

Изучение влияния комплексного аллеля [L467F;F508del] на клинический фенотип муковисцидоза: сравнительный анализ пациентов с генотипами [L467F;F508del]/I класс и F508del/I класс

Е.К.Жекайте, А.Ю.Воронкова , Ю.Л.Мельяновская, В.Д.Шерман, А.С.Ефремова, О.А.Шагина, Е.И.Кондратьева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

Резюме

Муковисцидоз (МВ) — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое мутациями в гене *CFTR*. Наличие комплексных аллелей может модифицировать клинический фенотип, однако данные о влиянии аллеля [L467F;F508del] ограничены. **Целью** исследования являлось проведение сравнительного анализа клинических проявлений заболевания в двух когортах российских пациентов с МВ в возрасте до 18 лет, различающихся по генотипу *CFTR*: [L467F;F508del]/I класс и F508del/I класс. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное исследование на основе данных Национального регистра пациентов с МВ за 2023 г. В исследование включены пациенты с МВ ($n = 100$) моложе 18 лет, которые были распределены на 2 группы: 1-я ($n = 22$) — с генотипом [L467F;F508del]/I класс; 2-я ($n = 78$) — с генотипом F508del/I класс. Сравнивались возраст на момент проведения исследования, пол, возраст установления диагноза, доля диагнозов, установленных по результатам неонатального скрининга, наличие мекониевого илеуса в анамнезе, микробный пейзаж дыхательных путей, функция внешнего дыхания (ФВД), нутритивный статус, частота осложнений и проводимая терапия. **Результаты.** Группы были сопоставимы по возрасту, полу, возрасту установления диагноза и результатам неонатального скрининга. Статистически значимых различий показателей ФВД и нутритивного статуса не выявлено. Частота цирроза печени была выше в группе [L467F;F508del]/I класс (22,7 % vs 5,1 %; $p = 0,038$). В этой же группе более частым оказался высеv *Achromobacter spp.* (13,6 % vs 2,6 %; $p = 0,044$). Различий других показателей осложнений не отмечено. **Заключение.** Наличие комплексного аллеля [L467F;F508del] не приводит к статистически значимым изменениям функции легких и нутритивного статуса по сравнению с F508del/I класс, однако может влиять на микробиологический статус и частоту поражения печени. Благодаря этим результатам подчеркивается значимость молекулярно-генетического уточнения комплексных аллелей *CFTR* при стратификации риска осложнений и планировании персонализированной терапии у детей с МВ.

Ключевые слова: муковисцидоз, *CFTR*, комплексный аллель, F508del, L467F, генотип-фенотип, цирроз, микробиологический статус.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках исполнения гранта Российского научного фонда № 22-15-00473-П «Исследование влияния комплексных аллелей гена *CFTR* на функциональную активность хлорного канала для персонализированного подбора таргетной терапии при муковисцидозе (2025–2026)».

Этическая экспертиза. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование и форма информированного добровольного согласия были одобрены Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» 15.10.18. Участники исследования или их законные представители (если возраст участников моложе 15 лет) подписали информированное добровольное согласие.

Благодарности. Публикация статьи осуществлена при поддержке компании МИК.

© Жекайте Е.К. и соавт., 2025

Для цитирования: Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю., Мельяновская Ю.Л., Шерман В.Д., Ефремова А.С., Шагина О.А., Кондратьева Е.И. Изучение влияния комплексного аллеля [L467F;F508del] на клинический фенотип муковисцидоза: сравнительный анализ пациентов с генотипами [L467F;F508del]/I класс и F508del/I класс. *Пульмонология*. 2025; 35 (6): 767–775. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-767-775

Study of the impact of the complex allele [L467F;F508del] on the clinical phenotype of cystic fibrosis: comparing patients with [L467F;F508del]/class I and F508del/class I genotypes

Elena K. Zhekaite, Anna Yu. Voronkova , Yulia L. Melyanovskaya, Victoria D. Sherman, Anna S. Efremova, Olga A. Shchagina, Elena I. Kondratyeva

Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive disease caused by CFTR mutations. The presence of complex alleles can modify the clinical phenotype, but data on the impact of [L467F;F508del] are limited. **The aim** of the study was to compare the clinical manifestations in two cohorts of Russian patients with cystic fibrosis (CF) under 18 years of age with [L467F;F508del]/class I or F508del/class I genotype of CFTR. **Methods.** A single-center retrospective cohort study was conducted using data from the Russian National CF Patient Registry for 2023. The study included 100 patients under 18 years: 22 with the [L467F;F508del]/class I genotype (group 1) and 78 with F508del/class I (group 2). The study compared their age at enrollment, sex, age at diagnosis, proportion of diagnoses established through neonatal screening, history of meconium ileus, airway microbiological profile, lung function, nutritional status, frequency of complications, and ongoing therapy. **Results.** The groups were comparable in terms of age, sex, age at diagnosis, and neonatal screening results. No statistically significant differences were observed in lung function or nutritional status. The frequency of liver cirrhosis was higher in the [L467F;F508del]/class I group (22.7% vs 5.1%; $p = 0.038$). This group also had a higher prevalence of *Achromobacter* spp. colonization (13.6% vs 2.6%; $p = 0.044$). No significant differences were found for other complications. **Conclusion.** The presence of the [L467F;F508del] complex allele does not lead to statistically significant changes in lung function or nutritional status compared to F508del/class I, but may influence the microbiological profile and the frequency of liver involvement. These findings highlight the importance of molecular-genetic characterization of complex CFTR alleles for risk stratification and the planning of personalized therapy in children with cystic fibrosis.

