



DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-3-0-5

УДК 616.24

# Гено-фенотипические особенности муковисцидоза у российских детей из Чеченской и Карачаево-Черкесской Республик

М.В. Симонов<sup>1</sup> , Ю.В. Горина<sup>1</sup> , О.И. Симонова<sup>1,2</sup> , А.А. Пушков<sup>1</sup> ,  
И.С. Жанин<sup>1</sup> , А.Ю. Алексеева<sup>1</sup> , Д.С. Демьянов<sup>1</sup> , А.Ю. Асанов<sup>2</sup> ,  
К.В. Савостьянов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»,

ул. Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, г. Москва, 119991, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»,

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, 119991, г. Москва, Российская Федерация

Автор для переписки: М.В. Симонов ([drsimonov@vk.com](mailto:drsimonov@vk.com))

## Резюме

**Актуальность:** Муковисцидоз (МВ) – это аутосомно-рецессивное заболевание, которое встречается с частотой от 1:1500 до 1:5000 новорожденных по данным Всемирной Организация Здравоохранения. В Российской Федерации средняя частота болезни составляет 1:10000 новорождённых. Медико-социальная значимость данного заболевания связана с ранней инвалидизацией пациентов, необходимостью их многолетнего лечения и постоянного диспансерного наблюдения, а также гетерогенностью фенотипических проявлений, что в свою очередь требует ранней постановки диагноза с помощью молекулярно-генетических методов.


**Цель исследования:** Изучить клинические и молекулярно-генетические особенности детей с МВ из Чеченской и Карачаево-Черкесской Республик. **Материалы и методы:** В исследование включено 237 пациентов с подтвержденным диагнозом МВ. Молекулярно-генетическая диагностика осуществлялась методом массового параллельного секвенирования с использованием гибридационной таргетной панели, включающей весь ген *CFTR*. Секвенирование проводилось на платформе MiSeq. Все каузальные нуклеотидные варианты были валидированы при помощи секвенирования методом Сэнгера. **Результаты:** Наиболее частыми аминокислотными вариантами гена *CFTR* у пациентов с МВ из Чеченской Республики являются: *p.Y515\** (94 аллеля/78,3%), *p.E92K* (18 аллелей/15%). Наличие в генотипе вариантов *p.Y515\** и *p.E92K* в гетерозиготном состоянии чаще является благоприятным прогностическим фактором отсутствия поражения поджелудочной железы. Основной отличительной клинической особенностью данных пациентов, является дебют заболевания с проявлений синдрома псевдо-Барттера. Мажорным аминокислотным вариантом гена *CFTR* у пациентов с МВ из Карачаево-Черкесской Республики является: *p.W1282\**

(28 аллелей/70%). Число больных с синдромом псевдо-Барттера составило 54,5%. В 90 % случаев, у пациентов гомо- и гетерозиготных по *p.W1282\**, отмечалась тяжелая степень панкреатической недостаточности. **Заключение:** Пациенты с муковисцидозом из Чеченской и Карачаево-Черкесской Республик, несмотря на проведение неонатального скрининга, разработанную и проводимую терапию муковисцидоза, являются сложной категорией пациентов. Отчасти это обусловлено особенностями фенотипа и уникальным распределением аллелей и генотипов гена *CFTR*. Высокое число гомозиготных вариантов гена *CFTR* у пациентов из Чеченской и Карачаево-Черкесской Республик, вероятно, обусловлено моноэтнической брачной ассортативностью.

**Ключевые слова:** кистозный фиброз; муковисцидоз; ген *CFTR*; Чеченская Республика; Карачаево-Черкесская Республика; фенотип; генотип; корреляции; массовое параллельное секвенирование; синдром псевдо-Барттера

**Для цитирования:** Симонов МВ, Горинова ЮВ, Симонова ОИ, и др. Гено-фенотипические особенности муковисцидоза у российских детей из Чеченской и Карачаево-Черкесской Республик. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(3):389-406. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-3-0-5

# Geno-phenotypic features of cystic fibrosis in Russian children from the Chechen and Karachay-Cherkess Republics

Maxim V. Simonov<sup>1</sup> , Yulia V. Gorinova<sup>1</sup> , Olga I. Simonova<sup>1,2</sup> ,  
Alexander A. Pushkov<sup>1</sup> , Ilya S. Zhanin<sup>1</sup> , Alina Y. Alekseeva<sup>1</sup> ,  
Dmitriy S. Demyanov<sup>1</sup> , Aliy Y. Asanov<sup>2</sup> , Kirill V. Savostyanov<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Children's Health,  
bld. 1, 1 Lomonosovsky Ave., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,  
8-2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Corresponding author: Maxim V. Simonov ([drsimonov@vk.com](mailto:drsimonov@vk.com))

## Abstract

**Background:** Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive disease that occurs with a frequency of 1:1,500 to 1:5,000 newborns, according to the World Health Organization. In the Russian Federation, the average incidence of the disease is 1:10,000 newborns. The medical and social significance of this disease is associated with the early disability of patients, the need for long-term treatment and constant follow-up, as well as the heterogeneity of phenotypic manifestations, which in turn requires early diagnosis using molecular genetic methods. **The aim of the study:** To study the clinical and molecular genetic characteristics of children with CF from the Chechen and Karachay-Cherkess Republics. **Materials and methods:** The study included 237 patients with a confirmed diagnosis of CF. Molecular genetic diagnostics was performed using the method of mass parallel sequencing using a hybridization target panel that includes the entire *CFTR* gene. Sequencing was performed on the MiSeq platform. All causal nucleotide variants were validated using Sanger sequencing. **Results:** The most common amino acid variants of the *CFTR* gene in patients with CF from the Chechen Republic are: *p.Y515\** (94 alleles/78.3%), *p.E92K* (18 alleles/15%). The presence of variants *p.Y515\** and

*p.E92K* in the heterozygous state in the genotype is more often a favorable prognostic factor for the absence of pancreatic lesion. The main distinctive clinical feature of these patients is the onset of the disease with manifestations of pseudo-Bartter syndrome. The major amino acid variant of the *CFTR* gene in patients with CF from the Karachay-Cherkess Republic is: *p.W1282\** (28 alleles/70%). The number of patients with pseudo-Bartter syndrome was 54.5%. In 90% of cases, in patients who are homo- and heterozygous according to *p.W1282\**, a severe degree of pancreatic insufficiency was noted. **Conclusion:** Patients with cystic fibrosis from the Chechen and Karachay-Cherkess Republics are a difficult category of patients, despite neonatal screening, and cystic fibrosis therapy developed and implemented. This is partly due to the peculiarities of the phenotype and the unique distribution of alleles and genotypes of the *CFTR* gene. The high number of homozygous variants of the *CFTR* gene in patients from the Chechen and Karachay-Cherkess Republics is probably due to monoethnic marital assortativity.

**Keywords:** cystic fibrosis; *CFTR* gene; Chechen Republic; Karachay-Cherkess Republic; phenotype; genotype; correlations; mass parallel sequencing; pseudo-Bartter syndrome

**For citation:** Simonov MV, Gorinova YV, Simonova OI, et al. Geno-phenotypic features of cystic fibrosis Russian children from the Chechen and Karachay-Cherkess Republics. Research Results in Biomedicine. 2024;10(3):389-406. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-3-0-5

**Введение.** Муковисцидоз (МВ) – это аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, возникающее в результате наличия патогенных нуклеотидных вариантов в гене, кодирующем регулятор трансмембранного транспорта ионов хлора (*CFTR* - Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). Ген *CFTR* расположен в хромосомной области 7q31.2 и кодирует белок с молекулярной массой 168138 дальтон [1]. Тяжесть течения болезни обусловлена полиорганностью поражения, в структуре которой ведущее место занимают патологические процессы в респираторном тракте. Дыхательная недостаточность и осложнения со стороны органов дыхания определяют большую часть смертельных исходов при МВ [2, 3]. Механизм возникновения и развития МВ хорошо изучен и заключается в нарушении функционирования ответственного за ионный транспорт хлорного канала, синтез которого осуществляется геном *CFTR*.

