



DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-4

УДК 616-07:616-079.3

Клинико-генетическая характеристика муковисцидоза в Республике Башкортостан

Г.Р. Аюпова¹ , Р.И. Хусаинова^{1,2} 

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет», ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, пр-т. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Российская Федерация
Автор для переписки: Г.Р. Аюпова (guzel8319@gmail.com)

Резюме

Актуальность: По оценкам Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире рождается 40-50 тысяч детей с муковисцидозом (МВ) – моногенным заболеванием с генетической гетерогенностью и клинической вариабельностью, обусловленными региональными и этническими различиями генофонда популяций. Мониторинг особенностей течения заболевания и молекулярного патогенеза у пациентов из различных регионов многонациональной России необходим для оптимизации алгоритмов медико-генетического консультирования и улучшения качества жизни пациентов. **Цель исследования:** Обобщение и систематизация результатов динамических клинических наблюдений, лабораторных и молекулярно-генетических исследований пациентов с муковисцидозом из Республики Башкортостан (РБ) для осуществления мониторинга эффективности работы с пациентами согласно реестру пациентов МВ Республики Башкортостан, совершенствования медико-генетической помощи отягощенным семьям. **Материалы и методы:** В группу исследования вошли больные муковисцидозом, члены их семей и пациенты из группы риска по муковисцидозу, проживающие в Республике Башкортостан – 400 человек. Применялись клинико-лабораторные, молекулярно-генетические и статистические методы исследования, биоинформатическая обработка результатов NGS секвенирования. **Результаты:** За период с 2019 г. по 2022 г. число пациентов в РБ возросло с 80 до 94 человек, частота заболевания составила 1,9 и 2,297 на 100 тыс. населения, соответственно. Диагноз подтвержден в ходе ДНК-диагностики 94 пациентам с муковисцидозом в Республике Башкортостан. Определены региональные особенности генетической архитектуры МВ, это 12 патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в гене *CFTR*: Phe508del, E92K, CFTRdele2,3, 3849+10kbC>T, L138ins, G509D, 394delTT, N1303K, W1282X, Y84X, 2143delT, 1525-1G>A составляют 94,9%, частота комплексного аллеля – с.1399C>T (p.Leu467Phe, L467F) – 16,6 %. Пациентам назначена таргетная терапия. **Заключение:** Исследование позволило выявить региональные особенности клинико-генетических аспектов МВ для применения дифференциального и персонализированного подхода в оказании медицинской помощи и планировании мероприятий по улучшению качества жизни больных МВ в регионе. **Ключевые слова:** муковисцидоз; ген *CFTR*; регистр; Республика Башкортостан

Для цитирования: Аюпова ГР, Хусайнова РИ. Клинико-генетическая характеристика муковисцидоза в Республике Башкортостан. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(4):474-485. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-4

Clinical and genetic characteristics of cystic fibrosis in the Republic of Bashkortostan

Guzel R. Ayupova¹ , Rita I. Khusainova^{1,2} 

¹ Bashkir State Medical University,
3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia

² Ufa Scientific Center, RAS,
71 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

Corresponding author: Guzel R. Ayupova (guzel8319@gmail.com)

Abstract

Background: According to estimates of the World Health Organization, 40-50 thousand children worldwide are born each year with cystic fibrosis (CF), a monogenic disease with genetic heterogeneity and clinical variability due to regional and ethnic differences in the gene pool of populations. Monitoring of disease course and molecular pathogenesis in patients from different regions of multinational Russia is necessary to optimize algorithms of medical genetic counseling and improve the quality of life of patients. **The aim of the study:** Generalization and systematization of the results of dynamic clinical observations, laboratory and molecular genetic studies of patients with cystic fibrosis from the Republic of Bashkortostan (RB) to monitor the effectiveness of work with patients according to the registry of CF patients of the Republic of Bashkortostan, improvement of medical and genetic care for burdened families. **Materials and methods:** The study group included cystic fibrosis patients, their family members, and patients from the cystic fibrosis risk group living in the Republic of Bashkortostan – 400 people. Clinical-laboratory, molecular-genetic and statistical research methods, bioinformatic processing of NGS sequencing results were used. **Results:** During the period from 2019 to 2022 the number of patients in RB increased from 80 to 94, the incidence was 1.9 and 2.297 per 100 thousand population, respectively. The diagnosis was confirmed in the course of DNA diagnosis of 94 patients with cystic fibrosis in the Republic of Bashkortostan. Regional peculiarities of CF genetic architecture were determined: these are 12 pathogenic nucleotide sequence variants in *CFTR* gene: Phe508del, E92K, CFTRdele2,3, 3849+10kbC>T, L138ins, G509D, 394delTT, N1303K, W1282X, Y84X, 2143delT, 1525-1G>A are 94.9%, the frequency of the complex allele – c.1399C>T (p.Leu467Phe, L467F) – 16.6%. Patients were prescribed targeted therapy. **Conclusion:** The study allowed us to identify regional peculiarities of clinical and genetic aspects of CF in order to apply a differential and personalized approach in the provision of medical care and planning of measures to improve the quality of life of CF patients in the region.