Key words: cystic fibrosis, CFTR, complex allele, F508del, L467F, genotype-phenotype correlation, cirrhosis, airway microbiology.

Conflict of interests. The authors declared absence of any conflicts of interest.

Funding. The work was supported by the Russian Science Foundation grant No.22-15-00473-P “Study of the influence of complex alleles of the CFTR gene on the functional activity of the chloride channel for personalized selection of targeted therapy for cystic fibrosis (2025 – 2026)”.

Ethical review. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The study and the informed voluntary consent form were approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation on October 15, 2018. The study participants or their legal representatives (if the participants were under 15 years old) signed the informed voluntary consent.

Acknowledgments. This article was published with the support of MIK company.

© Zhekaite E.K. et al., 2025

For citation: Zhekaite E.K., Voronkova A.Yu., Melyanovskaya Yu.L., Sherman V.D., Efremova A.S., Shchagina O.A., Kondratyeva E.I. Study of the impact of the complex allele [L467F;F508del] on the clinical phenotype of cystic fibrosis: comparing patients with [L467F;F508del]/class I and F508del/class I genotypes. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (6): 767–775 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-767-775

Муковисцидоз (МВ) — одно из наиболее распространенных жизнеугрожающих аутосомно-рецессивных заболеваний в популяции европеоидов, вызываемое мутациями в гене *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) [1]. Дисфункция белка CFTR приводит к нарушению транспорта ионов хлора и бикарбоната через эпителиальные мембраны, что обуславливает развитие хронического бронхолегочного процесса, экзокринной панкреатической недостаточности и других системных проявлений заболевания [2].

В настоящее время описаны > 2 000 вариантов мутаций CFTR*, которые традиционно классифицируются по механизму нарушения белка CFTR [3]. Наибольшее клиническое значение имеют т. н. мутации I класса, полностью препятствующие синтезу функционального белка CFTR. К этой категории относятся нонсенс-мутации, сдвиги рамки считывания, крупные делеции и некоторые сплайсинговые дефекты [4]. Для них характерно наиболее тяжелое течение заболевания с ранним дебютом, высоким риском мекониевого илеуса, тяжелым поражением легких, быстрым снижением функции внешнего дыхания (ФВД) и выраженной нутритивной недостаточностью [5].

В европейской и российской популяциях наиболее частой мутацией является F508del (> 50 % пациентов) [6, 7]. Она относится к мутациям II класса и приводит к нарушению созревания и внутриклеточного трафика CFTR-белка. Однако клиническое течение у пациентов с F508del определяется не только самим фактом наличия мутации в гомозиготном состоянии или в сочетании с мутацией I класса, что традиционно ассоциируется с тяжелым фенотипом [4, 5],

но и влиянием дополнительных генетических факторов. К ним относятся как *cis*-комплексные аллели (например, p.[Leu467Phe;Phe508del]), изменяющие остаточную функцию CFTR и ответ на модифицирующую терапию [8–11], так и варианты-модификаторы в других генах, участвующих в воспалении и регуляции иммунного ответа [12]. Этими факторами объясняется клиническая вариабельность среди пациентов с одинаковым набором мутаций в гене *CFTR* и подчеркивается необходимость индивидуализированного подхода к интерпретации генотипа и выбору терапии. Среди т. н. комплексных аллелей наиболее распространенным и клинически значимым для российских пациентов является p.[Leu467Phe;Phe508del] ([L467F;F508del]) [8–11]. Сам по себе вариант L467F рассматривается как миссенс-мутация с неопределенной или умеренной патогенностью, однако в *cis*-сочетании с F508del он усиливает нарушение созревания и функции CFTR [8, 9]. По данным исследований на клеточных моделях и кишечных органоидах показано, что [L467F;F508del] снижает остаточную активность хлоридного канала и может ограничивать эффективность терапии CFTR-модуляторами, включая тройные комбинации (элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор) у гомозиготных носителей [L467F;F508del] или гетерозиготных носителей в сочетании с вариантами I класса [11, 13]. В российских выборках комплексный аллель [L467F;F508del] выявляется у 8 % гомозигот по F508del, что делает его важным объектом клинико-генетического анализа [14, 15].

