

Клинико-генетическая характеристика редких патогенных вариантов в гене *CFTR* у российских больных муковисцидозом

А.Ю.Воронкова¹✉, Ю.Л.Мельяновская¹, Н.В.Петрова¹, Т.А.Адян¹, Е.К.Жекайте¹, С.А.Красовский^{1,2}, Е.Л.Амелина^{1,2}

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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Многообразие клинических проявлений муковисцидоза (МВ) обусловлено различными вариантами гена *CFTR*. Описание клинических проявлений впервые выявленных генетических вариантов представляет особый интерес. **Целью** исследования явилось описание клинических проявлений при впервые выявленных генетических вариантах гена *CFTR*. **Материалы и методы.** Использовались данные Регистра больных МВ (2018). Проводилось трехэтапное обследование – поиск частых мутаций, секвенирование по Сэнгеру, поиск обширных перестроек. Из неописанных генетических вариантов ($n = 38$) выбраны пациенты ($n = 15$) с 10 неописанными вариантами гена *CFTR*. Проведен анализ историй болезни за весь период течения МВ у пациентов, в генотипе которых выявлены p.Tyr84*, G1047S, 3321delG, c.583delC, CFTRdele13,14del18, CFTRdele19-22, c.2619+1G>A, c.743+2T>A, p.Glu1433Gly, CFTRdel4-8del10-11. **Результаты.** Выявлены нонсенс-вариант p.Tyr84* у 5 (0,08 %) пациентов, 2 миссенс-варианта c.3139G>A – у 2 (0,03 %) сибсов и c.4298A>G – у 1 пациента; остальные варианты выявлены однократно (0,02 %); 2 делеции со сдвигом рамки считывания 3321delG и c.583delC; 2 варианта нарушения сплайсинга c.2619+1G>A, c.743+2T>A; 3 протяженных перестройки CFTRdele19-22, CFTRdele13,14del18, CFTRdel4-8;del10-11. Последние 2 варианта включают 2 перестройки на 1-м аллеле, что обуславливает тяжелое течение у детей ($n = 2$) раннего возраста, у 8 из 10 отмечена панкреатическая недостаточность. Один из пациентов с p.Tyr84* наблюдался с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом, 1 перенес трансплантацию печени. В 100 % случаев обнаружена синегнойная инфекция. Полипоз носа диагностирован у 2 пациентов с p.Tyr84*, по 1 – с G1047S, CFTRdel4-8; del10-11 и с 3321delG, у этого же больного выявлен остеопороз и муковисцидоз-зависимый сахарный диабет. Белково-энергетическая недостаточность установлена у 2 пациентов с панкреатической недостаточностью 3321delG и CFTRdel4-8del10-11 и у одного – с сохранной функцией поджелудочной железы с p.Glu1433Gly. **Заключение.** Представлено описание клинической картины ранее не описанных вариантов гена *CFTR*. По функциональной классификации гена *CFTR* к I классу относятся 5 из 10 описываемых генетических вариантов, к VII классу, при котором нарушаются процессы транскрипции и трансляции белка, – 3 варианта. Класс выявленных миссенс-вариантов c.3139G>A и c.4298A>G не установлен. Отмечена необходимость дальнейших исследований с помощью функциональных, культуральных и молекулярно-генетических методов.

Ключевые слова: муковисцидоз, регистр, генотип, патогенный вариант, *CFTR*.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено без участия спонсоров.

Для цитирования: Воронкова А.Ю., Мельяновская Ю.Л., Петрова Н.В., Адян Т.А., Жекайте Е.К., Красовский С.А., Амелина Е.Л. Клинико-генетическая характеристика редких патогенных вариантов в гене *CFTR* у российских больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 148–158. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-148-158

Clinical and genetic characteristics of rare pathogenic variants of the *CFTR* gene in Russian patients with cystic fibrosis

Anna Yu. Voronkova¹✉, Yuliya L. Melyanovskaya¹, Nika V. Petrova¹, Tagui A. Adyan¹, Elena K. Zhekaite¹, Stanislav A. Krasovskiy^{1,2}, Elena L. Amelina^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”: ul. Moskvorech’e 1, Moscow, 115478, Russia

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

The variety of clinical manifestations of cystic fibrosis is driven by the diversity of the *CFTR* gene nucleotide sequence. Descriptions of the clinical manifestations in patients with the newly identified genetic variants are of particular interest. **The aim of this study was** to describe clinical manifestations of the disease with the newly identified genetic variants. **Methods.** Data from Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation (2018) were used. The data review included three steps – the search for frequent mutations, Sanger sequencing, and the search for extensive rearrangements by MLPA. 38 pathogenic variants were identified that were not previously described in the international *CFTR2* database. We selected and analyzed full case histories of 15 patients with 10 of those 38 pathogenic variants: p.Tyr84*, G1047S, 3321delG, c.583delC, CFTRdele13,14del18, CFTRdele19-22, c.2619+1G>A, c.743+2T>A, p.Glu1433Gly, and CFTRdel4-8del10-11. **Results.** A nonsense variant p.Tyr84* was found in 5 patients (0.08 %). Two missense variants c.3139G>A were found in 2 siblings (0.03 %). The c.4298A>G was found in 1 patient. Other variants were

detected in a single patient (0.02 %) each. They included two variants of a deletion with a shift of the reading frame 3321delG and c.583delC, two splicing disorders c.2619+1G>A and c.743+2T>A, three extended rearrangements CFTRdele19-22, CFTRdele13,14del18, and CFTRdel4-8del10-11. The last two variants include 2 rearrangements on one allele, which cause the severe course in two young children. 8 of the 10 variants are accompanied by pancreatic insufficiency (PI). Among patients with p.Tyr84*, one had ABPA, one had liver transplantation, and all had *Pseudomonas aeruginosa* infection. Nasal polyps were diagnosed in 2 patients with p.Tyr84*. 1 with G1047S, 1 with CFTRdel4-8del10-11, and 1 patient with 3321delG, who also had osteoporosis and cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). 2 patients with PI with 3321delG and CFTRdel4-8del10-11 genetic variants, and 1 with PI with p.Glu1433Gly genetic variant had severe protein-energy malnutrition (PEM). **Conclusion.** Clinical manifestations of previously undescribed CFTR genetic variants were described. 5/10 genetic variants should be attributed to class I, 3/10 — to class 7 of the function classification of pathogenic CFTR gene variants associated with transcription and translation disruptions. Class of the identified missense variants c.3139G>A and c.4298A>G has not been established and requires further functional, cultural, and molecular genetic studies.

Key words: cystic fibrosis, registry, genotype, pathogenic variant, *CFTR*.

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

Funding. The study was carried out without sponsorship.