В настоящее время описано более 45 тысяч различных полиморфных генетических вариантов гена *CFTR* согласно ресурсу dbSNP [4]. При этом в базе данных HGMD описано 1673 патогенных варианта, вызывающих МВ. Ряд исследователей выделяют VII класс патогенных нуклеотидных вариантов. К

классу VII относят варианты, в результате которых нарушено образование иРНК (информационной РНК). Это могут быть структурные варианты гена *CFTR* (делеции, инсерции), охватывающие несколько экзонов и нарушающие нормальную структуру гена и нормальный сплайсинг (примером является распространенная в России делеция *CFTRdele2,3*), либо варианты, изменяющие донорный или акцепторный сайты сплайсинга одного экзона (например, *1717-1G>A*) [5, 6]. Однако большинство специалистов считают нецелесообразным выделение этих генетических вариантов из состава I класса. С момента открытия гена *CFTR* научное сообщество интересуется взаимосвязь патогенных вариантов гена с фенотипическими проявлениями заболевания. Показано, что варианты I–III классов негативно влияют на функцию поджелудочной железы, вызывая раннюю панкреатическую недостаточность. Напротив, варианты IV–VI классов обладают протективным эффектом на панкреатическую функцию. Поэтому варианты I–III классов называют «тяжелыми», а IV–VI – «мягкими». При их сочетании в генотипе эффект «мягкого» варианта преобладает над «тяжелым» [7, 8].

Первые исследования взаимосвязи генотипа и фенотипа при МВ были сосредоточены на изучении пациентов с наиболее частым патогенным вариантом *p.F508del*, который обнаруживается примерно в 70% хромосом МВ в западных странах и обнаруженный в 98 (39,2%) из 250 проанализированных аллелей гена *CFTR* у российских детей [9]. Castellani и соавт. [7] показали, что гомозиготы *p.F508del* почти всегда имеют недостаточность поджелудочной железы, тогда как 28% гетерозигот *p.F508del* и 64% пациентов, которые не являются носителями варианта *p.F508del*, имеют сохранную функцию поджелудочной железы.

В настоящий момент генотип-фенотипические корреляции у пациентов с МВ из Чеченской и Карачаево-Черкесской Республик не описаны. Между тем заболевание у этих пациентов протекает с особенностями и зачастую имеет плохой прогноз, что вызывает большой научный и практический интерес для изучения клинических и молекулярно-генетических особенности у детей с МВ из Чеченской и Карачаево-Черкесской Республик.

**Цель исследования.** Изучить клинические и молекулярно-генетические особенности детей с МВ из Чеченской и Карачаево-Черкесской Республик.

**Материалы и методы исследования.** В исследование включено 237 пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ с 2012 по 2022 годы в возрасте от 3 месяцев до 17 лет (средний возраст  $8,4 \pm 4,6$ , медиана возраста 7,2) с клинической картиной МВ. Дети были разделены на группы согласно этнической принадлежности: жители Чеченской Республики (ЧР) (61 пациент), жители Карачаево-Черкесской республики (КЧР) (20 человек), пациенты из других субъектов Российской Федерации – 156 детей (ЦФО – 115, ЮФО – 11, ДВФО – 5, УФО – 10, СФО – 5, Приволжский федеральный округ – 10).

Тяжелая степень панкреатической недостаточности диагностировалась в случае снижения содержания панкреатической

эластазы в кале менее 50 мкг/г. Поражение печени в виде цирроза определялось с помощью аппарата Фиброскан-502 (метод фиброэластометрии, шкала METAVIR F0-F4). Наличие цилиндрических бронхоэктазов и полипозного пансинусита изучалось с использованием мультиспирального компьютерного томографа Discovery CT750 HD (General Electric) с применением следующих параметров: 100-120 кВт, 80-100 мА, толщина среза 0,625 мм, pitch-1. Спирометрию проводили на аппарате Master Screen (Cardinal Health) в соответствии с рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного обществ по общим принципам определения функциональных показателей легких и стандартизации спирометрии. Выделение геномной ДНК осуществлялось с помощью набора реактивов DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Германия) на автоматизированной станции для выделения нуклеиновых кислот QIAcube (QIAGEN, Германия). Определение концентрации геномной ДНК производилось при помощи флуориметра Qubit 3.0 (Invitrogen, США) с использованием набора Qubit dsDNA HS Kit (Invitrogen, США). Поиск нуклеотидных вариантов осуществлялся методом массового параллельного секвенирования гибридационной таргетной панели, включающей в себя всю последовательность гена *CFTR*, в том числе некодирующие области и интроны. Общий размер панели составлял 300 000 нуклеотидов. Секвенирование осуществлялось на платформе MiSeq System (Illumina, США). По результатам секвенирования средняя глубина чтения была 200x, и 99% целевого участка имело покрытие более чем 50x. Все найденные минорные варианты с частотой встречаемости менее 1% согласно базе данных gnomAD (v. 2.1.1), а также нуклеотидные замены, не описанные в базах данных HGMD и dbSNP, были подвергнуты биоинформатическому анализу с использованием программного обеспечения Alamut Visual (Interactive Biosoftware, Франция) на предмет возможной патогенности. Все каузальные нуклеотидные



варианты были валидированы при помощи секвенирования методом Сэнгера на генетическом анализаторе 3500xL Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Все выявленные варианты гена *CFTR* были описаны согласно номенклатуре HGVS с учетом принятых рекомендаций.

Статистическую обработку данных проводили в среде программирования R с использованием базовых статистических пакетов. Для определения нормальности распределения использовался тест Шапиро-Уилка. Для сравнения групп был использован критерий Манна-Уитни (для количественных переменных), поскольку данные не были нормально распределены. Для качественных переменных применяли точный тест Фишера. Расчет показателей отношения шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ) производился автоматически при расчете статистических тестов. Степень достоверности определялась на уровне значимости  $p \leq 0,05$  ( $p$  – критерий – уровень значимости).

**Результаты и их обсуждение.** Нами проведен клинический и молекулярно-генетический анализ детей с МВ из ЧР ( $n=61$ , из них 33 гомозиготы по *p.Y515\**). Мутантный аллель *p.Y515\** выявлен у всех пациентов из ЧР. Количество больных с меконияльным илеусом составило 3/61 (4,91%), преимущественно у гомозигот *p.Y515\** (10,7% из данной группы). Количество больных с синдромом псевдо-Барттера составило 42/61 (68,8%), у 10/61 (16,3%) отсутствовали клинические и лабораторные данные за синдром электролитных нарушений (вероятно, на фоне профилактического выпаивания глюкозо-солевыми растворами), у 9/61 (14,7%) данных об электролитных нарушениях не было. Проявление синдрома псевдо-Барттера у гомо- и гетерозигот *p.Y515\** составило 23/33 (69,7%) и 19/28 (67,8%) соответственно. Бронхоэктазы выявлены у 26/61 (42,6%) пациентов, преимущественно у гомозигот *p.Y515\** 18/33 (54,5 %). Полипозный риносинусит выявлен у 36/61 (59%) пациентов. Панкреатическая недостаточность чаще встречается среди

гомозигот *p.Y515\**, 33/33 (100%) в сравнении с гетерозиготами. Результаты положительного неонатального скрининга получены у 21/61 (34,4%) пациентов. Вероятно, это связано с низкой диагностической эффективностью программы неонатального скрининга у детей, проживающих в различных республиках Северного Кавказа [10]. Наличие фиброза и дальнейший переход в цирроз печени выявлены у 3/61 (4,91%) пациентов.