Изучение генотип-фенотипических корреляций в когортах пациентов с различными сочетаниями мутаций имеет ключевое значение для ранней диаг-

* <http://genet.sickkids.on.ca/cftr/app>

ностики, стратификации риска и подбора терапии. Сравнение пациентов с генотипами [L467F;F508del]/I класс и F508del/I класс позволяет оценить влияние комплексного аллеля на клинические проявления и течение заболевания при использовании мутации I класса в качестве эталона тяжелого фенотипа, что создает основу для персонализированного подхода к лечению МВ.

Целью исследования являлось проведение сравнительного анализа клинических проявлений заболевания в двух когортах российских пациентов с МВ в возрасте до 18 лет, различающихся по генотипу CFTR: [L467F;F508del]/I класс и F508del/I класс.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведено ретроспективное когортное исследование на основании данных Национального регистра пациентов с МВ за 2023 г. Формат регистра соответствовал стандартам Европейского регистра больных МВ [6].

Пациенты. В анализ включены пациенты ($n = 100$) с подтвержденным диагнозом МВ (МКБ-10: E84) моложе 18 лет:

- 1-ю группу составили пациенты ($n = 22$; 12 мальчиков) с генотипом [L467F;F508del]/I класс мутаций гена CFTR;
- 2-ю группу составили пациенты ($n = 78$; 38 мальчиков) с генотипом F508del/I класс мутаций гена CFTR.

Оцениваемые показатели. Сравнение проводилось по следующим параметрам:

- возраст на момент проведения исследования;
- возраст установления диагноза;
- доля пациентов с диагнозом, установленным по результатам неонатального скрининга;
- наличие мекониевого илеуса в анамнезе;
- микробный пейзаж дыхательных путей;
- показатели ФВД;
- нутритивный статус;
- осложнения течения МВ (аллергический бронхолегочный аспергиллез, МВ-ассоциированный сахарный диабет, синдром дистальной интестинальной обструкции, псевдо-Барттер синдром, пневмоторакс, кровохарканье, цирроз печени, полипозный синусит);
- проводимая терапия.

Микробиологический статус. Наличие хронической синегнойной инфекции или других грамотрицательных бактерий определялось в соответствии с модифицированными критериями [16].

Нутритивный статус. При оценке нутритивного статуса детей (масса тела, рост, индекса массы тела (ИМТ), рассчитанный по формуле Q_{utelet} (масса тела (кг) / рост (м)²) использовалась система перцентилей в соответствии с возрастными и половыми нормами [17, 18].

Состояние ФВД анализировались по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Спирометрия выполнялась у пациентов, спо-

собных выполнить дыхательный маневр в соответствии с критериями Европейского респираторного общества и Американского торакального общества [19].

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. Данные анализировались на соответствие распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах). Использовались критерий Колмогорова–Смирнова. Для сравнения количественных переменных использовали t -критерий Стьюдента (для нормально распределенных данных) или U -критерий Манна–Уитни (при отклонении от нормального распределения). Для сравнения категориальных признаков применялся χ^2 -критерий Пирсона или точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1). Me возраста обследованных составила 11,0 (6,5–15,4) года в группе [L467F;F508del]/I класс и 8,2 (5,6–12,8) года – в группе F508del/I класс ($p = 0,074$). Средний возраст установления диагноза не различался ($0,8 \pm 2,0$ и $0,7 \pm 1,8$ года соответственно; $p = 0,796$). Доля пациентов, у которых диагноз был установлен на основании неонатального скрининга, была сходной (86,4 и 88,4 %; $p = 0,861$). Мекониевый илеус отмечен у 18,2 % пациентов 1-й группы и 7,7 % – 2-й группы, различия не достигли статистической значимости ($p = 0,093$).

При оценке ФВД (табл. 2) не выявлено статистически значимых различий по значениям ФЖЕЛ и ОФВ₁ как в абсолютных значениях, так и в процентах от должного. Показатели нутритивного статуса (масса тела, рост, ИМТ, перцентили) также не различались между группами ($p > 0,1$).

В структуре осложнений (табл. 3) статистически значимое различие выявлено только по частоте развития цирроза печени: 22,7 % пациентов в группе [L467F;F508del]/I класс vs 5,1 % – в группе F508del/I класс ($p = 0,038$).

В обеих группах доминировал хронический рост *Staphylococcus aureus* (табл. 4). У пациентов с генотипом [L467F;F508del]/I класс чаще встречался хронический высеv *Pseudomonas aeruginosa* (59,1 % vs 34,2 %), однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,061$). Достоверное различие получено только в отношении *Achromobacter spp.* (13,6 % vs 2,6 % соответственно; $p = 0,044$).