For citation: Voronkova A. Yu., Melyanovskaya Yu.L., Petrova N.V., Adyan T.A., Zhekaite E.K., Krasovskiy S.A., Amelina E.L. Clinical and genetic characteristics of rare pathogenic variants in the *CFTR* gene in Russian patients with cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 148–158 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-148-158

Муковисцидоз (МВ) — частое моногенное наследственное заболевание, обусловленное мутациями гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (*MBTP* или *CFTR* — *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). МВ является универсальной экзокринопатией, при которой страдают практически все органы и системы. Генетический дефект приводит к увеличению вязкости секретов. Клинические проявления характеризуются хроническим, прогрессирующим поражением дыхательного тракта, экзокринной, позднее — эндокринной недостаточностью поджелудочной железы, нарушением работы желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, снижением репродуктивной функции (прежде всего у мужчин) и другими проявлениями [1]. Патогенные варианты препятствуют синтезу белка *CFTR*, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора. В зависимости от влияния на функцию, выделяются 6–7 основных классов мутаций гена *CFTR*, однако класс определен не для всех вариантов [2].

Благодаря новым достижениям в развитии методов и технологий в большинстве случаев успешно осуществляется молекулярно-генетическая диагностика МВ. Наибольшую трудность представляет оценка вклада в развитие заболевания редких и ранее не идентифицированных мутаций [1].

Многообразии клинических проявлений МВ обусловлено разнообразием вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* [3].

В Регистре больных МВ Российской Федерации (РФ) (2018) приведены 210 патогенных вариантов *CFTR*, 99 из них встретились неоднократно, 38 — впервые [4].

Целью работы явилось описание клинической картины заболевания при редких вариантах нуклеотидной последовательности гена *CFTR*, ранее не описанных в международных базах.

Материалы и методы

Использовались данные регистра больных МВ (2018). Проект «Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации» 20.12.12 одобрен Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного на-

учного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» (председатель Этического комитета — профессор Л.Ф.Курило). Всеми пациентами с МВ и / или их представителями подписано добровольное информированное согласие [5].

Использовались методы выделения тотальной ДНК из цельной крови стандартным методом фенол-хлороформной экстракции и генотипирования полиморфных вариантов генов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Молекулярная диагностика проводилась в соответствии с алгоритмом, представленном в национальном консенсусе «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (2016), в котором представлена трехэтапность ДНК-диагностики [6] и клинических рекомендаций [7].

При генетическом исследовании вариантов гена *CFTR* использовалась методика мультиплексной амплификации выявления инсерционно-делеционных мутаций, для регистрации точечных мутаций — метод аллель-специфичного лигирования с последующей амплификацией или рестрикционного анализа (полиморфизм длинных рестрикционных фрагментов). При отсутствии частых генетических вариантов (1-й этап) на 2-м этапе генетического исследования проводилось определение нуклеотидной последовательности методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру на приборе фирмы *Applied Biosystems* согласно протоколу производителя. При необходимости на 3-м этапе проводилось выявление перестроек, охватывающих несколько экзонов / интронов, методом мультиплексной лигазной зондовой амплификации (*Multiplex ligation-dependent probe amplification* — MLPA), благодаря которому установлены многочисленные ранее не описанные мутации.

Проводилось определение аллельной частоты всех обнаруженных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* и идентификацию степени тяжести генотипа (для «тяжелого» обязательно наличие мутации I–III класса, для «мягкого» — хотя бы I генетического варианта IV–VII класса) [6]. Использована информация о генетических вариантах гена *CFTR* из следующих баз данных: <http://seqdb.med-gen.ru>, <https://www.genet.sickkids.on.ca>, <https://www.cftr2.org>, <http://exac.broadinstitute.org>, <http://evs.gs.washington.edu/EVS>, <http://brow.ser.1000geno-mes.org/index.html>, [The article is licensed by CC BY-NC-ND 4.0 International Licensee <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>](http://</p>
</div>
<div data-bbox=)

www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar, <http://www.omim.org>, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/in-dex.php>, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clin-var>, <http://www.hgvs.org/dblist/dblist.html>, <https://decipher.san-ger.ac.uk>

Проанализированы истории болезни пациентов ($n = 15$) с 10 не описанными ранее патогенными вариантами. Во всех случаях 2-й патогенный вариант представлен вариантами I или II класса.

Результаты

В Регистр больных МВ (2018) включены данные о пациентах ($n = 3\ 142$) из 81 региона Российской Федерации. Генетическое исследование выполнено у 94,3 %, у 89,3 % выявлены патогенные варианты, из них обе мутации – у 82,4 %, у 14 % выявлен 1 генетический вариант, у 3,7 % больных оба генетических варианта не выявлены [4]. В 2018 г. установлены 38 генетических вариантов, не описанных в международных базах.

Имеется упоминание о 4 вариантах (р.Тур84*, 3321delG, с.583delC, р.Glu1433Gly) в базе LOVD и 1 ва-

рианта (G1047S) – в базе ClinVar со ссылкой на регистр больных МВ Российской Федерации.

В настоящей работе приведены данные о 10 редких вариантах гена *CFTR*, ранее не описанных в международных базах данных пациентов с МВ. Аллельная частота описываемых вариантов представлена в табл. 1. Выявленные генетические варианты в зависимости от типа изменения нуклеотидной последовательности характеризуются как миссенс-варианты – с.3139G>A (р.(Gly1047Ser)), с.4298A>G (р.(Glu1433Gly)); нонсенс-вариант – с.252T>A (р.(Тур84*)), делеции со сдвигом рамки считывания – 3321delG, с.583delC; варианты с нарушением сплайсинга – с.2619+1G>A, с.743+2T>A и протяженные перестройки – с.(1679-1_1680+1)_(2490+1_2491-1)del(2908+1_2989-1)del (CFTRdele13,14del18), с.(2988+1_2989-1)_(3717+1_3718+1)del(CFTRdele19-22), с.(273-1_274+1)_(869+1_870-1)del(1209-1_1210+1)_(1392+1_1393+1)del (CFTRdel4-8del10-11).

Клинико-лабораторные и инструментальные характеристики редких патогенных вариантов гена *CFTR* представлены в табл. 2.

Таблица 1
Аллельная частота 10 новых генетических вариантов CFTR по данным Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации (2018)
Table 1
Allelic frequency of 10 new variants of CFTR gene according to the 2018 Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation

№	Название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезирующему белку	n (%)
1	р.Тур84*	с.252T>A	р.(Тур84*)	5 (0,08)
2	G1047S	с.3139G>A	р.(Gly1047Ser)	2 (0,03)
3	3321delG	с.3189del	р.(Trp1063*)	1 (0,02)
4	с.583delC	с.583del	р.(Ala196Hisfs*19)	1 (0,02)
5	CFTRdele13,14del18	с.(1679-1_1680+1)_(2490+1_2491-1)del(2908+1_2989-1)del	Нет названия по белку	1 (0,02)
6	CFTRdele19-22	с.(2988+1_2989-1)_(3717+1_3718+1)del	Нет названия по белку	1 (0,02)
7	с.2619+1G>A	с.2619+1G>A	Нет названия по белку	1 (0,02)
8	с.743+2T>A	с.743+2T>A	Нет названия по белку	1 (0,02)
9	р.Glu1433Gly	с.4298A>G	р.(Glu1433Gly)	1 (0,02)
10	CFTRdel4-8;del10-11	с.(273-1_274+1)_(869+1_870-1)del(1209-1_1210+1)_(1392+1_1393+1)del	Нет названия по белку	1 (0,02)