При проведении клинического и молекулярно-генетического анализа детей с МВ из КЧР ( $n=20$ , из них 10 гомозиготы по *p.W1282\**) мутантный аллель *p.W1282\** выявлен у 19/20 пациентов из КЧР, кроме одного пациента имевшим генотип *p.F508del/p.S1231Pfs\*4*. Количество больных с меконияльным илеусом составило 2/20 (10%); оба пациента были гомозиготными по *p.W1282\**. Количество больных с синдромом псевдо-Барттера составило 12/20 (60%), у 3/20 (15%) отсутствовали клинические и лабораторные данные за синдром электролитных нарушений, у 5/20 (25%) данных об электролитных нарушениях не было. Количество пациентов с проявлением синдрома псевдо-Барттера у гомо- и гетерозигот *W1282\** составило 7/10 (70%) и 5/9 (55%) соответственно. Бронхоэктазы выявлены у 11/20 (55%) пациентов. Значимых отличий в формировании бронхоэктазов у гомо- и гетерозигот не установлено. Полипозный риносинусит выявлен у 11/20 (55%) пациентов. В 95 % (19/20) случаев, у пациентов гомо- и гетерозиготных по *p.W1282\** отмечалась тяжелая степень панкреатической недостаточности. Пациент с генотипом *p.F508del/p.S1159F* имел сохранную функцию поджелудочной железы. У единственного пациента с фиброзом печени (F2 по шкале METAVIR) была обнаружена гомозигота по *p.W1282\**.

По всей группе исследуемых пациентов с МВ ( $n=237$ ) было отмечено, что панкреатическая недостаточность выявлена у 210 обследованных детей (84%). Поражение печени в виде цирроза диагностировано у 11 детей (4,4%), при

этом у 2-х пациентов проведена пересадка печени от родственного донора. Наличие бронхоэктазов определялось у 150 пациентов (60%), а хронического полипозного риносинусита – у 155 (62%). Проявления синдрома Псевдо-Барттера в виде потери электролитов (калия, натрия, хлора) на первом году жизни установлено у 66 пациентов (26,4%).

Нами также описано распределение спектра частот аллелей и генотипов гена *CFTR* у пациентов с МВ из Чеченской и Карачаево-Черкесской Республик (Табл. 1, 2). Наиболее частыми аминокислотными вариантами гена *CFTR* у пациентов с МВ из ЧР являются *p.Y515\** (94 аллеля /78,3%) и *p.E92K* (18 аллелей/15%). Наиболее частыми аминокислотными вариантами гена *CFTR* у пациентов с МВ из ЧКР являются *p.W1282\** (28 аллелей/70%) и *p.F508del* (3 аллеля/7,5%).

В результате работы у российских детей с МВ из Чеченской и Карачаево-Черкесской Республик выявлены следующие гено-фенотипические особенности. У пациентов из ЧР мекониевый илеус встречается значительно реже, чем среди пациентов с патогенным вариантом *p.F508del*. Панкреатическая недостаточность встречается чаще среди пациентов гомозиготных по *p.Y515\** в сравнении с гетерозиготами. В 100 % случаев, у пациентов гомозиготных по *p.Y515\** отмечалась тяжелая степень панкреатической недостаточности. Гетерозиготное состояние (преимущественно с наличием генетического варианта *p.E92K*), в свою очередь, чаще является благоприятным прогностическим фактором отсутствия поражения поджелудочной железы, однако отмечается постепенное снижение уровня панкреатической эластазы-1 к более старшему возрасту. Потеря электролитов выявлялась чаще среди пациентов из ЧР, по сравнению с пациентами из других регионов РФ. Количество больных с синдромом псевдо-Барттера в ЧР составило более 60%, при этом у всех пациентов болезнь манифестирует преимущественно с синдрома псевдо-Барттера.

Было установлено, что потеря электролитов выявлялась достоверно чаще среди пациентов из ЧР по сравнению с общей группой пациентов:  $p < 0,001$ , ОШ 10,79 [95% ДИ 4,64-27,67]. Мекониевый илеус значительно реже встречался среди пациентов с патогенным вариантом *p.Y515\**, чем среди пациентов с *p.F508del*:  $p < 0,001$ , ОШ 0,27 [95% ДИ 0,04-1,05]. Среди детей из ЧР панкреатическая недостаточность достоверно чаще встречается среди пациентов гомозиготных по *p.Y515\** в сравнении с гетерозиготами. Так, у всех 33 пациентов гомозиготных по *p.Y515\** выявлена тяжелая степень панкреатической недостаточности. В связи с чем показатель ОШ и 95%-ный доверительный интервал не определены:  $p < 0,001$ ; [95% ДИ 15,28-]. Наблюдается тенденция к постепенному снижению уровня панкреатической эластазы-1 к более старшему возрасту у гетерозигот по *p.Y515\**. Показано, что в группе пациентов из ЧР бронхоэктазы диагностировались достоверно реже, чем у пациентов из других регионов:  $p < 0,001$ ; ОШ 0,43 [95% ДИ 0,22-0,85], а также при сравнении только с теми, чей генотип включал в себя патогенный вариант *p.F508del*:  $p < 0,001$ ; ОШ 0,42 [95% ДИ 0,20-0,89]. Достоверных различий по частоте встречаемости полипозного риносинусита и показателям флоуметрии (ОФВ-1 и ФЖЕЛ) среди изученных групп пациентов не установлено.

Среди пациентов из ЧР панкреатическая недостаточность достоверно чаще встречается у пациентов гомозиготных по генетическому варианту *p.Y515\** в сравнении с пациентами гетерозиготными по *p.Y515\** и подтверждает высказывание Castellani и соавт. [7] о том, что эффект «мягкого» варианта гена *CFTR* преобладает над «тяжелым».

У пациентов из ЧКР мекониевый илеус встречается крайне редко. Проявление илеуса не зависит от генотипа. Синдром псевдо-Барттера встречается у половины пациентов, преимущественно у гомозигот. Практически у всех пациентов (более 90%) гомо- и гетерозиготных по *p.W1282\** отмечалась тяжелая степень панкреатической недостаточности.

Таблица 1

Спектр выявленных нами вариантов в гене *CFTR* у детей из Чеченской Республики

Table 1

The range of variants identified by us in the *CFTR* gene in children from the Chechen Republic

№	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Описание	rs ID	Частота минорного аллеля (gnomAD Exomes, v2.1.1), %	Число аллелей, абс.(%)
1	<i>c.1545_1546del</i>	<i>p.Y515*</i>	Bonyadi et al. [11] Sosnay et al. [8]	rs121908776	Нет данных	94 (78,3)
2	<i>c.274G&gt;A</i>	<i>p.E92K</i>	Lopes-Pacheco et al. [12] Ivanov et al. [13]	rs121908751	Нет данных	18 (15)
3	<i>c.287C&gt;A</i>	<i>p.A96E</i>	Petrova et al. [14]	rs397508449	Нет данных	2 (1,6)
4	<i>c.328G&gt;C</i>	<i>p.D110H</i>	Sosnay et al. [8] Cui et al. [15]	rs113993958	0,002	1 (0,8)
5	<i>c.3846G&gt;A</i>	<i>p.W1282*</i>	Peabody et al. [16] Petrova et al. [17]	rs77010898	0,05	1 (0,8)
6	<i>c.349C&gt;T</i>	<i>p.R117C</i>	Cui et al. [15] Lundman et al. [18]	rs77834169	0,02	1 (0,8)
7	<i>c.3927_3938del</i>	<i>p.W1310_Q1313del</i>	Первое описание в этой статье	-	Нет данных	1 (0,8)
8	<i>c.3196C&gt;T</i>	<i>p.R1066C</i>	Sosnay et al. [8] Sánchez et al. [19]	rs78194216	0,003	1 (0,8)
9	<i>c.1000C&gt;T</i>	<i>p.R334W</i>	Sosnay et al. [8] Sánchez et al. [19]	rs121909011	0,006	1 (0,8)

