):302-303.

47. Первая трансплантация легких при муковисцидозе. Трансплантология. 2012;(3):60-61. doi: 10.23873/2074-0506-2012-0-3-60-61.

48. Петрова Н.В., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Гетоева З.К., Васильева Т.А., Воронкова А.Ю., и др. Особенности спектра и частот мутаций гена CFTR в популяциях юга России и Северного Кавказа. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020;15(2):174-178. doi: 10.14300/mnnc.2020.15042.

49. Пилоян Ф.С., Гурская А.С., Дьяконова Е.Ю. Особенности диагностики и лечения мекониевого илеуса у новорождённых детей. Российский педиатрический журнал. 2024;27(6):429-434. doi: 10.46563/1560-9561-2024-27-6-429-434.

50. Рыбалкина М.Г., Скачкова М.А., Карпова Е.Г., Тарасенко Н.Ф., Жаркова Н.А., Абубакирова А.В. Результаты таргетной терапии муковисцидоза у детей в Оренбургской области в 2022 году. Доктор.Ру. 2024;23(3):32–37. doi: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-32-37.

51. Симонов М.В., Горинова Ю.В., Симонова О.И., Пушков А.А., Жанин И.С., Алексеева А.Ю., и др. Гено-фенотипические особенности муковисцидоза у российских детей из Чеченской и Карачаево-Черкесской Республик. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(3):389-406. doi: 10.18413/2658-6533-2024-10-3-0-5.

52. Симонов М.В., Симонова О.И., Лазарева А.В., Горинова Ю.В., Пушков А.А., Савостьянов К.В., и др. Микробиота дыхательных путей больных муковисцидозом детей из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа. Российский педиатрический журнал. 2025;28(1):13-22. doi: 10.46563/1560-9561-2025-28-1-13-22.

53. Симонов М.В., Симонова О.И., Чудакова Д.А., Горинова Ю.В., Кондакова О.Б., Демьянов Д.С., и др. 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. doi: 10.46563/2686-8997-2024-5-2-66-78.

54. Симонова О.И., Воронина О.Л., Горинова Ю.В., Амелина Е.Л., Буркина Н.И., Лазарева А.В. и др. Особенности лечения пациента с муковисцидозом

при смешанном микробном инфицировании органов дыхания, в том числе Pandoraea pnomenusa. Российский педиатрический журнал. 2016;19(2):113-122. doi: 10.18821/1560-9561-2016-19(2)-113-122.

55. Симонова О.И., Горинова Ю.В., Васильева Е.М., Прищепа О.И., Буркина Н.И., Соколова И.В., и др. Значение потового теста в современной диагностике муковисцидоза: многолетний собственный опыт. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2014;93(4).

56. Симонова О.И., Быстрова С.Г., Горинова Ю.В. Клинико-функциональный контроль муколитической терапии у детей с муковисцидозом. Медицинский Совет. 2022;(4):120-127. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-120-127

57. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Егоров М.С., Смирнова Г.И., Уртнасан Цэвэгмид, Симонова О.И., и др. Матриксные металлопротеиназы при муковисцидозе у детей. Российский педиатрический журнал. 2018;21(3):145-151. doi: 10.18821/1560-9561-2018-21-3-145-151.

58. Смирнов И.Е., Тарасова О.В., Лукина О.Ф., Кустова О.В., Сорокина Т.Е., Симонова О.И. Структурно-функциональное состояние лёгких при муковисцидозе у детей. Российский педиатрический журнал. 2015;18(2):11–7.

59. Соколов И., Симонов М.В., Симонова О.И., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Скворцова В.А., и др. Особенности нутритивного статуса детей с муковисцидозом различных этнических групп Северного Кавказа. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024;103(3):79-87. doi: 10.24110/0031-403X-2024-103-3-79-87.

60. Соколов И., Симонова О.И., Рославцева Е.А., Черневич В.П., Буркина Н.И., Боровик Т.Э., и др. Ночная гипералиментация с помощью гастростомы при муковисцидозе у детей. Вопросы практической педиатрии. 2021;16(2): 22–34. doi: 10.20953/1817-7646-2021-2-22-34.

61. Соколов И., Симонова О.И., Рославцева Е.А., Черневич В.П., Бушуева Т. В., Винокурова А.В., и др. Нутритивный статус и состав тела детей с

муковисцидозом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;189(5):57–69. doi: 10.31146/1682-8658-ecg189-5-57-69.