Большинство пациентов обеих групп получали стандартную базисную терапию, включая ингаляции дорназы альфа, панкреатин, урсодезоксихолевую кислоту, жирорастворимые витамины и кинезитерапию (табл. 5). Статистически значимые различия выявлены по частоте применения ингаляционного маннитол

Таблица 1
Характеристика групп по основным показателям диагностики муковисцидоза
Table 1
Characteristics of groups according to the main diagnostic indicators for cystic fibrosis

Показатель	L467F;F508del/I класс 1-я группа (n = 22)	F508del/I класс 2-я группа (n = 78)	p
Возраст, годы			
M ± SD	10,8 ± 5,8	9,0 ± 4,0	0,074
Me (Q25; Q75)	11,0 (6,5; 15,4)	8,2 (5,6; 12,8)	
Пол, n (%):			
• мальчики	12 (54,5)	38 (48,7)	0,629
• девочки	10 (45,5)	40 (51,3)	
Возраст установления диагноза, годы			
M ± SD	0,8 ± 2,0	0,7 ± 1,8	0,796
Me (Q25; Q75)	0,2 (0,1; 0,4)	0,2 (0,1; 0,4)	
Мекониевый илеус, n (%):			
• нет	18 (81,8)	72 (92,3)	0,093
• хирургическое пособие	4 (18,2)	6 (7,7)	
• консервативная терапия	0 (0,0)	0 (0,0)	
Неонатальный скрининг, n (%):			
• не проводился	2 (9,1)	7 (8,9)	0,861
• да, положительный	19 (86,4)	69 (88, 4)	
• да, отрицательный	0 (0,0)	0 (0,0)	
Проводился, результат неизвестен	1 (4,8)	2 (2,6)	

Примечание: для категориальных переменных анализ проводился с использованием четырехпольной таблицы (χ^2 -критерий Пирсона или точный критерий Фишера). Указанное значение p рассчитано для сравнения наличия или отсутствия признака между группами.

Note: Categorical variables were analyzed using a four-field table (Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test). The reported p value was calculated for comparison of the presence or absence of a characteristic between groups.

Таблица 2
Сравнительная характеристика основных показателей течения муковисцидоза
Table 2
Comparative characteristics of the main indicators of the course of cystic fibrosis

Показатель	L467F;F508del/I класс 1-я группа (n = 22)	F508del/I класс 2-я группа (n = 78)	p
Респираторная функция (M ± SD):			
• ОФВ ₁ , л	1,7 ± 0,4	1,6 ± 0,7	0,605
• ОФВ ₁ , % _{доп.}	95,6 ± 19,4	82,4 ± 23,8	0,152
• ФЖЕЛ, л	2,0 ± 0,7	1,9 ± 0,9	0,738
• ФЖЕЛ, % _{доп.}	95,3 ± 15,1	85,5 ± 20,2	0,168
Нутритивный статус Me (Q25; Q75):			
• Масса тела, %	18,8 (15,6; 30,2)	35,9 (10,6; 63,7)	0,198
• Рост, %	23,0 (9,7; 50,4)	45,8 (13,3; 65,9)	0,166
• ИМТ, %	15,4 (4,5; 23,3)	17,6 (6,2; 49,2)	0,194

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИМТ – индекс массы тела; * – спирометрия проводилась у пациентов, выполняющих дыхательный маневр.

Note: *, spirometry was performed on patients performing a breathing maneuver.

(31,8 % в группе [L467F;F508del]/I класс vs 5,1 % – во 2-й группе; $p = 0,003$) и дорназы альфа (91 % vs 100 %; $p = 0,014$). По другим видам терапии (ингаля-

ционные и системные антибактериальные препараты, бронходилататоры, глюкокортикостероиды) различий не отмечено.

Таблица 3
Сравнительная характеристика осложнений муковисцидоза в изучаемых группах; n (%)

Table 3
Comparative characteristics of complications of cystic fibrosis in the study groups; n (%)

Осложнения заболевания в отчетном году	L467F;F508del/I класс 1-я группа (n = 22)	F508del/I класс 2-я группа (n = 78)	p
АБЛА	0 (0,0)	1 (1,3)	0,679
МВ-ассоциированный сахарный диабет (инсулинотерапия)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Пневмоторакс	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Кровохарканье	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Выраженное легочное кровотечение	0 (0,0)	1 (1,3)	0,677
Остеопороз	0 (0,0)	1 (1,3)	0,694
Синдром потери солей (псевдо-Барттер синдром)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Синдром дистальной кишечной обструкции	0 (0,0)	1 (1,3)	0,681
Цирроз печени	5 (22,7)	4 (5,1)	0,038
Полипозный синусит	11 (50,0)	22 (28,2)	0,222

Примечание: АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез; МВ – муковисцидоз.

Таблица 4
Сравнительная характеристика микробиологического статуса пациентов с муковисцидозом в изучаемых группах; n (%)

Table 4
Comparative characteristics of the microbiological status of patients with cystic fibrosis in the study groups; n (%)

Микробиологический статус	L467F;F508del/I класс 1-я группа (n = 22)	F508del/I класс 2-я группа (n = 78)	p
Хронический рост:			
• MSSA	15 (68,2)	60 (76,9)	0,510
• MRSA	0 (0,0)	2 (2,6)	0,554
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13 (59,1)	26 (34,2)	0,061
• <i>Burkholderia cepacia</i> complex	1 (4,5)	2 (2,6)	0,363
• <i>Achromobacter</i> species	3 (13,6)	2 (2,6)	0,044
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (4,5)	4 (5,1)	0,744
<i>Haemophilus influenzae</i>	0 (0,0)	4 (5,1)	0,394
<i>Escherichia coli</i>	0 (0,0)	5 (6,4)	0,338

Примечание: MSSA (*Methicillin susceptible Staphylococcus aureus*) – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк; MRSA (*Methicillin resistant Staphylococcus aureus*) – метициллин-резистентный золотистый стафилококк.