Таблица 2

Спектр выявленных нами вариантов в гене *CFTR* у детей из Карачаево-Черкесской Республики

Table 2

The range of variants identified by us in the *CFTR* gene in children from the Karachay-Cherkess Republic

№	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Описание	rs ID	Частота минорного аллеля (gnomAD Exomes, v2.1.1), %	Число аллелей, абс.(%)
1	<i>c.3846G&gt;A</i>	<i>p.W1282*</i>	Peabody et al. [16] Petrova et al. [17]	rs77010898	0,05	28 (70)
2	<i>c.1521_1523del</i>	<i>p.F508del</i>	Terlizzi et al. [20] Martins et al. [21]	rs113993960	0,7	3 (7,5)
3	<i>c.1708_1712del</i>	<i>p.L570Rfs*17</i>	Горинова и соавт. [9]	-	Нет данных	2 (5)
4	<i>c.3196C&gt;T</i>	<i>p.R1066C</i>	Sosnay et al. [8] Sánchez et al. [19]	rs78194216	0,003	1 (2,5)
5	<i>c.3140-26A&gt;G</i>	-	Lucarelli et al. [22] Claustres et al. [23]	rs76151804	0,004	1 (2,5)
6	<i>c.3476C&gt;T</i>	<i>p.S1159F</i>	Hirtz et al. [24] Lakeman et al. [25]	rs397508573	0,0004	1 (2,5)
7	<i>c.3717+5G&gt;A</i>	-	Sosnay et al. [8] Joynt et al. [26]	rs193922520	0,0004	1 (2,5)
8	<i>c.1545_1546del</i>	<i>p.Y515*</i>	Bonyadi et al. [11] Sosnay et al. [8]	rs121908776	Нет данных	1 (2,5)
9	<i>c.274G&gt;A</i>	<i>p.E92K</i>	Lopes-Pacheco et al. [12] Ivanov et al. [13]	rs121908751	Нет данных	1 (2,5)
10	<i>c.3691del</i>	<i>p.S1231Pfs*4</i>	Tian et al. [27] Petrova et al. [28]	rs77035409	Нет данных	1 (2,5)



В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России наблюдается значительное число детей с МВ из различных республик Северного Кавказа. Мы сосредоточились на больных из Чеченской и Карачаево-Черкесской Республик. Согласно регистру пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации (РФ) от 2021 года [29], абсолютное число пациентов с данным заболеванием в

Чеченской Республике (ЧР) составляет 61, двое из которых- взрослые. В Карачаево-Черкесской Республике (КЧР) 23, один из которых- взрослый. Проанализировав данные регистра с 2015 по 2021 гг [29-35] можно судить о том, что число впервые выявленных пациентов с МВ из Чечни и КЧР увеличивается с каждым годом (Рис. 1).

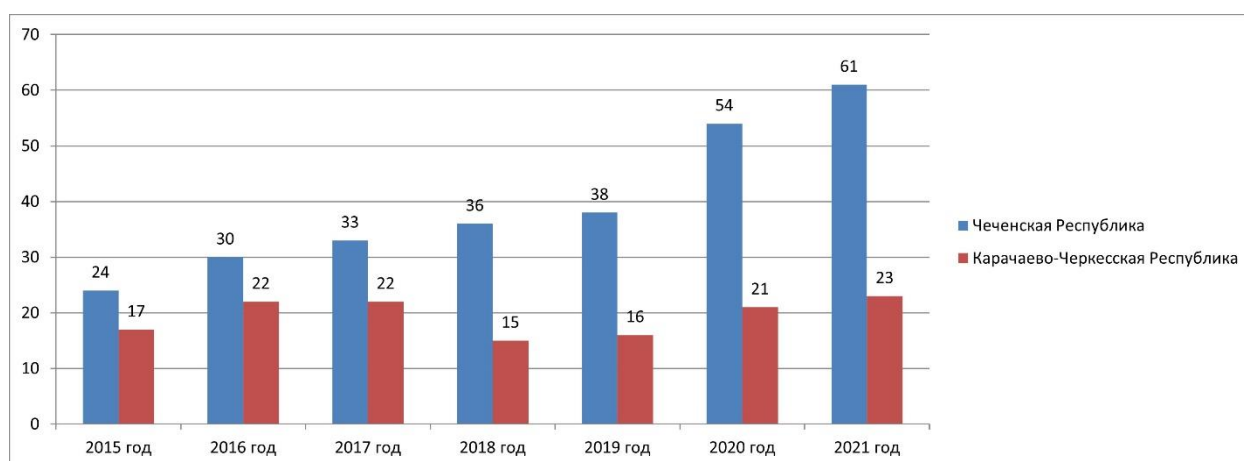


Рис. 1. Сравнение числа пациентов с муковисцидозом из Чеченской и Карачаево-Черкесской Республик, согласно регистру РФ с 2015 по 2021 гг.

Данные собраны из источников [29-35].

Fig. 1. Comparison of the number of patients with cystic fibrosis from the Chechen and Karachay-Cherkess Republics, according to the Register of the Russian Federation from 2015 to 2021.

Data compiled from references [29-35].

При сравнении наблюдаемых нами пациентов, показан сверхстремительный рост больных из ЧР. Количество больных с 2015 по 2021 гг., увеличилось более чем в два раза, количество больных из КЧР – в 1,3 раза. Первые попытки охарактеризовать особенности генотипа у ЧР проводились как в российской, так и иностранной литературе. Так было показано, что распределение патогенных вариантов гена *CFTR* в чеченском этносе уникально в отношении высокой частоты двух нуклеотидных вариантов *p.Y515\** и *p.E92K*. Показана ассоциация варианта *p.E92K* с менее тяжелым течением болезни, по сравнению с гомозиготным вариантом *p.Y515\** [9, 14]. Похожие исследования проводились Петровой Н.В. и соавт. [36], в результате которых был получен спектр

аминокислотных вариантов в гене *CFTR* у представителей основных этнических групп, проживающих на территории КЧР: карачаевцев, ногайцев, черкесов и абазин. У 10 пациентов на 18 из 20 аллелей (90 %) выявлен вариант *p.W1282\**: восемь пациентов оказались гомозиготами, двое – компаунд-гетерозиготами. В двух последних семьях для возможности идентификации второго аллеля проведено секвенирование кодирующей области гена *CFTR* и идентифицированы вторые мутантные аллели: *p.R1066C* – в одном случае и *p.Arg709\** – в другом. Таким образом, исследование показало, что патогенный вариант *p.W1282\**, который встречается в разных регионах мира, но наибольшая ее частота выявлена у евреев-ашкеназов Израиля (до 50 % мутантных

аллелей у больных с МВ), характерен и для пациентов с МВ из КЧР.

По обобщенной информации о генотипе пациентов, проживающих в республиках Северного Кавказа было показано, что в ЧР генотипированы 96,3% пациентов, а наиболее частый в европейской популяции вариант *p.F508del* не был обнаружен ни у одного пациента. В КЧР генотипированы 100% пациентов, вариант *p.F508del* обнаружен у 4,9% пациентов [37]. Что противоречит описанию Петровой Н.В. и соавт. [17] о том, что у карачаевцев, больных МВ, наиболее распространенной в РФ генетический вариант *p.F508del* в гене *CFTR*, не обнаружен.

Мажаров В.Н. и соавт. [37], при комплексном изучении эпидемиологии, генетики, клиники и состояния здоровья пациентов, страдающих МВ из семи регионов Северо-Кавказского федерального округа, отмечают, что генетическое исследование у детей с МВ выполнено лишь в 91,7 % случаев (в РФ в целом – в 93,7% случаев). Тогда как в нашем исследовании, генетическое исследование выполнено в 100 % случаев, и у всех исследуемых пациентов были идентифицированы биаллельные каузальные варианты в гене *CFTR*, в том числе благодаря выбору оптимального метода диагностики.