Таблица 2
Характеристика фенотипов пациентов-носителей 10 новых генетических вариантов CFTR по данным Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации (2018)
Table 2
Characteristics of the phenotypes of carriers of 10 new CFTR gene variants of according to the 2018 Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation

Признак	р.Тур84*	G1047S	3321delG	с.583delC	CFTR dele13,14 del18	CFTR dele19-22	с.2619+1G>A	с.743+2T>A	р.Glu1433-Gly	CFTRdel4-8;del10-11
№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Тип мутации	Нонсенс	Миссенс	Делеция со сдвигом рамки считывания	Делеция со сдвигом рамки считывания	Протяженная перестройка	Протяженная перестройка	Нарушение сплайсинга	Нарушение сплайсинга	Миссенс	Протяженная перестройка
Класс мутации	I	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	VII	VII	I	I	Неизвестно	VII

Начало. Продолжение табл. 2 см. на стр. 151

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 150

Фенотип	«Тяжелый»	«Мягкий»	«Тяжелый»	«Тяжелый»	«Тяжелый»	«Тяжелый»	«Тяжелый»	«Тяжелый»	«Мягкий»	«Тяжелый»
Число пациентов	5	2 (сибсы)	1	1	1	1	1	1	1	1
Вторая мутация	CFTRdele1-11-1	W1282X	N1303K	F508del	F508del	F508del	F508del	W1310X	F508del	3821delT
	F508del-4									
Возраст на момент исследования, годы, Me (Q25; Q75)	13,75 (9,6; 18,8)	10,55 (7,94; 13,16)	19,33	9,16	2,16	39,3	2,16	4,25	15,58	2,16
Пол:										
• мужской	3	1	Женский	Мужской	Женский	Мужской	Мужской	Мужской	Мужской	Женский
• женский	2	1								
Возраст диагностики МВ, годы; Me (Q25; Q75)	0,36 (0,31; 1,84)	5,62 (7,94; 13,16)	6,96	0,24	0,21	9,49	0,18	0,13	1,07	0,19
Хлориды пота, ммоль / л; Me (Q25; Q75)	116 (101; 122)	92,25 (86,62; 97,87)	110	116	113	130	114	114	91	128
Фекальная эластаза-1, мкг в 1 г кала	< 200 (n = 4)	< 200	Нет данных	< 200	< 200	< 200	< 200	< 200	≥ 200	< 200
ИМТ, кг / м ² , % _{доп.} ; Me (Q25; Q75)	15,7 (15,3; 20,9)	22,3 (18,35; 26,25)	19,2	15,1	15,9	16,6	15,6	15,2	15,9	11,9
ИМТ, ‰; Me (Q25; Q75)		62 (43,65; 80,35)	22,4	30	61	–	31,6	43,2	1,5	–*
ОФВ ₁ , %, Me (Q25; Q75)	65,15 (54,5; 70,65)	109 (нет данных)	31 %	75	Нет данных	27	Нет данных	Нет данных	103	Нет данных
ЖЕЛ, %, Me (Q25; Q75)	76 (60,5; 82,92)	117 (нет данных)	Нет данных	76	Нет данных	52	Нет данных	Нет данных	95	Нет данных
Chronic <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 / 5	1 / 2	1	1	0	1	0	1	0	1
Intermittent <i>P. aeruginosa</i>	1 / 5	1 / 2	0	0	0	0	0	0	0	0
Chronic <i>Staphylococcus aureus</i>	1 / 5	2 / 2	0	1	1	0	1	0	1	0
MRSA	1 / 5	0 / 2	0	0	0	0	0	0	0	0
Chronic <i>Burkholderia cepacia</i>	0 / 5	0 / 2	0	1	0	0	0	0	0	0
Поражение печени	1** (цирроз с портальной гипертензией / гиперспленизмом)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Сахарный диабет	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Остеопороз	2 / 5	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Полипоз околоносовых пазух	2 / 5	1 / 2	1	0	0	0	0	0	0	1
АБЛА	1 / 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание: МВ – муковисцидоз; Me – медиана; ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез; MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – метициллинрезистентный золотистый стафилококк; * – индекс массы тела имеет крайне низкие значения по перцентилям; ** – цирроз печени, при котором потребовалась пересадка печени.

Note: *, an extremely low BMI in the percentiles; **, cirrhosis of the liver, which required a liver transplant.

Приводятся клинические наблюдения редких генетических вариантов у российских пациентов с МВ.

Вариант p.Tyr84* c.252T>A p.(Tyr84*) (№ 1 в табл. 1, 2) по данным Регистра (2018) выявлен

у 5 российских пациентов (3 – мужского пола; средний возраст (Me (Q25; Q75) – 13,75 (9,6; 18,8) года; средний возраст установления диагноза (Me (Q25; Q75) – 0,36 (0,31; 1,84) года). Показатели проводимо-

сти пота – 116 (101; 122) ммоль / л, панкреатической эластазы < 200 мкг в 1 г кала ($n = 4$), у 1 больного – неизвестно. Вариант р.Тур84* находился в компаунд-гетерозиготном состоянии с вариантом р.Phe508del ($n = 4$) (генотип с.[1521_1523delCTT];[252T>A]), с вариантом CFTRdele1-11 – у 1 пациента (генотип с.[(-1)_ (1584+1_1585-1)del]; [252T>A]). Показатель индекса массы тела (ИМТ) был снижен и составил 15,7 (15,3; 20,9) кг / м² (Me (Q25; Q75)), функция легких (Me (Q25; Q75) по объему форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁)) также была снижена и составила 65,15 (54,5; 70,65) %_{дож.}, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 76 (60,5; 82,92) %_{дож.}. У всех пациентов, у которых определена эластаза-1, отмечена хроническая панкреатическая недостаточность, хроническая ($n = 4$) и интермиттирующая ($n = 1$) инфекция *Pseudomonas aeruginosa*, а также метициллин-резистентный золотистый стафилококк (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – MRSA) ($n = 1$). Среди осложнений отмечены цирроз печени с портальной гипертензией ($n = 1$) (пациенту проведена трансплантация печени), остеопороз ($n = 2$), полипоз околоносовых пазух ($n = 2$), аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) ($n = 1$). Описание клинической картины соответствует «тяжелому» генотипу, связанному с нонсенс-вариантом I класса.

Вариант с.3139G>A р.(Gly1047Ser) G1047S, впервые описанный в *Human gene mutation database* (HGMD, 2013), (№ 2 в табл. 1, 2) выявлен у 2 (0,3 %) sibсов якутской национальности. По данным ресурса CLINVAR оценивается как вариант с неясной значимостью (Variant of Uncertain Significance; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/950097/evidence/>). В базах CFTR-1 и CFTR-2 упоминание о данном генетическом варианте отсутствует. Этот вариант не присутствует в базах данных населения мира (ExAC, частота отсутствует). Данный генетический вариант не описан в литературе у лиц с заболеваниями, связанными с *CFTR*. Вариант относится к миссенс-мутациям. Согласно алгоритмам, разработанным для прогнозирования влияния миссенс-изменений на структуру и функцию белка (SIFT, PolyPhen-2, Align-GVGD), предполагается, что этот вариант, вероятно, будет «мягким», но эти прогнозы не подтверждены опубликованными функциональными исследованиями и их клиническими описаниями.