Обсуждение

Проведен сравнительный анализ 2 групп российских пациентов с МВ моложе 18 лет – носителей комплексного аллеля [L467F;F508del] в сочетании с мутацией I класса и пациентов с генотипом F508del/I класс. Таким образом, обе исследуемые когорты представляли собой носителей F508del в комбинации с мутацией I класса CFTR, а различие между ними заключалось в наличии или отсутствии комплексного аллеля. Это позволяет рассматривать результаты в контексте фенотипических различий между носителями «тяжелого» генотипа и оценивать потенциальное модифицирующее влияние комплексного аллеля.

Основные показатели клинического течения заболевания (ФВД, нутритивный статус, частота осложнений) оказались сопоставимы между группами. Эти

данные согласуются с результатами ранее опубликованных исследований, где указывается, что наличие комплексного аллеля [L467F;F508del] не приводит к более тяжелому клиническому фенотипу по сравнению с гомозиготами F508del [8, 10].

В когорте пациентов с [L467F;F508del]/I класс статистически чаще выявлялся хронический высев *Achromobacter* spp. Этот патоген рассматривается как особо значимый у пациентов с МВ, особенно в подростковом и взрослом возрасте, и ассоциируется с хроническим воспалением дыхательных путей и неблагоприятным прогнозом [20]. По данным российских исследований также подтверждается высокое видовое и клональное разнообразие *Achromobacter* spp. у пациентов с МВ, что усложняет антибактериальную терапию [21]. Таким образом, можно предположить, что генотипические особенности [L467F;F508del] мо-

Таблица 5

Сравнительная характеристика получаемой терапии пациентов с муковисцидозом в изучаемых группах; n (%)

Table 5

Comparative characteristics of the ongoing therapy of patients with cystic fibrosis in the study groups; n (%)

Терапия в отчетном году	L467F;F508del/I класс 1-я группа (n = 22)	F508del/I класс 2-я группа (n = 78)	p
Гипертонический раствор натрия хлорида для ингаляций	15 (68,2)	62 (79,5)	0,370
Маннитол ингаляционный	7 (31,8)	4 (5,1)	0,003
Антибактериальные препараты ингаляционные	10 (45,4)	23 (29,5)	0,242
Антибактериальные препараты внутривенные	12 (54,5)	32 (41,0)	0,400
Антибактериальные препараты таблетированные	10 (45,4)	55 (70,4)	0,071
Бронходилататоры ингаляционные короткого действия	8 (36,4)	19 (24,3)	0,326
Бронходилататоры ингаляционные длительного действия	2 (9,1)	9 (11,5)	0,651
Стероиды ингаляционные	0 (0,0)	8 (10,3)	0,227
Стероиды пероральные	0 (0,0)	2 (2,6)	0,559
Дорназа альфа в ингаляциях	20 (91)	78 (100,0)	0,014
Азитромицин в субингибирующих дозировках	2 (9,1)	9 (11,5)	0,697
Урсодезоксихолевая кислота	22 (100)	74 (94,9)	0,404
Панкреатин	20 (91)	75 (96,2)	0,531
Ингибиторы протонной помпы	2 (9,1)	10 (12,8)	0,842
Жирорастворимые витамины	20 (91)	76 (97,4)	0,148
Кинезитерапия	17 (77,2)	62 (79,5)	0,546
Кислородотерапия	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Неинвазивная вентиляция легких	0 (0,0)	0 (0,0)	–

гут способствовать формированию специфического микробного пейзажа. Однако роль генотипа в предрасположенности к колонизации остается неясной, требуется дальнейшее изучение.

Отдельного внимания заслуживают различия в частоте поражения печени: у пациентов с [L467F;F508del]/I класс чаще диагностировался цирроз печени. Хотя прямых исследований, связывающих данный комплексный аллель с гепатобилиарными проявлениями при МВ, нет, известно, что более тяжелые и комбинированные мутации CFTR ассоциированы с повышенным риском билиарной дисфункции и цирроза [22–24]. Вероятно, это отражает кумулятивное влияние снижения функции CFTR и неблагоприятных факторов течения болезни.