В ходе анализа состояния здоровья российских пациентов с МВ и динамики основных клинико-лабораторных показателей за 2011–2021 гг [38] было установлено, что к 2021 году наиболее частыми аминокислотными вариантами гена *CFTR* в РФ являются *p.F508del* (51,55%), *p.CFTRdele2,3* (6,11%), *p.E92K* (3,46%), *p.Y515\** (2,25%). Стоит обратить внимание, что в 2011 году частота наиболее частого патогенного варианта *p.Y515\** для пациентов из ЧР составила меньше 1,06.

Анализ полученных нами данных о распределении частот аллелей и генотипов гена *CFTR* позволил подтвердить, что патогенные варианты *p.Y515\** и *p.E92K* характерны для пациентов из ЧР и

составляют 78,3% и 15% мутантных аллелей соответственно, как было описано ранее при исследовании корреляции клинической картины и генотипа у всех обследуемых нами российских детей с МВ [9]. В своих наблюдениях Т. Tkemaladze и соавт. [39] также показывают, что аминокислотный вариант *p.Y515\** является одним из распространенных в Кавказском регионе. Однако в своем исследовании авторы описывают пациентов с МВ, проживающих в западной части Закавказья с генотипом *p.Y515\*/L997F*, клинический фенотип которого может быть непредсказуемым. Пациенты с данным генотипом могут иметь как классический фенотип заболевания, так и обладать не классическими проявлениями МВ, в виде повышения иммунореактивного трипсина, нормальной прибавки массы тела, отсутствия панкреатической недостаточности и поражения бронхолегочной системы в раннем возрасте. В настоящее время данная комбинация аллелей у детей из Чеченской и Карачаево-Черкесской Республик не описана как в нашем исследовании, так и в регистре пациентов с муковисцидозом Северо-Кавказского федерального округа [37]. Обращает на себя внимание и наблюдение того, что описанный нами ранее патогенный вариант *p.L570Rfs\*17* [9], который выявлен у 2-х пациентов, до сих пор не был описан в международной базе данных [40], но отмечен в Российском регистре МВ [29].

В ходе оценки исходов мекониевого илеуса [41] было доказано, что впоследствии у пациентов с непроходимостью кишечника отмечалась склонность к формированию синдрома псевдо-Барттера (11 из 138 больных), но в указанных патогенных вариантах, при которых отмечался илеус, не включен вариант *p.Y515\**. Таким образом, учитывая полученные данные у пациентов из ЧР, можно судить о том, что корреляции между генотипом, включавшем вариант *p.Y515\** и появлением мекониевого илеуса и в дальнейшем, как следствие, проявление синдрома псевдо-Барттера у детей с МВ из

ЧР, выявлено не было. Нами показано, что потеря электролитов выявлялась чаще среди пациентов из ЧР (в сравнении с общей группой пациентов, имевших генотип, включавший вариант *p.F508del*, так и без него).

Синдром псевдо-Барттера неоднократно описан как в российских, так и в зарубежных исследованиях [42], нередко этот синдром диагностируется как «истинный» синдром Барттера [43]. Основное отличие синдрома псевдо-Барттера от истинного синдрома заключается в отсутствии потери натрия с мочой и нарушений в почечных канальцах. Так, Mantoo M.R. и соавт. [44] описал ключевые различия между данными синдромами. Впервые признаки, схожие с синдромом потери электролитов у детей с МВ, описывал в 1951 году Kessler W.R и Andersen D.H [45]. В дальнейшем синдром нередко описывался у детей с МВ, особенно у пациентов, проживающих в местности с жарким климатом [46, 47]. Так, у пациентов из ЧР, вне зависимости от погодных условий, отмечается преимущественное начало заболевания с синдрома псевдо-Барттера. Внутри чеченского этноса, достоверных различий в проявлении синдрома потери электролитов у гомо- и гетерозигот по *p.Y515\** выявлено не было. Такая же тенденция отмечается и у пациентов из КЧР, то есть проявления электролитных нарушений, вне зависимости от погодных условий. Исходя из того, что патогенные варианты *p.Y515\**, *p.E92K* и *p.W1282\** характерны для пациентов из ЧР и КЧР соответственно, данные результаты позволяют оптимизировать медико-генетическое консультирование в данных регионах РФ.

По результатам нашего исследования установлены аллельные частоты вариантов гена *CFTR* у жителей ЧР (Табл. 1). Мажаров В.Н и соавт. [37] указывают схожие относительные частоты выявленных вариантов в гене *CFTR* у пациентов из ЧР. Однако обращает на себя внимание тот факт, что в регистре не указано 2 патогенных варианта *p.D110H* и

*p.L145Ffs\*8*, которые выявлены у наблюдаемых нами пациентов, что может свидетельствовать о неполноте заявленного ранее регистра.

В настоящее время, наиболее частый для европейской и российской популяций патогенный вариант *p.F508del* не был обнаружен ни у одного пациента из ЧР. У пациентов из КЧР напротив, доля *p.F508del* составила 7,5% мутантных аллелей, что также как и результаты Мажарова В.Н и соавт. [37] противоречат высказыванию Петровой Н.В. и соавт. [36] о том, что у карачаевцев, больных МВ, не обнаружен мутантный аллель *p.F508del*. Петрова НВ и соавт [48] также изучали особенности спектра и частот патогенных вариантов гена *CFTR* в популяциях Северного Кавказа. Проанализировав результаты генетического тестирования 165 неродственных пациентов с МВ из Северо-Кавказского федерального округа, были получены высокие доли вариантов *p.W1282\** (72,0%) и *p.Y515\** (69,8%) соответственно. Частота варианта *p.W1282\** у карачаевцев составила 88,9%, доля *p.F508del* составила 6%.

Проанализировав клинические и молекулярно-генетические особенности муковисцидоза у детей из ЧР и КЧР, а также преимущественное начало заболевания с синдрома псевдо-Барттера у пациентов из ЧР и наличие электролитных нарушений у половины пациентов из КЧР, можно достоверно констатировать, что данным пациентам необходима оценка электролитов в крови, а также профилактическое выпаивание глюкозо-солевыми растворами для выявления и соответственно снижения риска возникновения электролитных нарушений.

**Заключение.** Пациенты с МВ из Чеченской и Карачаево-Черкесской Республик, несмотря на проведение неонатального скрининга, разработанную и проводимую терапию МВ, являются сложной категорией пациентов. Отчасти это обусловлено распределением аллелей и генотипов гена *CFTR* у пациентов с МВ из ЧР: оно уникально в отношении высокой

частоты патогенных вариантов *p.Y515\** и *p.E92K*, в то же время вариант *p.F508del* не был обнаружен ни у одного пациента. Основной особенностью данных пациентов, является преимущественное начало заболевания с синдрома псевдо-Барттера. Наличие в генотипе патогенного варианта *p.E92K* связано с менее тяжелым течением болезни, чем у гомозигот по *p.Y515\**, в виде сохранной функции поджелудочной железы в детском возрасте. Патогенный вариант *p.W1282\** характерен для пациентов из КЧР, встречается у 95% представителей этого этноса и составляет 70% мутантных аллелей. Доля варианта *p.F508del* составила 7,5 %. У пациентов, обладающих вариантом *p.W1282\** в гомо- и гетерозиготном состоянии, более чем в 90% случаев, отмечалась тяжелая степень панкреатической недостаточности. Высокое число гомозиготных вариантов гена *CFTR* у пациентов из Чеченской и Карачаево-Черкесской Республик, вероятно, обусловлено моноэтнической брачной ассортативностью.

### Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках государственного задания «Изучение этиологических особенностей редких болезней, имеющих патогенетическую терапию» № 1220032300501-0.