Клиническое наблюдение № 1

Старший sibс – девочка 2000 года рождения с диагнозом МВ, преимущественно легочная форма; генотип – с.[3846G>A];[3139G>A] W1282X/G1047S. Хронический гнойный обструктивный бронхит. Дыхательная недостаточность (ДН) – 0-й степени. Хронический пансинусит. Хронический панкреатит. Микробиологический диагноз – хронический рост *S. aureus* (метициллин-чувствительный стафилококк (*methicillin-sensitive S. aureus* – MSSA), рецидивирующий рост *P. aeruginosa*. Сопутствующий диагноз: экзогенно-конституциональный тип ожирения; аутоиммунный тиреоидит.

Диагноз установлен в возрасте 10 лет при обследовании по поводу выявленного у младшего брата МВ, под-

твержден потовыми пробами (103,5 ммоль / л, повторно – 97,8 ммоль / л). При ДНК-диагностике выявлено компаунд-гетерозиготное состояние по генетическим вариантам гена *CFTR* – W1282X/G1047S. За время наблюдения диагностировано конституционально-алиментарное ожирение, ИМТ – 30,2 (Z -score – 2,31, 99 %о перцентиль). Жалобы на боли в животе, эпизоды госпитализаций с клинической картиной обострения панкреатита при МВ. Носовое дыхание не затруднено. Грудная клетка не деформирована, признаки хронической гипоксии и типичная клиническая картина панкреатической недостаточности отсутствуют.

С 2019 г. в посевах мокроты выявлен рост *P. aeruginosa*. Получала курсы эрадикационной терапии, в контрольных посевах рост *P. aeruginosa* сохраняется. По данным рентгенографии органов грудной клетки – легкие вздуты, патологических теней не определяется. Отрицательной динамики за время наблюдения нет. Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) соответствуют норме (ОФВ₁ – 109 %, ФЖЕЛ – 113 %). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) отмечается увеличение печени за счет левой доли, поджелудочная железа – повышенной экзогенности, неоднородная паренхима. Панкреатическая эластаза-1 однократно – < 200 мкг в 1 г кала, не соответствует клиническим проявлениям.

Получает регулярные курсы антибактериальной противосинежной внутривенной терапии, эзомеразол курсами, урсодезоксихолевую кислоту, жирорастворимые витамины, кинезитерапию, проводятся ингаляции препаратом дорназа альфа и гипертонического 7%-го раствора натрия хлорида, ингаляционная антибактериальная терапия. Панкреатические ферменты не получает. Требуется пересмотр анализа на панкреатическую эластазу.

Клиническое наблюдение № 2

Sibs, мальчик 2013 года рождения с диагнозом МВ, преимущественно легочной формы. Хронический гнойный обструктивный бронхит. ДН – 0-й степени. Панкреатическая недостаточность (?), хронический пансинусит, состояние после оперативного вмешательства (полипотомиа). Генотип с.[3846G>A];[3139G>A] W1282X/G1047S. Микробиологический диагноз – хронический рост *S. aureus*, однократный высев *Stenotrophomonas maltophilia*.

Диагноз заподозрен на основании положительного неонатального скрининга на МВ, подтвержден положительными и пограничными потовыми пробами (81 ммоль / л, 71 ммоль / л), ДНК-диагностикой – компаунд-гетерозигота W1282X/G1047S.

За время наблюдения отставания в физическом развитии нет, ИМТ – 14,4 (Z -score – 0,66, 25-й перцентиль), склонность к запорам. Оперативное вмешательство по поводу полипоза носовых ходов. Панкреатическая эластаза однократно – < 200 мкг в 1 г кала. Стул 1 раз в сутки, эпизоды запоров до 3 дней. Видимой стеатореи, полифекалии нет. В посевах мокроты – рост *S. aureus*, *S. maltophilia*. По данным рентгенографии органов грудной клетки – легкие вздуты, патологических теней не определяется, легочный рисунок обогащен, деформирован, на периферии – обеднен. Отрицательная динамика за время наблюдения отсутствует. По данным УЗИ ОБП – увеличение печени, паренхима

однородная, уплотнение стенок сосудов и протоков; поджелудочная железа — умеренно повышенной экзогенности, паренхима однородна.

Получает терапию урсодезоксихолевой кислотой, ингаляции препаратом дорназа-альфа, гипертонического 7%-го раствора натрия хлорида, ингаляционную антибактериальную терапию (в качестве профилактики в связи с контактом с сестрой, хронически инфицированной *P. aeruginosa*), курсы антибактериальной терапии при острых респираторных инфекциях, жирорастворимые витамины, лактулозу при запорах, кинезитерапию.

Таким образом, сделано заключение, что у детей с подтвержденным МВ, рожденных от одних родителей, течение заболевания нетяжелое. Учитывая наличие у старшей сестры рецидивирующего панкреатита, отсутствие кишечного синдрома, избыточной массы тела, а у ее младшего брата — запоров на фоне приема панкреатических ферментов, необходимо дополнительное обследование детей для уточнения функции поджелудочной железы (анализ панкреатической эластазы-1) и проведение дополнительных функциональных тестов для определения работы CFTR (хлорного) канала для подтверждения клинического значения варианта гена *CFTR* p.Gly1047Ser, относящегося к миссенс-мутациям.

Клиническое наблюдение № 3

Вариант 3321delG с.3189del p.(Trp1063*) (№ 3 в табл. 1, 2) обнаружен у пациентки 1990 года рождения (генотип с.[3909C>G];[3321delG]) с диагнозом МВ (смешанная форма, тяжелое течение). Обострение хронического гнойного обструктивного бронхита; диффузные бронхоэктазы; диффузный пневмосклероз; ДН 2–3-й степени; хроническое инфицирование *P. aeruginosa*; хроническая панкреатическая недостаточность. Состояние после оперативного лечения тонкокишечной непроходимости (2012). Полипозно-гнойный риносинусит; полипы носа I степени. Осложнения — желчнокаменная болезнь; хронический холецистит; МВ-зависимый сахарный диабет (СД), диабетическая дистальная сенсорно-моторная полинейропатия; гипохромная анемия легкой степени.

МВ установлен в 1,5 года на основании клинической картины (кишечный синдром с периода новорожденности, респираторный — в возрасте 1,5 года) и данных положительной потовой пробы (хлориды пота — 110 ммоль / л). Инфицирование дыхательных путей синегнойной палочкой в возрасте 4,5 года. В 2012 г. отмечен дебют СД, развитие кишечной непроходимости, разрешенной оперативно. Высокая сенсibilизация к плесневым грибам. Получает инсулинотерапию, во время обострений — глюкокортикоиды (ГКС). С 2012 г. проводится кислородотерапия на дому. С течением времени отмечается ухудшение состояния — нарастание респираторной симптоматики при малой эффективности от проводимой консервативной терапии (непрерывная внутривенная противосинегнойная антибактериальная терапия, муколитическая терапия (дорназа альфа, 7%-ный гипертонический раствор натрия хлорида), комбинированная бронхолитическая терапия, ГКС при обострении). С 2019 г. включена в лист ожидания

на трансплантацию легких. Деграция ОФВ₁ — с 54 % (2015) до 31 % (2019). В 29 лет — рост 158 см, масса тела — 46 кг, ИМТ — 18,4 кг / м².