Подчеркивается, что постепенно накапливаются данные о влиянии комплексных аллелей на эффективность модифицирующей терапии. По данным исследований *ex vivo* показано, что у носителей [L467F;F508del] наблюдается крайне низкий уровень остаточной функции CFTR, а ответ на стандартные модуляторы (ивакафтор, комбинации лумакафтор / ивакафтор, тезакафтор / ивакафтор) минимален [8, 10, 11, 14]. Более того, продемонстрирована ограниченная эффективность в клеточных моделях даже тройной комбинации элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор [13], что делает популяцию пациентов с L467F;F508del/I класс уязвимой, при этом подчеркивается необходимость изучения генетических и средовых факторов, модифицирующих клинический

фенотип заболевания, а также поиска новых терапевтических стратегий.

Благодаря полученным данным подтверждено, что наличие комплексного аллеля [L467F;F508del] может оказывать влияние на отдельные характеристики микробиологической картины и органных проявлений, но не приводит к статистически значимым различиям в основных клинических показателях течения заболевания.

Ограничение исследования. Ограничением исследования является небольшая выборка пациентов с комплексным аллелем, что снижает статистическую мощность и может скрывать умеренные различия. Кроме того, ретроспективный дизайн не позволяет полностью оценить динамику течения заболевания и эффект терапии.

Несмотря на это, полученные данные согласуются с результатами других исследований, при этом подтверждается необходимость дальнейшего изучения клинической роли комплексных аллелей CFTR.

Заключение

По результатам исследования показано, что у детей с МВ и генотипом L467F;F508del/I класс клиническое течение заболевания в целом сопоставимо с таковым у пациентов с генотипом F508del/I класс, однако выявлены значимые различия по частоте развития цирроза печени и микробиологическому статусу. Указывается на возможную модифицирующую роль

комплексного аллеля в формировании фенотипа заболевания.

Подчеркивается важность молекулярно-генетического уточнения комплексных аллелей при диагностике МВ, а также необходимость учета подобных вариантов при стратификации риска осложнений и планировании терапии. В условиях внедрения новых схем таргетной терапии пациенты с комплексными аллелями представляют особую клиническую группу лиц, которым требуется индивидуализированный подход.

Литература

- Castellani C., Assael B.M. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017; 74 (1): 129–140. DOI: 10.1007/s00018-016-2393-9.
- Ratjen F., Bell S.C., Rowe S.M. et al. Cystic fibrosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15010. DOI: 10.1038/nrdp.2015.10.
- Sosnay P.R., Siklosi K.R., Van Goor F. et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat. Genet.* 2013; 45 (10): 1160–1167. DOI: 10.1038/ng.2745.
- Bobadilla J.L., Macek M. Jr, Fine J.P., Farrell P.M. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations-correlation with incidence data and application to screening. *Hum. Mutat.* 2002; 19 (6): 575–606. DOI: 10.1002/humu.10041.
- De Boeck K., Amaral M.D. Classification of CFTR mutation classes – authors' reply. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): e37–38. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.
- European Cystic Fibrosis Society. ECFS patient registry. Highlights report 2023. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/Highlights_Report_2023_vs1.1_ECFSPR_20250508.pdf [Accessed: September 23, 2025].
- Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2023. М.: Медпрактика-М, 2025. Доступно на: https://www.researchgate.net/publication/391523469_Registry_of_Patients_with_Cystic_Fibrosis_in_the_Russian_Federation_2023
- Kondratyeva E., Efremova A., Melyanovskaya Y. 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.
- Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Vasilyeva T.A. et al. High frequency of complex CFTR alleles associated with c.1521_1523delCTT (F508del) in Russian cystic fibrosis patients. *BMC Genomics.* 2022; 23 (1): 252. DOI: 10.1186/s12864-022-08466-z.
- Krasnova M., Efremova A., Bukhonin A. et al. The effect of complex alleles of the CFTR gene on the clinical manifestations of cystic fibrosis and the effectiveness of targeted therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 25 (1): 114. DOI: 10.3390/ijms25010114.
- Efremova A., Melyanovskaya Y., Krasnova M. et al. Estimation of chloride channel residual function and assessment of targeted drugs efficiency in the presence of a complex allele [L467F;F508del] in the CFTR gene. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (19): 10424. DOI: 10.3390/ijms251910424.
- Corvol H., Blackman S.M., Boëlle P.Y. et al. Genome-wide association meta-analysis identifies five modifier loci of lung disease severity in cystic fibrosis. *Nat. Commun.* 2015; 6: 8382. DOI: 10.1038/ncomms9382.
- Sondo E., Cresta F., Pastorino C. et al. The L467F-F508del complex allele hampers pharmacological rescue of mutant CFTR by elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis patients: the value of the ex vivo nasal epithelial model to address personalized therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (6): 3175. DOI: 10.3390/ijms23063175.
- Melyanovskaya Y., Kondratyeva E., Efremova A. et al. P030. Clinical and genetic characteristics of carriers of complex alleles of the CFTR gene. *J. Cyst. Fibros.* 2024; 23 (Suppl. 1): S76. DOI: 10.1016/S1569-1993(24)00338-2.
- Kondratyeva E., Bulatenko N., Melyanovskaya Y. et al. Personalized selection of a CFTR modulator for a patient with a complex allele [L467F;F508del]. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2022; 44 (10): 5126–5138. DOI: 10.3390/cimb44100349.
- Lee T.W., Brownlee K.G., Conway S.P. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2 (1): 29–34. DOI: 10.1016/S1569-1993(02)00141-8.
- Turck D., Braegger C.P., Colombo C. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin. Nutr.* 2016; 35 (3): 557–577. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.03.004.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). Взрослые, дети. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/372_2?ysclid=mfwlhxknnmi49804761
- Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update: an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
- Bhowmik N., Stubbendieck R.M. *Achromobacter* spp.: emerging pathogens in the cystic fibrosis lung. *PLoS Pathog.* 2025; 21 (4): e1013067. DOI: 10.1371/journal.ppat.1013067.
- Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Чаплин А.В. и др. Геномные характеристики штаммов *Achromobacter* spp., выделенных от пациентов с муковисцидозом в России. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия.* 2021; 23 (3): 220–225. DOI: 10.36488/ctac.2021.3.220-225.
- Kamal N., Surana P., Koh C. Liver disease in patients with cystic fibrosis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018; 34 (3): 146–151. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000432.
- Stonebraker J.R., Ooi C.Y., Pace R.G. et al. Features of severe liver disease with portal hypertension in patients with cystic fibrosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 14 (8): 1207–1215.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.02.038.
- Eldredge J.A., Oliver M.R., Ooi C.Y. Cystic fibrosis liver disease in the new era of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators. *Paediatr. Respir. Rev.* 2024; 50: 54–61. DOI: 10.1016/j.prrv.2023.12.005.