### Financial support

The work was carried out within the framework of the state task "Study of the etiological features of rare diseases with pathogenetic therapy" No. 1220032300501-0.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

### Список литературы

1. Dickinson KM, Collaco JM. Cystic Fibrosis. *Pediatrics in Review*. 2021;42(2):55-67. DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.2019-0212>
2. Elborn JS. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 2016;388(10059):2519-2531. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6)
3. Каширская НЮ, Капранов НИ, Кондратьева ЕИ, редакторы. Муковисцидоз. Издание 2-е., переработанное и дополненное. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2021.
4. National Center for biotechnology information [Электронный ресурс] [дата обращения 27.11.2023]. URL: <https://ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=CFTR>
5. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(8):e37-e38. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30188-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30188-6)
6. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(8):662-674. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00023-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00023-0)
7. Castellani C, Cuppens H, Macek M, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2008;7(3):179-196. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.03.009>
8. Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nature Genetics*. 2013;45(10):1160-1167. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.2745>
9. Горинова ЮВ, Савостьянов КВ, Пушков АА, и др. Генотип-фенотипические корреляции течения кистозного фиброза у российских детей. Первое описание одиннадцати новых мутаций. *Вопросы современной педиатрии*. 2018;17(1):61-69. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1856>
10. Баранов АА, Капранов НИ, Каширская НЮ и др. Проблемы диагностики муковисцидоза и пути их решения в России. *Педиатрическая фармакология*. 2014;11(6):16-23. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v11i6.1211>
11. Bonyadi M, Omrani O, Rafeey M, et al. Spectrum of CFTR gene mutations in Iranian Azeri Turkish patients with cystic fibrosis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2011;15(1-2):89-92. DOI: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2010.0091>
12. Lopes-Pacheco M, Boinot C, Sabirzhanova I, et al. Combination of Correctors Rescues CFTR Transmembrane-Domain Mutants by Mitigating their Interactions with Proteostasis. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017;41(6):2194-2210. DOI: <https://doi.org/10.1159/000475578>



13. Ivanov M, Matsvay A, Glazova O, et al. Targeted sequencing reveals complex, phenotype-correlated genotypes in cystic fibrosis. *BMC Medical Genomics*. 2018;11:13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-018-0328-z>
14. Petrova NV, Kashirskaya NY, Saydaeva DK, et al. Spectrum of CFTR mutations in Chechen cystic fibrosis patients: high frequency of c.1545\_1546delTA (p.Tyr515X; 1677delTA) and c.274G>A (p.Glu92Lys, E92K) mutations in North Caucasus. *BMC Medical Genetics*. 2019;20(1):44. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0785-z>
15. Cui G, Rahman KS, Infield DT, et al. Three charged amino acids in extracellular loop 1 are involved in maintaining the outer pore architecture of CFTR. *Journal of General Physiology*. 2014;144(2):159-179. DOI: <https://doi.org/10.1085/jgp.201311122>
16. Peabody Lever JE, Mutyam V, Hathorne HY, et al. Ataluren/ivacaftor combination therapy: Two N-of-1 trials in cystic fibrosis patients with nonsense mutations. *Pediatric Pulmonology*. 2020;55(7):1838-1842. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.24764>
17. Petrova NV, Kashirskaya NY, Vasilyeva TA, et al. Analysis of CFTR Mutation Spectrum in Ethnic Russian Cystic Fibrosis Patients. *Genes*. 2020;11(5):554. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes11050554>
18. Lundman E, Gaup HJ, Bakkeheim E, et al. Implementation of newborn screening for cystic fibrosis in Norway. Results from the first three years. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016;15(3):318-324. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.12.017>
19. Sánchez K, de Mendonca E, Matute X, et al. Analysis of the CFTR gene in Venezuelan cystic fibrosis patients, identification of six novel cystic fibrosis-causing genetic variants. *Application of Clinical Genetics*. 2016;9:33-38. DOI: <https://doi.org/10.2147/TACG.S78241>
20. Terlizzi V, Amato F, Castellani C, et al. Ex vivo model predicted in vivo efficacy of CFTR modulator therapy in a child with rare genotype. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2021;9(4):e1656. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1656>
21. Martins RDS, Campos Junior M, Dos Santos Moreira A, et al. Identification of a novel large deletion and other copy number variations in the CFTR gene in patients with Cystic Fibrosis from a multiethnic population. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2019;7(7):e00645. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.645>
22. Lucarelli M, Bruno SM, Pierandrei S, et al. A Genotypic-Oriented View of CFTR Genetics Highlights Specific Mutational Patterns Underlying Clinical Macrocategories of Cystic Fibrosis. *Molecular Medicine*. 2015;21(1):257-275. DOI: <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00229>
23. Claustres M, Thèze C, des Georges M, et al. CFTR-France, a national relational patient database for sharing genetic and phenotypic data associated with rare CFTR variants. *Human Mutation*. 2017;38(10):1297-1315. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.23276>
24. Hirtz S, Gonska T, Seydewitz HH, et al. CFTR Cl<sup>-</sup> channel function in native human colon correlates with the genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Gastroenterology*. 2004;127(4):1085-1095. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.07.006>
25. Lakeman P, Gille JJ, Dankert-Roelse JE, et al. CFTR mutations in Turkish and North African cystic fibrosis patients in Europe: implications for screening. *Genetic Testing*. 2008;12(1):25-35. DOI: <https://doi.org/10.1089/gte.2007.0046>
26. Joynt AT, Evans TA, Pellicore MJ, et al. Evaluation of both exonic and intronic variants for effects on RNA splicing allows for accurate assessment of the effectiveness of precision therapies. *PLoS Genetics*. 2020;16(10):e1009100. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009100>
27. Tian X, Liu Y, Yang J, et al. p.G970D is the most frequent CFTR mutation in Chinese patients with cystic fibrosis. *Human Genome Variation*. 2016;3(3):15063. DOI: <https://doi.org/10.1038/hgv.2015.63>
28. Petrova NV, Marakhonov AV, Vasilyeva TA, et al. Comprehensive genotyping reveals novel CFTR variants in cystic fibrosis patients from the Russian Federation. *Clinical Genetics*. 2019;95(3):444-447. DOI: <https://doi.org/10.1111/cge.13477>
29. Красовский СА, Стеринова МА, Воронкова АЮ, и др. редакторы. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2023.
30. Кондратьева ЕИ, Красовский СА, Воронкова АЮ, и др. редакторы. Регистр больных муковисцидозом в Российской



Федерации. 2015 год. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2016.

31. Красовский СА, Черняк АВ, Воронкова АЮ, и др. редакторы. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 год. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2018.

32. Воронкова АЮ, Амелина ЕЛ, Каширская НЮ, и др. редакторы. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2019.

33. Амелина ЕЛ, Каширская НЮ, Кондратьева ЕИ, и др. редакторы. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2020.

34. Каширская НЮ, Кондратьева ЕИ, Красовский СА, и др. редакторы. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2021.

35. Кондратьева ЕИ, Красовский СА, Старинова МА, и др. редакторы. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2022.

36. Макаов АХ, Петрова НВ, Тимковская ЕЕ, и др. Особенности спектра частых мутаций гена *CFTR* в Карачаево-Черкессии. Современные проблемы науки и образования. 2016;2:28.

37. Мажаров ВН, Климов ЛЯ, Енина ЕА, и др. редакторы. Регистр пациентов с муковисцидозом Северо-Кавказского федерального округа Российской Федерации. 2020 год. Ставрополь: Изд-во СтГМУ; 2022.