Течение заболевания соответствует тяжелому течению МВ и «тяжелому» генотипу пациентки.

Генетический вариант с.583delC с.583del p.(Ala196 Hisfs*19) (№ 4 в табл. 1, 2) обнаружен у 1 пациента, класс неизвестен.

Клиническое наблюдение № 4

Пациент 2009 года рождения, диагноз МВ (смешанная форма, тяжелое течение), хронический обструктивный гнойный бронхит. ДН — 0-й степени. Хроническая тяжелая панкреатическая недостаточность. Генотип с.[54-5940_273+10250de121kb];[583delC] (CFTRdel2,3(21kb)/с.583delC). Хроническое инфицирование *S. aureus*.

Осложнения — белково-энергетическая недостаточность (БЭН) средней степени тяжести; пострезекционный синдром мальабсорбции.

Сопутствующий диагноз — нефротический синдром, 3-й рецидив, гормоночувствительный вариант; хроническая болезнь почек I-й степени; полиноз.

Диагноз установлен на основании врожденной кишечной непроходимости, положительного результата потовой пробы (116 ммоль / л), низких показателей панкреатической эластазы-1 < 15 мкг / г, результатов ДНК-диагностики.

Анамнез заболевания: при рождении — мекониевый илеус, оперирован в 1-е сутки жизни, илеостомия, в послеоперационном периоде — рецидив непроходимости на 3-и сутки, проведена резекция участка подвздошной кишки 15 см, реконструкция илеостомы. В послеоперационном периоде — геморрагический синдром, рост синегнойной палочки, отсутствие прибавки массы тела, рецидивирующий синдром псевдо-Барттера. В возрасте 4 мес. — неоднократные безуспешные попытки закрытия стомы, несостоятельность анастомоза. Длительное парентеральное питание. Стома закрыта в возрасте 1 года 9 мес. С 2013 г. — рецидивирующее течение нефротической формы гломерулонефрита, по данным биопсии почки — фокальный сегментарный гломерулосклероз.

За время наблюдения — эрадикация синегнойной палочки (2013), редкие обострения бронхолегочного процесса, курсы внутривенной антибактериальной терапии (редко), прибавка массы тела достаточная, ИМТ — 60 %, дефицит витамина D, частый стул на фоне высокой дозы панкреатических ферментов, эпизод синдрома дистальной интестинальной обструкции (СДИО) с кишечной непроходимостью в возрасте 5 лет, разрешен консервативно. Стероидный СД на фоне терапии нефротического синдрома ГКС. Нормализация гликемии при отмене ГКС.

Заключение: течение заболевания у ребенка тяжелое, выраженный кишечный синдром, рецидивирующий СДИО соответствуют «тяжелому» генотипу. При нефротической форме гломерулонефрита утяжеляется течение основного заболевания; терапия рецидивов нефрита, возможно, явится причиной раннего старта СД при МВ.

Генетический вариант с.[1679-1_1680+1]_[2490+1_2491-1]del[(2908+1_2989-1)del] (CFTRdele13, 14del18)

(№ 5 в табл. 1, 2), который является протяженной сложной перестройкой, отмечен у 1 пациента.

Клиническое наблюдение № 5

Девочка 2016 года рождения, компаунд-гетерозиготное состояние с вариантом с.1521_1523delCTT (p.Phe508del, F508del). Генотип подтвержден при тестировании родителей.

Диагноз МВ (смешанная форма), хронический гнойно-обструктивный бронхит. ДН – 0-й степени. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Врожденная низкая частичная кишечная непроходимость (консервативная коррекция). Генетический диагноз: с.[1521_1523delCTT];[1679-1_1680+1]_[2490+1_2491-1]del[(2908+1_2989-1)del] (F508del/CFTRdele13,4,del18).

Анамнез: со 2-х суток жизни – картина кишечной непроходимости, проводилось консервативное лечение мекониевого илеуса. Неонатальный скрининг отрицательный. Диагноз МВ установлен в возрасте 3 мес. на основании характерной клинической картины (мекониевый илеус, стеаторея), положительной потовой пробы (проводимость пота эквивалентна 116 и 114 ммоль / л NaCl), выявления мутации (при анализе на 31-ю частую мутацию найден вариант F508del в гетерозиготном состоянии, проводилось секвенирование гена и MLPA, идентифицирован 2-й патогенный вариант).

Респираторный синдром в возрасте 4,5 мес. после перенесенной ветряной оспы. На 6-м месяце жизни выявлен субсегментарный ателектаз S4 средней доли без динамики после лечения. В дальнейшем течение заболевания стабильное, тяжелых обострений хронического бронхолегочного процесса не отмечено, госпитализации не требовалось, получает базисную терапию муколитическими препаратами и заместительную терапию панкреатическими ферментами. В посевах мокроты – рост *S. aureus* (MSSA), кишечный синдром частично купирован, в возрасте 2 лет масса тела – 12,6 кг (26-й перцентиль), рост – 93 см (36-й перцентиль); ИМТ – 61-й перцентиль.

Заключение: клинические проявления МВ в виде мекониевого илеуса, высоких показателей проводимости пота, пневмонии на 1-м году жизни, осложненной ателектазом, соответствуют тяжелому течению и «тяжелому» генотипу.

Генетический вариант с.(2988+1_2989-1)_(3717+1_3718+1)del (CFTRdele19-22) (№ 6 в табл. 1, 2) относится к протяженным перестройкам в гене *CFTR*.

Клиническое наблюдение № 6

Взрослый пациент 1978 года рождения, диагноз МВ (F508del/CFTRdele19-22) (смешанная форма, тяжелое течение); хронический гнойно-обструктивный бронхит. Диффузные бронхоэктазы. Диффузный пневмосклероз. ДН 2–3-й степени. Хроническое инфицирование *P. aeruginosa*. Хроническая панкреатическая недостаточность. Хронический полисинусит. Осложнение – тяжелая БЭН; гастростомия. Сопутствующий диагноз: хронический гломерулонефрит (пролиферативный гломерулонефрит с преимущественным отложением С3 фрагмента компонента), хроническая болезнь почек III–IV степени (скорость клубочковой фильтрации – 29–35 мл / 1,73 м²). Киста правой почки. Анемия смешанного генеза. Артериальная гипертензия III степени.