Поступила: 25.09.25
Принята к печати: 10.11.25

References

- Castellani C., Assael B.M. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017; 74 (1): 129–140. DOI: 10.1007/s00018-016-2393-9.
- Ratjen F., Bell S.C., Rowe S.M. et al. Cystic fibrosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15010. DOI: 10.1038/nrdp.2015.10.
- Sosnay P.R., Siklosi K.R., Van Goor F. et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat. Genet.* 2013; 45 (10): 1160–1167. DOI: 10.1038/ng.2745.
- Bobadilla J.L., Macek M. Jr, Fine J.P., Farrell P.M. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations-correlation with incidence data and application to screening. *Hum. Mutat.* 2002; 19 (6): 575–606. DOI: 10.1002/humu.10041.
- De Boeck K., Amaral M.D. Classification of CFTR mutation classes – authors' reply. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): e37–38. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.
- European Cystic Fibrosis Society. ECFS patient registry. Highlights report 2023. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/Highlights_Report_2023_vs1.1_ECFSPR_20250508.pdf [Accessed: September 23, 2025].
- Amelina E.L., Kashirskaya N.Y., Kondratyeva E.I. et al., eds. [Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation 2023]. Moscow: Medpraktika-M, 2025. Available at: https://www.researchgate.net/publication/391523469_Registry_of_Patients_with_Cystic_Fibrosis_in_the_Russian_Federation_2023 (in Russian).
- Kondratyeva E., Efremova A., Melyanovskaya Y. 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.
- Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Vasilyeva T.A. et al. High frequency of complex CFTR alleles associated with c.1521_1523delCTT (F508del) in Russian cystic fibrosis patients. *BMC Genomics.* 2022; 23 (1): 252. DOI: 10.1186/s12864-022-08466-z.