38. Кондратьева ЕИ, Воронкова АЮ, Каширская НЮ, и др. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы. Пульмонология. 2023;33(2):171-181. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181>

39. Tkemaladze T, Kvaratskhelia E, Ghughunishvili M, et al. Additional evidence on the phenotype produced by combination of *CFTR* 1677delTA alleles and their relevance in causing *CFTR*-related disease. SAGE Open Medical Case Reports. 2023;11:1-4. DOI: <https://doi.org/10.1177/2050313X231177163>

40. Clinical and Functional Translation of *CFTR* [Электронный ресурс] [дата обращения 27.11.2023]. URL: <http://cfr2.org>

41. Кондратьева ЕИ, Шерман ВД, Амелина ЕЛ, и др. Клинико-генетическая характеристика и исходы мекониевого илеуса при муковисцидозе. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016;61(6):77-81. DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-6-77-81>

42. Aziz AD, Siddiqui F, Abbasi Q, et al. Characteristics of electrolyte imbalance and pseudo-bartter syndrome in hospitalized cystic fibrosis children and adolescents. Journal of Cystic Fibrosis. 2022;21(3):514-518. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.09.013>

43. Choi N, Kang HG. Bartter Syndrome: Perspectives of a Pediatric Nephrologist. Electrolyte and Blood Pressure. 2022;20(2):49-56. DOI: <https://doi.org/10.5049/EBP.2022.20.2.49>

44. Mantoo MR, Kabra M, Kabra SK. Cystic Fibrosis Presenting as Pseudo-Bartter Syndrome: An Important Diagnosis that is Missed! Indian Journal of Pediatrics. 2020;87(9):726-732. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03342-8>

45. Kessler WR, Andersen DH. Heat prostration in fibrocystic disease of the pancreas and other conditions. Pediatrics. 1951;8(5):648-656. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.8.5.648>

46. Sepe A, Romano C, Landi I, et al. Pseudo-Bartter syndrome in infant with cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis: A case report. Clinical Case Reports. 2023;11(11):e8046. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccr3.8046>

47. Sirhan AM, Kalinin M, Cohen L, et al. Uncommon Presentation of Cystic Fibrosis: A Case Report and Literature Review. Cureus. 2023;15(9):e45186. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.45186>

48. Петрова НВ, Каширская НЮ, Кондратьева ЕИ, и др. Особенности спектра и частот мутаций гена *CFTR* в популяциях юга России и Северного Кавказа. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020;15(2):174-178. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15042>

## References

1. Dickinson KM, Collaco JM. Cystic Fibrosis. Pediatrics in Review. 2021;42(2):55-67. DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.2019-0212>

2. Elborn JS. Cystic fibrosis. The Lancet. 2016;388(10059):2519-2531. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6)

3. Kashirskaya NU, Kapranov NI, Kondratieva EI, editors. Cystic fibrosis. 2nd

edition, revised and enlarged. Moscow: ID "MEDPRAKTIKA-M"; 2021. Russian.

4. National Center for biotechnology information [Электронный ресурс] [дата обращения 27.11.2023]. URL: <https://ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=CFTR>

5. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(8):e37-e38. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30188-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30188-6)

6. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(8):662-674. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00023-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00023-0)

7. Castellani C, Cuppens H, Macek M, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2008;7(3):179-196. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.03.009>

8. Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nature Genetics*. 2013;45(10):1160-1167. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.2745>

9. Gorinova UV, Savostyanov KV, Pushkov AA, et al. Genotype-phenotypic correlations of the course of cystic fibrosis in Russian children. The first description of eleven new mutations. *Issues of modern pediatrics*. 2018;17(1):61-69. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1856>

10. Baranov AA, Kapranov NI, Kashirskaya NYu, et al. Diagnostic problems of mucoviscidosis and ways of solution in Russia. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(6):16-23. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v11i6.1211>

11. Bonyadi M, Omrani O, Rafeey M, et al. Spectrum of CFTR gene mutations in Iranian Azeri Turkish patients with cystic fibrosis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2011;15(1-2):89-92. DOI: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2010.0091>

12. Lopes-Pacheco M, Boinot C, Sabirzhanova I, et al. Combination of Correctors Rescues CFTR Transmembrane-Domain Mutants by Mitigating their Interactions with Proteostasis. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017;41(6):2194-2210. DOI: <https://doi.org/10.1159/000475578>

13. Ivanov M, Matsvay A, Glazova O, et al. Targeted sequencing reveals complex, phenotype-correlated genotypes in cystic fibrosis. *BMC Medical Genomics*. 2018;11:13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-018-0328-z>

14. Petrova NV, Kashirskaya NY, Saydaeva DK, et al. Spectrum of CFTR mutations in Chechen cystic fibrosis patients: high frequency of c.1545\_1546delTA (p.Tyr515X; 1677delTA) and c.274G>A (p.Glu92Lys, E92K) mutations in North Caucasus. *BMC Medical Genetics*. 2019;20(1):44. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0785-z>

15. Cui G, Rahman KS, Infield DT, et al. Three charged amino acids in extracellular loop 1 are involved in maintaining the outer pore architecture of CFTR. *Journal of General Physiology*. 2014;144(2):159-179. DOI: <https://doi.org/10.1085/jgp.201311122>

16. Peabody Lever JE, Mutyam V, Hathorne HY, et al. Ataluren/ivacaftor combination therapy: Two N-of-1 trials in cystic fibrosis patients with nonsense mutations. *Pediatric Pulmonology*. 2020;55(7):1838-1842. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.24764>

17. Petrova NV, Kashirskaya NY, Vasilyeva TA, et al. Analysis of CFTR Mutation Spectrum in Ethnic Russian Cystic Fibrosis Patients. *Genes*. 2020;11(5):554. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes11050554>

18. Lundman E, Gaup HJ, Bakkeheim E, et al. Implementation of newborn screening for cystic fibrosis in Norway. Results from the first three years. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016;15(3):318-324. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.12.017>

19. Sánchez K, de Mendonca E, Matute X, et al. Analysis of the CFTR gene in Venezuelan cystic fibrosis patients, identification of six novel cystic fibrosis-causing genetic variants. *Application of Clinical Genetics*. 2016;9:33-38. DOI: <https://doi.org/10.2147/TACG.S78241>

20. Terlizzi V, Amato F, Castellani C, et al. Ex vivo model predicted in vivo efficacy of CFTR modulator therapy in a child with rare genotype. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2021;9(4):e1656. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1656>

21. Martins RDS, Campos Junior M, Dos Santos Moreira A, et al. Identification of a novel large deletion and other copy number variations in the CFTR gene in patients with Cystic Fibrosis from a multiethnic population. *Molecular genetics*