62. Цезарик В.А., Симонова О.И., Горинова Ю.В., Лупандина-Болотова Г.С., Конова О.М. Новый прибор «система очистки дыхательных путей YANG KUN YK- 800» в кинезитерапии детей с хроническими заболеваниями легких. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2023;102(5):37-44. doi: 10.24110/0031-403X-2023-102-5-37-44.

63. Чучалина А. Г., ред. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра, 2017. – Т. 2.

64. Чучалина А. Г., ред. Респираторная медицина: руководство: в 5 т. 3-е изд., доп. и перераб. М.: ПульмоМедиа, 2024. – Т.2 doi: 10.18093/978-5-6048754-6-9-2024-2

65. Шедько Е.Д., Лазарева А.В., Зоркин С.Н., Новикова И.Е., Вершинина В.Г. Тимошина О.Ю. и др. Количественная мультиплексная ПЦР в реальном времени как метод детекции значимой бактериурии у детей. Российский педиатрический журнал. 2020;23(5):284-290. doi: 10.18821/1560-9561-2020-23-5-284-290.

66. Шерман В.Д., Куцев С.И., Ижевская В.Л. Кондратьева Е.И. Оценка эффективности неонатального скрининга на муковисцидоз в Российской Федерации. Вопросы практической педиатрии. 2022;17(3):12–19. doi: 10.20953/1817-7646-2022-3-12-19

67. Шумкова Г.Л., Амелина Е.Л., Свистушкин В.М., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Синьков Э.В. Особенности заболеваний и методы лечения верхних дыхательных путей при муковисцидозе. Пульмонология. 2018;28(6): 754-761.

68. Abdul Aziz D., Siddiqui F., Abbasi Q., Iftikhar H., Shahid S., Mir F. Characteristics of electrolyte imbalance and pseudo-bartter syndrome in hospitalized cystic fibrosis children and adolescents. J Cyst Fibros. 2022 ;21(3):514-518. doi: 10.1016/j.jcf.2021.09.013.

69. Angelicheva D., Boteva K., Jordanova A., Savov A., Kufardjieva A., Tolun A., et al. Cystic fibrosis patients from the Black Sea region: the 1677delTA mutation. Hum Mutat. 1994;3(4):353-7. doi: 10.1002/humu.1380030405.

70. Bergeron C., Cantin A.M. Cystic Fibrosis: Pathophysiology of Lung Disease. Semin Respir Crit Care Med. 2019;40(6):715–726. doi: 10.1055/s-0039–1694021.

71. Berkers G., van Mourik P., Vonk A.M., Kruisselbrink E., Dekkers J.F., de Winter-de Groot K.M., et al. Rectal Organoids Enable Personalized Treatment of Cystic Fibrosis. Cell Rep. 2019;26(7):1701-1708.e3. doi: 10.1016/j.celrep.2019.01.068.

72. Bienvenu T., Cartault F., Lesure F., Renouil M., Beldjord C., Kaplan J.C. A splicing mutation in intron 16 of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, associated with severe disease, is common on Reunion Island. Hum Hered. 1996;46(3):168-71. doi: 10.1159/000154347.

73. Bombieri C., Claustres M., De Boeck K., Derichs N., Dodge J., Girodon E., et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. J Cyst Fibros. 2011;10(S2):S86-102. doi: 10.1016/S1569-1993(11)60014-3.

74. Bonyadi M., Omrani O., Rafeey M., Bilan N. Spectrum of CFTR gene mutations in Iranian Azeri Turkish patients with cystic fibrosis. Genet Test Mol Biomarkers. 2011;15(1-2):89-92. doi: 10.1089/gtmb.2010.0091.

75. Brodlie M., Haq I.J., Roberts K., Elborn J.S. Targeted therapies to improve CFTR function in cystic fibrosis. Genome Med. 2015;7:101. doi: 10.1186/s13073-015-0223-6.

76. Burke M.S., Ragi J.M., Karamanoukian H.L., Kotter M., Brisseau G.F., Borowitz D.S., et al. New strategies in nonoperative management of meconium ileus. J Pediatr Surg. 2002;37(5):760-4. doi: 10.1053/jpsu.2002.32272.

77. Cantin A.M., Hartl D., Konstan M.W., Chmiel J.F. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. J Cyst Fibros. 2015 ;14(4):419-30. doi: 10.1016/j.jcf.2015.03.003.

78. Castellani C., Cuppens H., Macek M. Jr, Cassiman J.J., Kerem E., Durie P., et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. J Cyst Fibros. 2008;7(3):179-96. doi: 10.1016/j.jcf.2008.03.009.

79. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C., Heijerman H.G.M., Munck A., Ratjen F., et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018 ;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.

80. Chagay N.B., Khayt G.Y., Vdovina T.M., Shaforost A.A. [Cystic fibrosis being a polyendocrine disease (Review)]. Probl Endokrinol (Mosk). 2021 30;67(2):28-39. doi: 10.14341/probl12694.

81. Chamayou S., Sicali M., Lombardo D., Maglia E., Liprino A., Cardea C., et al. The true panel of cystic fibrosis mutations in the Sicilian population. BMC Med Genet. 2020;21(1):89. doi: 10.1186/s12881-020-0958-9.

82. Cheng K., Ashby D., Smyth R.L. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:CD000222. doi: 10.1002/14651858.CD000222.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2014;(12):CD000222. doi: 10.1002/14651858.CD000222.pub3.

83. Chevalier B., Hinzpeter A. The influence of CFTR complex alleles on precision therapy of cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2020;(S1)1:S15-S18. doi: 10.1016/j.jcf.2019.12.008.

84. Comité Nacional de Neumonología; Comité Nacional de Nutrición; Comité Nacional de Gastroenterología; Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización [Guideline for the diagnosis and treatment of patients with cystic fibrosis. Update]. Arch Argent Pediatr. 2021;119(1):s17-s35. doi: 10.5546/aap.2021.s17.

85. De Boeck K., Amaral M.D. Progress in therapies for cystic fibrosis. Lancet Respir Med. 2016;4(8):662-674. doi:10.1016/S2213-2600(16)00023-0.

86. De Boeck K., Wilschanski M., Castellani C., Taylor C., Cuppens H., Dodge J., et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax. 2006 ;61(7):627-35. doi: 10.1136/thx.2005.043539.

87. Diab Cáceres L., Zamarrón de Lucas E. Cystic fibrosis: Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. Med Clin (Barc). 2023 10;161(9):389-396. doi: 10.1016/j.medcli.2023.06.006.

88. Dickinson K.M., Collaco J.M. Cystic Fibrosis. Pediatr Rev. 2021 Feb;42(2):55-67. doi: 10.1542/pir.2019-0212.

89. Dolce D., Fevola C., Camera E., Orioli T., Lucenteforte E., Malanima M.A., et al. Comparison between Gibson-Cooke and Macroduct Methods in the Cystic Fibrosis Neonatal Screening Program and in Subjects Who Are Cystic Fibrosis Screen-Positive with an Inconclusive Diagnosis. Int J Neonatal Screen. 2023 ;9(3):41. doi: 10.3390/ijns9030041.

90. Dörk T., Kälin N., Stuhrmann M., Schmidtke J., Tümmler B. A termination mutation (2143delT) in the CFTR gene of German cystic fibrosis patients. Hum Genet. 1992;90(3):279-84. doi: 10.1007/BF00220079.

91. Duguépéroux I., Bellis G., Lesure J.F., Renouil M., Flodrops H., De Braekeleer M. Cystic fibrosis at the Reunion Island (France): spectrum of mutations and genotype-phenotype for the Y122X mutation. J Cyst Fibros. 2004 ;3(3):185-8. doi: 10.1016/j.jcf.2004.03.011.

92. Dugueperoux I., De Braekeleer M. The CFTR 3849+10kbC->T and 2789+5G->A alleles are associated with a mild CF phenotype. Eur Respir J. 2005 ;25(3):468-73. doi: 10.1183/09031936.05.10100004.

93. Elborn J.S. Cystic fibrosis. Lancet. 2016;388(10059):2519-2531. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6.

94. Farrell P.M., Rosenstein B.J., White T.B., Accurso F.J., Castellani C., Cutting G.R., et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Pediatr. 2008;153(2):S4-S14. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.05.005.

95. Harun S.N., Wainwright C.E., Grimwood K., Hennig S. Australasian Cystic Fibrosis Bronchoalveolar Lavage (ACFBAL) study group. Aspergillus and progression of lung disease in children with cystic fibrosis. Thorax. 2019;74(2):125-131. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211550.

96. Hinzpeter A., Aissat A., de Becdelièvre A., Bieth E., Sondo E., Martin N., et al. Alternative splicing of in-frame exon associated with premature termination codons: implications for readthrough therapies. Hum Mutat. 2013;34(2):287-91. doi: 10.1002/humu.22236.