Анамнез: респираторный и кишечный синдромы с раннего возраста, МВ диагностирован в возрасте 9 лет. Хроническое инфицирование *P. aeruginosa*. Получал курсы внутривенной и пероральной антибактериальной терапии. С 2017 г. отмечен дебют азотемии и отечного синдрома, в ноябре 2017 г. – уретеролитоэкстракция. С мая 2018 г. наблюдается артериальная гипертензия. Деградация легочной функции по ОФВ₁ – с 79 % (1997) до 26 % в декабре 2018. Рост – 177 см, масса тела в последние 2 года жизни – 50–53 кг, ИМТ – 16 кг / м². В дальнейшем отмечалось нарастание ДН, что явилось причиной смерти в возрасте 40 лет.

Заключение: протяженные перестройки по основным признакам относятся к «тяжелым» генотипам.

Вариант с.2619+1G>A (№ 7 в табл. 1, 2) выявлен у 1 ребенка – носителя редкого варианта в компаунд-гетерозиготном состоянии с F508del. В литературе и базе данных CFTR2 нет упоминания о данном генетическом варианте.

Клиническое наблюдение № 7

Ребенок 2016 года рождения, диагноз МВ (смешанная форма). Хронический гнойный обструктивный бронхит. ДН – 0-й степени. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Генотип F508del/c.2619+1G>A. Микробиологический диагноз – хронический рост *S. aureus*.

Ребенок с положительным неонатальным скринингом на МВ. Диагноз подтвержден положительной потовой пробой (проводимость – 114 ммоль / л), показатель панкреатической эластазы-1 < 15 мкг / г. При ДНК-диагностике из 30 частых мутаций выявлен 1 патогенный вариант F508del, при секвенировании выявлена мутация с.2619+1G>A.

На 1-м году жизни отмечен эпизод синдрома псевдо-Барттера, кишечный синдром компенсирован приемом панкреатина, дефицита массы тела нет, ИМТ – 15,6, (31,6 перцентиль), редкие обострения бронхолегочного процесса и госпитализации; внутривенную терапию не получает. В посевах мокроты – рост *S. aureus*.

Получает базисную терапию – панкреатин, ингаляции препаратом дорназа-альфа, урсодезоксихолевую кислоту, витамины жирорастворимые, кинезитерапию, при острых респираторных инфекциях проводится терапия антибактериальными препаратами широкого спектра действия.

Заключение: течение заболевания стабильное, без обострений бронхолегочного процесса, дефицита массы тела нет, рецидива синдрома псевдо-Барттера не отмечено. С учетом низких показателей панкреатической эластазы-1 и высокой потребности в панкреатине у ребенка установлен «тяжелый» генотип.

Вариант с.743+2T>A (№ 8 в табл. 1, 2) относится к «тяжелым» мутациям гена *CFTR* (класс неизвестен). Генетический вариант находится в 6-м интроне и представляет замену тимина на аденин в донорном сайте и, вероятно, нарушает процесс сплайсинга.

Клиническое наблюдение № 8

Мальчик 2014 года рождения, диагноз МВ (смешанная форма, среднетяжелое течение). Цилиндрические бронхоэктазы

верхней доли правого легкого. Хроническая экзокринная недостаточность поджелудочной железы тяжелой степени. Микробиологический диагноз хронический высеv *P. aeruginosa*. Генетический диагноз: с.[3929G>A];[743+2T>A].

Диагноз установлен на основании положительного неонатального скрининга (содержание иммунореактивного трипсина – 194 нг / мл, ретест – 372,3 нг / мл), проводимость пота эквивалентна 114 и 123 ммоль / л NaCl, эластазы-1 кала < 15 мкг / г, результатов секвенирования нового поколения NGS, проверенные методом ПЦР–ПДР, секвенированием по Сэнгеру – с.3929G>A (W1310X, p.Trp1310X, rs397508645) и с.743+2T>A в гетерозиготном состоянии.

С рождения наблюдается кишечный синдром, неудовлетворительная прибавка массы тела, с 1 мес. – респираторный синдром, с 2017 г. – рецидивирующий рост *P. aeruginosa*. Получает курсы внутривенной антибактериальной терапии, ингаляционную противосинегнойную терапию. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки отмечается раннее формирование цилиндрических бронхоэктазов верхней доли правого легкого, формирование ногтей в форме «часовых стекол».

Первый генетический вариант с.3929G>A (W1310X, p.Trp1310X, rs397508645) расположен в 24-м экзоне гена *CFTR* и представляет собой однонуклеотидную замену гуанина на аденин. Данная замена приводит к образованию преждевременного стоп-кодона в положении 1310, что, возможно, приводит к образованию аномального укороченного белка. Вероятно, с учетом тяжелой панкреатической недостаточности вариант гена *CFTR* с.743+2T>A также должен быть «тяжелым» вариантом. Раннее развитие структурных изменений в легких соответствует тяжелому течению МВ у ребенка.

Для интерпретации функционального значения данного варианта применены стандартные подходы оценки критериев патогенности, предложенные Американской коллегией медицинской генетики и геномики. Частота выявленного варианта нуклеотидной последовательности в общей популяции составляет < 0,001 %, что свидетельствует о патогенности данного варианта. По результатам анализа с помощью программы *Human Splicing Finder* показано, что данный генетический вариант приводит к разрушению донорного сайта 6-го интрона, что нарушает процесс сплайсинга гена. Требуется динамическое наблюдение больного и / или дополнительные методы исследования функционального анализа *CFTR*.

Вариант с.4298A>G p.(Glu1433Gly) (№ 9 в табл. 1, 2) относится к миссенс- мутациям и встречается в регистре у 1 пациента.

Клиническое наблюдение № 9

Мальчик 2003 года рождения, диагноз МВ (преимущественно легочная форма, среднетяжелое течение), хронический обструктивный гнойный бронхит. Хроническое инфицирование *S. aureus*. Генотип F508del/p.Glu1433Gly. БЭН средней степени.

На 1-м году жизни отмечались частые эпизоды кашля. Диагноз установлен в возрасте 1 года на основании положительной потовой пробы (91 ммоль / л), подтвержден ДНК-диагностикой – компаунд–гетерозигота F508del/p.

Glu1433Gly. На основании высоких показателей панкреатической эластазы-1 > 200 мкг / г исключена смешанная форма заболевания.

За время наблюдения – редкие, незатяжные бронхолегочные обострения, в курсах внутривенной терапии не нуждался. Стойкая эрадикация синегнойной палочки (2013). Прибавка массы тела – недостаточная, ИМТ – 15,9, 1,5 %, в возрасте 15,6 года при росте 178 см масса тела составляла 48 кг.

За все время наблюдения отмечались стабильные показатели ФВД (ОФV₁ – 103 %, ФЖЕЛ – 95 %), что соответствует норме. Панкреатическая эластаза-1 в возрасте 15 лет – 230 мкг / г (норма – от 200 мкг / г).

Получает базисную терапию – панкреатин по поводу БЭН, ингаляции препаратом дорназа-альфа, 7%-ным гипертоническим раствором NaCl, урсодеооксихолевую кислоту, жирорастворимые витамины А, D, E, кинезитерапию; при острой респираторной инфекции и обострениях – антибактериальную пероральную терапию широкого спектра действия.