10. Krasnova M., Efremova A., Bukhonin A. et al. The effect of complex alleles of the *CFTR* gene on the clinical manifestations of cystic fibrosis and the effectiveness of targeted therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 25 (1): 114. DOI: 10.3390/ijms25010114.
11. Efremova A., Melyanovskaya Y., Krasnova M. et al. Estimation of chloride channel residual function and assessment of targeted drugs efficiency in the presence of a complex allele [L467F;F508del] in the *CFTR* gene. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (19): 10424. DOI: 10.3390/ijms251910424.
12. Corvol H., Blackman S.M., Boëlle P.Y. et al. Genome-wide association meta-analysis identifies five modifier loci of lung disease severity in cystic fibrosis. *Nat. Commun.* 2015; 6: 8382. DOI: 10.1038/ncomms9382.
13. Sondo E., Cresta F., Pastorino C. et al. The L467F-F508del complex allele hampers pharmacological rescue of mutant *CFTR* by elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis patients: the value of the ex vivo nasal epithelial model to address personalized therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (6): 3175. DOI: 10.3390/ijms23063175.
14. Melyanovskaya Y., Kondratyeva E., Efremova A. et al. P030. Clinical and genetic characteristics of carriers of complex alleles of the *CFTR* gene. *J. Cyst. Fibros.* 2024; 23 (Suppl. 1): S76. DOI: 10.1016/S1569-1993(24)00338-2.
15. Kondratyeva E., Bulatenko N., Melyanovskaya Y. et al. Personalized selection of a *CFTR* modulator for a patient with a complex allele [L467F;F508del]. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2022; 44 (10): 5126–5138. DOI: 10.3390/cimb44100349.
16. Lee T.W., Brownlee K.G., Conway S.P. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2 (1): 29–34. DOI: 10.1016/S1569-1993(02)00141-8.
17. Turck D., Braegger C.P., Colombo C. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin. Nutr.* 2016; 35 (3): 557–577. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.03.004.
18. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis (mucoviscidosis). Adults, children]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/372_2?ysclid=mfwfxkn-nmi49804761 (in Russian).
19. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update: an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
20. Bhowmik N., Stubbendieck R.M. *Achromobacter* spp.: emerging pathogens in the cystic fibrosis lung. *PLoS Pathog.* 2025; 21 (4): e1013067. DOI: 10.1371/journal.ppat.1013067.
21. Bocharova Yu.A., Savinova T.A., Chaplin A.V. et al. [Genomic properties in *Achromobacter* spp. strains from cystic fibrosis patients in Russia]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya.* 2021; 23 (3): 220–225. DOI: 10.36488/cmac.2021.3.220-225 (in Russian).
22. Kamal N., Surana P., Koh C. Liver disease in patients with cystic fibrosis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018; 34 (3): 146–151. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000432.
23. Stonebraker J.R., Ooi C.Y., Pace R.G. et al. Features of severe liver disease with portal hypertension in patients with cystic fibrosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 14 (8): 1207–1215.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.02.038.
24. Eldredge J.A., Oliver M.R., Ooi C.Y. Cystic fibrosis liver disease in the new era of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) modulators. *Paediatr. Respir. Rev.* 2024; 50: 54–61. DOI: 10.1016/j.prrv.2023.12.005.

Received: September 25, 2025

Accepted for publication: November 10, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Жекайте Елена Кястутисовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (SPIN-код: 2978-5075; Scopus ID: 57216849405; Web of Science Researcher ID: K-2207-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Elena K. Zhekayte, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (SPIN-code: 2978-5075; Scopus ID: 57216849405; Web of Science Researcher ID: K-2207-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

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.: (498) 699-53-20; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru (SPIN-код: 2294-6675; Scopus Author ID: 57189352251; Web of Science Researcher ID: M-7191-2014; ORCID: <https://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 Centre for Medical Genetics”; tel.: (498) 699-53-20; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru (SPIN-код: 2294-6675; Scopus Author ID: 57189352251; Web of Science Researcher ID: M-7191-2014; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Мельяновская Юлия Леонидовна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (SPIN-код: 5828-0122; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Yuliya L. Melyanovskaya, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (SPIN-code: 5828-0122; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Шерман Виктория Давидовна — 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) 324-20-24; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>)

Victoria D. Sherman, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>)

Ефремова Анна Сергеевна — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики стволовых клеток Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: anna.efremova.83@gmail.com (SPIN-код: 6006-8355; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5035-6396>)

Anna S. Efremova, Candidate of Biology, Leading Researcher, Stem Cell Genetics Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: anna.efremova.83@gmail.com (SPIN-code: 6006-8355; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5035-6396>)

Щагина Ольга Анатольевна — д. м. н., заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики № 1, ведущий научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, доцент кафедры молекулярной генетики и биоинформатики Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 612-86-07; e-mail: schagina@med-gen.ru (Web of Science Researcher ID: W-4835-2018; Scopus ID: 25422833100; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>)

Ol'ga A. Shchagina, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics No.1, Leading Researcher, Laboratory of DNA Diagnostics, Associate Professor, Department of Molecular Genetics and Bioinformatics, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation

ation; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: schagina@med-gen.ru (Web of Science Researcher ID: W-4835-2018; Scopus ID: 25422833100; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>)

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (498) 699-53-20; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru (SPIN-код: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

cidozRF@med-gen.ru (SPIN-код: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory Diseases at the Institute of Higher and Continuing Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics"; tel.: (498) 699-53-20; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru (SPIN-код: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Участие авторов

Жекайте Е.К. — подготовка на этапе внесения данных пациентов
Воронкова А.Ю. — сбор данных и их интерпретация, оформление таблиц
Мельяновская Ю.Л. — статистическая обработка материала
Шерман В.Д. — интерпретация результатов, написание рукописи
Ефремова А.С. — редактирование рукописи
Шагина О.А. — интерпретация полученных результатов
Кондратьева Е.И. — концепция и дизайн исследования, руководство на всех этапах выполнения работы, редактирование рукописи
 Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors Contribution

Zhekaite E.K. — preparation at the stage of patient data entry
Voronkova A.Yu. — data collection and interpretation, preparation of the tables
Melyanovskaya Yu.L. — statistical analysis
Sherman V.D. — data interpretation, manuscript writing
Efremova A.S. — manuscript editing
Shchagina O.A. — interpretation of the obtained results
Kondratyeva E.I. — study concept and design, supervision at all stages of the work, manuscript editing
 All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including ensuring that any questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.