97. Hoo Z.H., Hitchcock L., Curley R., Wildman M.J. A comparison of the CFHH criteria against the Leeds criteria in determining the Pseudomonas aeruginosa status among adults with cystic fibrosis. Respir Med. 2020;171:106103. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106103.

98. Jia S., Taylor-Cousar J.L. Cystic Fibrosis Modulator Therapies. Annu Rev Med. 2023;74:413-426. doi: 10.1146/annurev-med-042921-021447.

99. Kapouni N., Moustaki M., Douros K., Loukou I. Efficacy and Safety of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. Children (Basel). 2023;10(3):554. doi: 10.3390/children10030554.

100. Keogh R.H., Szczesniak R., Taylor-Robinson D., Bilton D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data. J Cyst Fibros. 2018;17(2):218-227. doi: 10.1016/j.jcf.2017.11.019.

101. Kondratyeva E., Efremova A., Melyanovskaya Y., Voronkova A., Polyakov A., Bulatenko N., et al. Evaluation of the Complex p.[Leu467Phe;Phe508del] CFTR Allele in the Intestinal Organoids Model: Implications for Therapy. Int J Mol Sci. 2022;23(18):10377. doi: 10.3390/ijms231810377.

102. Kondratyeva E., Melyanovskaya Y., Bulatenko N., Davydenko K., Filatova A., Efremova A., et al. Clinical and Functional Characteristics of the E92K CFTR Gene Variant in the Russian and Turkish Population of People with Cystic Fibrosis. Int J Mol Sci. 2023;24(7):6351. doi: 10.3390/ijms24076351.

103. Kondratyeva E., Melyanovskaya Y., Bulatenko N., Davydenko K., Filatova A., Efremova A., et al. Clinical and Functional Characteristics of the E92K CFTR Gene Variant in the Russian and Turkish Population of People with Cystic Fibrosis. Int J Mol Sci. 2023;24(7):6351. doi: 10.3390/ijms24076351.

104. Leubitz A., Vanhoutte F., Hu M.Y., Porter K., Gordon E., Tencer K., et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Dose Escalation Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of ELX-02 in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2021;10(8):859-869. doi: 10.1002/cpdd.914.

105. Liu K., Xu W., Xiao M., Zhao X., Bian C., Zhang Q., et al. Characterization of clinical and genetic spectrum of Chinese patients with cystic fibrosis. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):150. doi: 10.1186/s13023-020-01393-w.

106. Lopes C.F., Almeida V., Gomes S., Cruz C. Pseudo-Bartter syndrome as the initial presentation of cystic fibrosis in children: an important diagnosis not to be missed. BMJ Case Rep. 2024;17(1):e257348. doi: 10.1136/bcr-2023-257348.

107. Lucarelli M., Bruno S.M., Pierandrei S., Ferraguti G., Stamato A., Narzi F., et al. A Genotypic-Oriented View of CFTR Genetics Highlights Specific Mutational Patterns Underlying Clinical Macrocategories of Cystic Fibrosis. Mol Med. 2015;21(1):257-75. doi: 10.2119/molmed.2014.00229.

108. Mantoo M.R., Kabra M., Kabra S.K. Cystic Fibrosis Presenting as Pseudo-Bartter Syndrome: An Important Diagnosis that is Missed! Indian J Pediatr. 2020;87(9). doi: 10.1007/s12098-020-03342-8.

109. Marson F.A.L., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Classification of CFTR mutation classes. Lancet Respir Med. 2016;4(8):e37-e38. doi:10.1016/S2213-2600(16)30188-6.

110. Meng X., Ford R.C. Investigation of F508del CFTR unfolding and a search for stabilizing small molecules. Arch Biochem Biophys. 2024;758:110050. doi: 10.1016/j.abb.2024.110050.

111. Mishra A., Greaves R., Massie J. The Relevance of Sweat Testing for the Diagnosis of Cystic Fibrosis in the Genomic Era. Clin Biochem Rev. 2005; 26 (4): 135–153.

112. Moody L., Atkinson L., Kehal I., Bonham J.R. Healthcare professionals' and parents' experiences of the confirmatory testing period: a qualitative study of the UK expanded newborn screening pilot. BMC Pediatr. 2017;17(1):121. doi: 10.1186/s12887-017-0873-1.

113. Munck A., Mayell S.J., Winters V., Shawcross A., Derichs N., Parad R., et al. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. J Cyst Fibros. 2015;14(6):706-13. doi: 10.1016/j.jcf.2015.01.001.