Заключение: течение заболевания средней тяжести, тяжесть обусловлена выраженным дефицитом массы тела, не связанным с панкреатической недостаточностью. Данный тип мутации является «мягким». Требуется дальнейшее исследование функции хлорного канала для подтверждения данного предположения.

Вариант с.(273-1_274+1)_(869+1_870-1)del(1209-1_1210+1)_(1392+1_1393+1)del (CFTRdel4-8;del10-11) (№ 10 в табл. 1, 2). Данный вариант имеет сложную структуру, содержит 2 протяженные делеции, не описан в международных базах данных.

Клиническое наблюдение № 10

Девочка 2016 года рождения; диагноз МВ (смешанная форма). Хронический гнойный обструктивный бронхит. ДН – 0-й степени. Хронический гнойный полипозный гайморит, состояние после оперативного лечения (2019). Тяжелая хроническая панкреатическая недостаточность.

Осложнения: БЭН тяжелой степени. Микробиологический диагноз: рецидивирующий рост *P. aeruginosa*, хронический рост *S. aureus*. Генотип 3821delT/CFTRdele4-8(4-7*)dele10-11(9-10*).

Анамнез: по данным УЗИ на 20-й неделе беременности выявлены признаки гиперэхогенного кишечника, в контроле на 27-й неделе изменения не зарегистрированы, роды срочные, меконий отошел вовремя, незатяжная физиологическая желтуха, в период новорожденности на фоне грудного вскармливания отмечался жирный стул.

Диагноз установлен на основании положительного неонатального скрининга (содержание иммунореактивного трипсина – 168, ретест – 245 нг / мл, проводимость пота – 114 ммоль / л, 128 ммоль / л, панкреатическая эластаза-1 – < 15 мкг / г), результатов ДНК-диагностики. При исследовании частых мутаций выявлен патогенный вариант 3821delT. При проведении анализа MLPA выявлена мутация гена *CFTR* – CFTRdel4-8del10-11.

За время наблюдения отмечено нестабильное течение, частые обострения бронхолегочного процесса, в возрасте 7 мес. выявлен рецидивирующий рост синегнойной палочки,

рецидивирующее течение синдрома псевдо-Барттера, раннее развитие полипозного гайморита (оперирована в возрасте 2 лет), рецидивы гастроэзофагеального рефлюкса, плохо купируемый кишечный синдром, недостаточная прибавка массы тела (ИМТ – 11,9), Z-score – (–1,15).

По данным КТ признаков сформированных бронхоэктазов нет, мукоцеле правой гайморовой пазухи с разрастанием в правую половину носового хода. Получает дополнительно специализированные высококалорийные продукты, панкреатин, ингаляции препаратом дорназа-альфа, 7%-ным гипертоническим раствором NaCl, урсодеоксихолевую кислоту, эзомепразол, жирорастворимые витамины, кинезитерапию, чередование ингаляций колестиметата натрия и тобрамицина, при обострениях – противосинегнойную внутривенную антибактериальную терапию.

Таким образом, тяжелое течение заболевания в виде раннего присоединения синегнойной инфекции, частых обострений бронхолегочного процесса, полипозного синусита, при котором потребовалось оперативное вмешательство в раннем возрасте, дефицита массы тела, плохо купируемый кишечный синдром соответствуют «тяжелому» генотипу, включающему 2 «тяжелых» генетических варианта – делецию 3821delT на одной хромосоме и 2-ю протяженную комплексную делецию CFTRdel4-8;del10-11 – на другой.

Обсуждение

МВ является универсальной экзокринопатией, при которой страдают практически все органы и системы. Генетический дефект приводит к увеличению вязкости жидкого секрета экзокринных желез. Патогенные генетические варианты препятствуют синтезу белка *CFTR*, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора. На 31.07.20 в базе данных CFTR-2 имеется описание 360 значимых для МВ генетических вариантов, 48 вариантов с вариативным течением, 11 вариантов с неясным клиническим значением [3]. Описание клинических проявлений у лиц с впервые выявленными генетическими вариантами представляет особый интерес для практикующих врачей-пульмонологов, педиатров, генетиков. Впервые описаны 10 новых вариантов гена *CFTR*. Представлены течение болезни, включая анамнез заболевания, диагностические критерии, основные клинические признаки, осложнения, особенности терапии, проанализированы изучаемые патогенные варианты на соответствие клиническим проявлениям. Среди описанных мутаций нонсенс-вариант p.Tyr84* найден у 5 (0,08 %) пациентов, миссенс-варианты выявлены дважды – генетический вариант с.3139G>A выявлен у 2 (0,03 %) sibсов, вариант с.4298A>G – у 1 пациента. Все остальные варианты выявлены однократно в 0,02 % случаев, 2 варианта делеции со сдвигом рамки считывания с.3189del и с.583del, 2 варианта нарушения сплайсинга – с.2619+1G>A и с.743+2T>A, 3 варианта протяженных перестроек CFTRdele13,14del18, CFTRdele19-22 и CFTRdel4-8del10-11.

При 8 из 10 вариантов наблюдается панкреатическая недостаточность, у 1 пациента с p.Tyr84* отмечен АБЛА, у 1 больного выполнена трансплантация печени, у всех выявлена синегнойная инфекция. Полипоз носа установлен у 2 пациентов с p.Tyr84* с G1047S ($n = 1$), CFTRdel4-8;del10-11 ($n = 1$) и 3321delG ($n = 1$), у этого же больного выявлен остеопороз и МВ-зависимый СД. БЭН наблюдалась у 2 пациентов с панкреатической недостаточностью – 3321delG и CFTRdel4-8del10-11, при сохранной функции поджелудочной железы ($n = 1$) – p.Glu1433Gly. Для патогенных вариантов p.Gly1047Ser, 3321delG, с.3139G>A и с.4298A>G класс мутаций не определен, вариант p.Gly1047Ser определен как вариант с неясной функциональной значимостью, при выявлении которой необходимо проведение дополнительных функциональных тестов для определения работы хлорного канала.

Заключение

Наибольшую трудность представляет оценка вклада в развитие заболевания редких и ранее не идентифицированных мутаций, а также определение связи генотип-фенотип. Представлено описание клинической картины МВ у пациентов с впервые выявленными и ранее не описанными генетическими вариантами гена *CFTR*. В данном анализе преобладают генетические варианты, относящиеся к I классу, при котором нарушаются процессы транскрипции и трансляции белка и, как следствие, белок *CFTR* не синтезируется. Описано тяжелое течение заболевания у носителей протяженных перестроек гена *CFTR*, которые относятся к VII классу [2]. У выявленных миссенс-вариантов с.3139G>A и с.4298A>G (№ 2 и 9 в табл. 1, 2) класс не установлен, при этом требуются дальнейшие исследования с помощью функциональных и культуральных методов.

Литература

1. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боргес; 2016. Доступно на: http://ostrovaru.com/biblioteka/Chiesi_consensus_new_A4.pdf
2. Marson F.A.L., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): e37–38. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.
3. ECFS Patient Registry. Available at: <https://www.ecfs.eu/ecfspr> [Accessed: December 29, 2020].
4. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. М.: Медпрактика-М; 2020. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf
5. Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова. Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и генетическое исследование. Доступно на: <https://>

med-gen.ru/docs/med-vmashatelstvo.pdf [Дата обращения: 29.12.21].