- & genomic medicine. 2019;7(7):e00645. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.645>
22. Lucarelli M, Bruno SM, Pierandrei S, et al. A Genotypic-Oriented View of CFTR Genetics Highlights Specific Mutational Patterns Underlying Clinical Macrocategories of Cystic Fibrosis. *Molecular Medicine*. 2015;21(1):257-275. DOI: <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00229>
23. Claustres M, Thèze C, des Georges M, et al. CFTR-France, a national relational patient database for sharing genetic and phenotypic data associated with rare CFTR variants. *Human Mutation*. 2017;38(10):1297-1315. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.23276>
24. Hirtz S, Gonska T, Seydewitz HH, et al. CFTR Cl<sup>-</sup> channel function in native human colon correlates with the genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Gastroenterology*. 2004;127(4):1085-1095. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.07.006>
25. Lakeman P, Gille JJ, Dankert-Roelse JE, et al. CFTR mutations in Turkish and North African cystic fibrosis patients in Europe: implications for screening. *Genetic Testing*. 2008;12(1):25-35. DOI: <https://doi.org/10.1089/gte.2007.0046>
26. Joynt AT, Evans TA, Pellicore MJ, et al. Evaluation of both exonic and intronic variants for effects on RNA splicing allows for accurate assessment of the effectiveness of precision therapies. *PLoS Genetics*. 2020;16(10):e1009100. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009100>
27. Tian X, Liu Y, Yang J, et al. p.G970D is the most frequent CFTR mutation in Chinese patients with cystic fibrosis. *Human Genome Variation*. 2016;3(3):15063. DOI: <https://doi.org/10.1038/hgv.2015.63>
28. Petrova NV, Marakhonov AV, Vasilyeva TA, et al. Comprehensive genotyping reveals novel CFTR variants in cystic fibrosis patients from the Russian Federation. *Clinical Genetics*. 2019;95(3):444-447. DOI: <https://doi.org/10.1111/cge.13477>
29. Krasovsky SA, Sterinova MA, Voronkova AY, et al. editors. Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2021. Moscow: ID "MEDPRAKTIKA-M"; 2023. Russian.
30. Kondratieva EI, Krasovsky SA, Voronkova AY, et al. editors. Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2015. Moscow: ID "MEDPRAKTIKA-M"; 2016. Russian.
31. Krasovsky SA, Chernyak AV, Voronkova AY, et al. editors. Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2016. Moscow: ID "MEDPRAKTIKA-M"; 2018. Russian.
32. Voronkova AY, Amelina EL, Kashirskaya NU, et al. editors. Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2017. Moscow: ID "MEDPRAKTIKA-M"; 2019. Russian.
33. Amelina EL, Kashirskaya NU, Kondratieva YI, et al. editors. Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2018. Moscow: ID "MEDPRAKTIKA-M"; 2020. Russian.
34. Kashirskaya NU, Kondratieva YI, Krasovsky SA, et al. editors. Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2019. Moscow: ID "MEDPRAKTIKA-M"; 2021. Russian.
35. Kondratieva EI, Krasovsky SA, Starinova MA, et al. editors. Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2020. Moscow: ID "MEDPRAKTIKA-M"; 2022. Russian.
36. Makaov AKh, Petrova NV, Timkovskaya EE, et al. Characteristics the spectrum of CFTR mutations in Karachay-Cherkessia. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;2:28. Russian.
37. Mazharov VN, Klimov LYa, Enina EA, et al. editors. Register of patients with cystic fibrosis of the North Caucasus Federal District of the Russian Federation. 2020. Stavropol: Izd-vo StGMU; 2022. Russian.
38. Kondratyeva EI, Voronkova AY, Kashirskaya NYu, et al. Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives. *Pulmonologiya*. 2023;33(2):171-181. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181>
39. Tkemaladze T, Kvaratskhelia E, Ghughunishvili M, et al. Additional evidence on the phenotype produced by combination of CFTR 1677delTA alleles and their relevance in causing CFTR-related disease. *SAGE Open Medical Case Reports*. 2023;11:1-4. DOI: <https://doi.org/10.1177/2050313X231177163>
40. Clinical and Functional Translation of CFTR [Internet] [cited 2023 Nov 27]. Available from: <http://cftr2.org>

41. Kondratyeva EI, Sherman VD, Amelina EL, et al. The clinical and genetic characteristics and outcomes of meconium ileus in cystic fibrosis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(6):77-81. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-6-77-81>

42. Aziz AD, Siddiqui F, Abbasi Q, et al. Characteristics of electrolyte imbalance and pseudo-bartter syndrome in hospitalized cystic fibrosis children and adolescents. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(3):514-518. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.09.013>

43. Choi N, Kang HG. Bartter Syndrome: Perspectives of a Pediatric Nephrologist. *Electrolyte and Blood Pressure*. 2022;20(2):49-56. DOI: <https://doi.org/10.5049/EBP.2022.20.2.49>

44. Mantoo MR, Kabra M, Kabra SK. Cystic Fibrosis Presenting as Pseudo-Bartter Syndrome: An Important Diagnosis that is Missed! *Indian Journal of Pediatrics*. 2020;87(9):726-732. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03342-8>

45. Kessler WR, Andersen DH. Heat prostration in fibrocystic disease of the pancreas and other conditions. *Pediatrics*. 1951;8(5):648-656. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.8.5.648>

46. Sepe A, Romano C, Landi I, et al. Pseudo-Bartter syndrome in infant with cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis: A case report. *Clinical Case Reports*. 2023;11(11):e8046. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccr3.8046>

47. Sirhan AM, Kalinin M, Cohen L, et al. Uncommon Presentation of Cystic Fibrosis: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2023;15(9):e45186. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.45186>

48. Petrova NV, Kashirskaya NYu, Kondratyeva EI, et al. The features of spectrum and frequency of *CFTR* gene mutations in populations of southern Russia and Northern Caucasus. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):174-178. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15042>

Статья поступила в редакцию 19 декабря 2023 г.

Поступила после доработки 16 марта 2024 г.

Принята к печати 9 апреля 2024 г.

Received 19 December 2023

Revised 16 March 2024

Accepted 9 April 2024

### Информация об авторах

**Максим Викторович Симонов**, младший научный сотрудник, аспирант по научной специальности 3.1.21 – Педиатрия, 1.5.7 – Генетика ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: [drsimonov@vk.com](mailto:drsimonov@vk.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9004-3618>.

**Юлия Викторовна Горинова**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-пульмонолог пульмонологического отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: [ygorinova@yandex.ru](mailto:ygorinova@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3881-3483>.

**Ольга Игоревна Симонова**, доктор медицинских наук, заведующий пульмонологическим отделением ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии, Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: [oisionova@mail.ru](mailto:oisionova@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2367-9920>.

**Александр Алексеевич Пушков**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской геномики ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: [pushkovgenetika@gmail.com](mailto:pushkovgenetika@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>.

**Илья Сергеевич Жанин**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории медицинской геномики ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: [ilya\\_zhanin@outlook.com](mailto:ilya_zhanin@outlook.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1423-0379>.

**Алина Юрьевна Алексеева**, младший научный сотрудник лаборатории медицинской геномики ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: [alinalaboratoria@gmail.com](mailto:alinalaboratoria@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-6120>.



**Дмитрий Сергеевич Демьянов**, врач-лабораторный генетик лаборатории медицинской геномики ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: ilya\_zhanin@outlook.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4622-3010>.

**Алий Юрьевич Асанов**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры медицинской генетики ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: aliy@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0241-8999>.

**Кирилл Викторович Савостьянов**, доктор биологических наук, начальник Медико-генетического центра, заведующий лабораторией Медицинской геномики, профессор кафедры педиатрии и общественного здоровья ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: 7443333@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>.

#### Information about the authors

**Maxim V. Simonov**, Junior Researcher, Post-graduate Student in Scientific Specialty 3.1.21 – Pediatrics, 1.5.7 – Genetics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia, E-mail: drsimonov@vk.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9004-3618>.

**Yulia V. Gorinova**, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Pulmonologist at the Department of Pulmonology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia, E-mail: ygorinova@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3881-3483>.

**Olga I. Simonova**, Doct. Sci. (Medicine), Head of the Department of Pulmonology, National Medical Research Center for Children's Health; Professor at the Department of Pediatrics and Pediatric

Rheumatology, N.F. Filatov Clinical Institute of Child Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, E-mail: oisimonova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2367-9920>.

**Alexander A. Pushkov**, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher at the Laboratory of Medical Genomics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia, E-mail: pushkovgenetika@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>.

**Ilya S. Zhanin**, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher at the Laboratory of Medical Genomics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia, E-mail: ilya\_zhanin@outlook.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1423-0379>.

**Alina Y. Alekseeva**, Junior Researcher at the Laboratory of Medical Genomics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia, E-mail: alinalaboratoria@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-6120>.

**Dmitry S. Demyanov**, Laboratory Geneticist at the Laboratory of Medical Genomics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia, E-mail: ilya\_zhanin@outlook.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4622-3010>.

**Aliy Y. Asanov**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Professor at the Department of Medical Genetics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, E-mail: aliy@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0241-8999>.

**Kirill V. Savostyanov**, Doct. Sci. (Biology), Head of the Medical Genetics Center, Head of the Laboratory of Medical Genomics, Professor at the Department of Pediatrics and Public Health, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia, E-mail: 7443333@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>.