114. Noone P.G., Knowles M.R. 'CFTR-opathies': disease phenotypes associated with cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutations. Respir Res. 2001;2(6):328-32. doi: 10.1186/rr82.

115. Olszowiec-Chlebna M., Mospinek E., Jerzynska J. Impact of newborn screening for cystic fibrosis on clinical outcomes of pediatric patients: 10 years' experience in Lodz Voivodship. Ital J Pediatr. 2021;47(1):87. doi: 10.1186/s13052-021-01040-5.

116. Ooi C.Y., Castellani C., Keenan K., Avolio J., Volpi S., Boland M., et al. Inconclusive diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. Pediatrics. 2015 ;135(6):e1377-85. doi: 10.1542/peds.2014-2081.

117. Petrova N., Balinova N., Marakhonov A., Vasilyeva T., Kashirskaya N., Galkina V., et al. Ethnic Differences in the Frequency of CFTR Gene Mutations in Populations of the European and North Caucasian Part of the Russian Federation. Front Genet. 2021;12:678374. doi: 10.3389/fgene.2021.678374.

118. Proesmans M., Balinska-Miskiewicz W., Dupont L., Bossuyt X., Verhaegen J., Høiby N., et al. Evaluating the "Leeds criteria" for Pseudomonas aeruginosa infection in a cystic fibrosis centre. Eur Respir J. 2006;27(5):937-43. doi: 10.1183/09031936.06.00100805.

119. Ratchford T.L., Teckman J.H., Patel D.R. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. Expert review of Gastroenterology& Hepatology. 2018;12(9):853-862. doi: 10.1080/17474124.2018.1502663.

120. Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B., Alon N., Rozmahel R., Grzelczak Z., et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science. 1989;245(4922):1066-73. doi: 10.1126/science.2475911.

121. Sanders D.B., Fink A.K. Background and Epidemiology. Pediatr Clin North Am. 2016;63(4):567-84. doi: 10.1016/j.pcl.2016.04.001.

122. Sands D., Ołtarzewski M., Nowakowska A., Zybert K. Bilateral sweat tests with two different methods as a part of cystic fibrosis newborn screening (CF NBS) protocol and additional quality control. Folia Histochem Cytobiol. 2010 30;48(3):358-65. doi: 10.2478/v10042-010-0044-9.

123. Sepe A., Romano C., Landi I., Castaldo A., Cimbalo C., Farina F., et al. Pseudo-Bartter syndrome in infant with cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis: A case report. Clin Case Rep. 2023;11(11):e8046. doi: 10.1002/ccr3.8046.

124. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S., Bryon M., Duff A., Flume P., et al. European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. J Cyst Fibros. 2014;13(S1):S23-42. doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.

125. Sosnay P.R., Siklosi K.R., Van Goor F., Kaniecki K., Yu H., Sharma N., et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. Nat Genet. 2013;45(10):1160-7. doi: 10.1038/ng.2745.

126. Stephenson A.L., Sykes J., Berthiaume Y., Singer L.G., Aaron S.D., Whitmore G.A., et al. Clinical and demographic factors associated with post-lung transplantation survival in individuals with cystic fibrosis. J Heart Lung Transplant. 2015;34(9):1139-45. doi: 10.1016/j.healun.2015.05.003.

127. Uluer A.Z., MacGregor G., Azevedo P., Indihar V., Keating C., Mall M.A., et al. Safety and efficacy of vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor in adults with cystic fibrosis: randomised, double-blind, controlled, phase 2 trials. Lancet Respir Med. 2023;11(6):550-562. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00504-5.

128. Vanzacaftor, tezacaftor, and deutivacaftor (Alyftrek) for cystic fibrosis. Med Lett Drugs Ther. 2025;67(1724):41-43. doi: 10.58347/tml.2025.1724a.

129. Vernooij-van Langen A., Dompeling E., Yntema J.B., Arets B., Tiddens H., Loeber G., et al. Clinical evaluation of the Nanoduct sweat test system in the

diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. Eur J Pediatr. 2015 ;174(8):1025-34. doi: 10.1007/s00431-015-2501-0.

130. Wark P., McDonald V.M. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2018;9(9):CD001506. doi: 10.1002/14651858.CD001506.pub4. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2023;6:CD001506. doi: 10.1002/14651858.CD001506.pub5.

131. Waterlow J. C..Protein-energy malnutrition, 2nd edition. London etc.: Edward Arnold.- 1992, 40.