- Петрова Н.В., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе». *Медицинская генетика*. 2016; 15 (11): 29–45. Доступно на: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/188/165#>
- Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. 2020. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/med_doc/klinrec_cistys_fibrosys.pdf [Дата обращения: 11.01.21].

Поступила: 04.02.21

Принята к печати: 27.02.21

References

- Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. [National consensus “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy“]. Moscow: Borges; 2016. Available at: http://ostrovvaru.com/biblioteka/Chiesi_consensus_new_A4.pdf (in Russian).
- Marson F.A.L., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): e37–38. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.
- ECFS Patient Registry. Available at: <https://www.ecfs.eu/ecfspr> [Accessed: December 29, 2020].
- Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I. et al., eds. [Russian Federation cystic fibrosis patients Registry. 2018 year]. Moscow: Medpraktika-M; 2020. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf (in Russian).
- Medical Genetic Research Center named after academician N.P.Bochkova. [Informed voluntary consent to medical intervention and genetic research]. Available at: <https://med-gen.ru/docs/med-vmashatelstvo.pdf> [Accessed: December 29, 2020] (in Russian).
- Petrova N.V., Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A. et al. [National Consensus Project “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, treatment” Section “Genetics of Cystic Fibrosis. Molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis”]. *Medicinskaya genetika*. 2016; 15 (11): 29–45. Available at: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/188/165#> (in Russian).
- [Cystic fibrosis: clinical guidelines. 2020]. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/med_doc/klinrec_cistys_fibrosys.pdf [Accessed: January 11, 2021] (in Russian).

Received: February 04, 2021

Accepted for publication: February 27, 2021

Информация об авторах / Author Information

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

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

Мельяновская Юлия Леонидовна – научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, доцент кафедры генетики болезней дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Yuliya L. Melyanovskaya, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Associate Professor, Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Петрова Ника Валентиновна – д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 320-60 90; e-mail: npetrova63@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5933-6594>)

Nika V. Petrova, Doctor of Biology, Leading Researcher, Laboratory of Genetic Epidemiology Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (499) 320-60 90; e-mail: npetrova63@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5933-6594>)

Адян Тагуи Аветиковна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 324-87-72; e-mail: tagui.adyan@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7714-9538>)

Tagui A. Adyan, Candidate of Medicine, DNA Diagnostics Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”;

tel.: (499) 324-87-72; e-mail: tagui.adyan@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7714-9538>)

Жекайте Елена Кястутисовна – к. м. н., ассистент кафедры генетики болезней дыхательной системы, научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (925) 367-32-55; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Elena K. Zhekayte, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Researcher, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (925) 367-32-55; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489, Author ID: 688178, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Senior Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN: 3385-6489, Author ID: 688178, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Амелина Елена Львовна – к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: eamelina@mail.ru (SPIN-код: 6341-4662, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: eamelina@mail.ru (SPIN: 6341-4662, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Участие авторов

Воронкова А.Ю. – сбор материала, написание статьи, описание клинических случаев по данным историй болезней, работа с базами патогенных вариантов *CFTR*, коррекция текста, внесение дополнений (25 %)

Мельяновская Ю.Л. – сбор материала, работа с ДНК-базами, написание статьи (20 %)

Петрова Н.В. – ДНК-диагностика, коррекция материала по генетическому обследованию и генетической части статьи (10 %)

Адян Т.А. – ДНК-диагностика, работа с ДНК базами, коррекция материала по генетическому обследованию и генетической части статьи (10 %)

Жекайте Е.К. – сбор материала для ДНК-диагностики, оформление, подбор ДНК результатов (10 %)

Красовский С.А. – сбор материала для ДНК-диагностики, оформление, подбор результатов ДНК, описание клинических случаев по данным историй болезней (15 %)

Амелина Е.Л. – коррекция данных, текста, внесение правок (10 %)

Authors Contribution

Voronkova A.Yu. – collecting material, writing the article, describing clinical cases according to the case histories, working with bases of pathogenic *CFTR* variants, correcting the text, making additions (25%)

Melyanovskaya Yu.L. – collecting of the material, work with DNA bases, writing the article (20%)

Petrova N.V. – DNA diagnostics, reviewing descriptions of the genetic testing and the genetic part of the article (10%)

Adyan T.A. – DNA diagnostics, work with DNA bases, reviewing descriptions of the genetic testing and the genetic part of the article (10%)

Zhekaite E.K. – collection of material for DNA diagnostics, design, selection of DNA results (10%)

Krasovskiy S.A. – collection of material for DNA diagnostics, design, selection of DNA results, description of clinical cases according to the case histories (15%)

Amelina E.L. – data review, text review, editing (10%)



«Доктор» (“The Doctor”). Сэмюэль Люк Филдс, 1891
Британская галерея Тейт, Лондон

«Доктор» – известная картина английского художника Люка Филдса (*Samuel Luke Fildes*, 1843–1927), написанная в 1891 г. Вероятно, побуждающим мотивом к написанию картины явилась смерть первого ребенка художника, годовалого сына Филиппа, от брюшного тифа в рождественское утро 1877 г. Биограф Филдса писал, что смерть мальчика сподвигла художника написать картину о сострадательном докторе Мюррее, посещавшем умирающего Филиппа.

В центре картины – сострадательный врач и больная девочка, которая пережила критическую стадию потенциально опасной для жизни болезни; все остальные на-

ходятся в тени. Свет зари, падающий в комнату через окно, олицетворяет выздоровление и надежду, поскольку ребенок сумел пережить ночь.

Хотя в своей картине Филдс стремился запечатлеть статус врача, соответствующий той эпохе, его отображение здравоохранения XIX в. не совсем точно. У врача нет медицинских инструментов, возможно, художник отказался от их изображения, чтобы показать профессиональную и личную заинтересованность врача. Однако Филдс изобразил пест и ступу, а также чашку и ложку – инструменты, которые использовались врачами еще до развития научной медицины.

Также маловероятно, что викторианский врач совершил бы ночной домашний визит к бедной семье, т. к. такие услуги были доступны только обеспеченным людям.

В 1951 г. картина использовалась в рекламе медицинских препаратов фармацевтической компании Wyeth. Рекламный текст был дополнен следующим сообщением: «Изображенный на картине ребенок выздоровел, несмотря на несовершенство его скромного дома, – это дань гению врача и прогрессу медицинской науки».

С середины 1990-х годов авторитетные медицинские журналы, такие как “*The Lancet*” и “*British Medical Journal*”, возродили интерес к картине. В учебные программы некоторых медицинских университетов, где эта картина использовалась в качестве учебного материала, было включено обсуждение статуса врача и его роли в обществе.

Впервые картина была выставлена в 1891 г. В 1947 г. картина Филдса воспроизведена на выпущенной в США почтовой марке, посвященной столетию Американской медицинской ассоциации. В 1998 г. репродукция картины напечатана британским медицинским журналом “*The Lancet*” в честь 50-летия Национальной службы здравоохранения Великобритании.