Keywords: cystic fibrosis; gene *CFTR*; register; Republic of Bashkortostan

For citation: Ayupova GR, Khusainova RI. Clinical and genetic characteristics of cystic fibrosis in the Republic of Bashkortostan. Research Results in Biomedicine. 2023;9(4):474-485. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-4

Введение. Муковисцидоз (МВ), кистозный фиброз (Cystic fibrosis, ОММ 219700, МКБ-10 E 84) – одно из самых частых

по распространенности наследственное заболевание, встречается во всем мире, но существуют выраженные популяционные различия по его частоте: у азиатов она составляет 1

: 100 000–350 000, у европейцев - 1 : 2500–4500 [1, 2]. Заболевание обусловлено патогенными вариантами нуклеотидной последовательности в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (*MBTP*; Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator – *CFTR*), расположенном на 7 хромосоме (7q31.2), наследуется по аутосомно-рецессивному типу [3].

Установлено, что белок *CFTR* человека представляет собой многодоменный интегральный мембранный белок из 1480 остатков, который регулирует поток ионов хлора через клеточную мембрану. Он является членом надсемейства белков-транспортеров АТФ-связывающей кассеты (ABC) и состоит из двух трансмембранных доменов (MSD), двух нуклеотидсвязывающих доменов (NBD) и регуляторной области (R). Уникальный регуляторный домен (regulatory domain, RD) контролирует активность канала. Трансмембранные сегменты соединены между собой четырьмя внутриклеточными петлями (intracellular loops (ICL)), расположенными на поверхности клетки, и шестью внеклеточными петлями (extracellular loops (ECL)), находящимися снаружи клетки, именно в апикальной мембране *CFTR* выполняет свою функцию [4]. К настоящему времени выявлено 7 классов мутаций, приводящих к дисфункции хлоридно-анионного канала. Мутации связаны с нарушением синтеза м-РНК для *CFTR*, формирования его вторичной и третичной структур и работы регуляторных доменов [5, 6]. Генетические варианты в гене *CFTR* запускают патологический процесс в организме больного муковисцидозом с развитием тяжелых жизнеугрожающих состояний.

В настоящее время в мире зарегистрировано около 100 тыс. людей, страдающих МВ. Частота заболевания среди европейцев составляет от 1 на 600 до 1 на 17000 новорожденных [7, 8]. В Российской Федерации и в Республике Башкортостан этот показатель составляет примерно 1 на 9000 новорожденных [9, 10]. Однако существует различия по распространенности МВ в разных регионах РФ, наибольшее количество больных в г. Москве – 447, наименьшее в Магаданской области – 1 человек [11].

Совершенствование методов ранней ДНК диагностики и использование эффективного таргетного лечения привело к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни больных. Несмотря на впечатляющие успехи в диагностике и лечении МВ в РФ и РФ, необходим постоянный мониторинг динамики современных тенденций в медицинской науке для своевременного их внедрения в практическое здравоохранение.

Цель исследования. Обобщение и систематизация результатов динамических клинических наблюдений, лабораторных и молекулярно-генетических исследований пациентов с муковисцидозом из Республики Башкортостан (РБ) для осуществления мониторинга эффективности работы с пациентами согласно реестру пациентов МВ Республики Башкортостан, совершенствования медико-генетической помощиотягощенным семьям.

Материалы и методы исследования. Нами проведен проспективный анализ клинико-лабораторных параметров 400 пациентов, которые наблюдались с диагнозом муковисцидоз, пациентов из группы риска с неустановленным диагнозом муковисцидоз, также членов их семей. Диагноз муковисцидоз подтвержден на основании клинической картины, данных положительной потовой пробы и/или генетического исследования [6]. В 2022 г. на диспансерном наблюдении находились 94 пациента (n=94): 22 – взрослый, 72 – ребенка. Данные пациентов вошли в регистр МВ РБ, их параметры были проанализированы в ходе мониторинга с данными Национального регистра МВ РФ за 2020г. Формат параметров соответствовал Европейскому регистру больных МВ [12].

Оценка состояния здоровья пациентов проведена по следующим критериям: возраст установления диагноза, уровень хлоридов в поте при проведении потового теста, результаты микробиологических исследований, функция внешнего дыхания по данным спирометрии, наличие осложнений течения МВ.

Состояние и функцию легких определяли по показателю форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1). Исследования проводили в соответствии с критериями ERS/ATS (American Thoracic

Society и European Respiratory Society по спирографии) в группе детей, способных сделать дыхательный маневр при проведении спирографии. Микробиологические исследования флоры дыхательных путей проводились в центральных бактериологических лабораториях. Хронический высеив диагностировали согласно рекомендациям [13, 14]. Потовые пробы проводились на приборе для сбора и анализа проводимости пота «Nanoduct» - классический метод индукции пота посредством ионофореза пилокарпина, который сопровождается анализом концентрации электролитов с помощью сенсора проводимости. Молекулярно-генетические исследования проведены у 400 пациентов, подтвержден диагноз муковисцидоз у 94 пациентов и выявлено 150 пациентов с гетерозиготным носительством патогенных вариантов в гене *CFTR*. Исследование проведено с использованием мультиплексной лигазно-зависимой амплификации зондов (SALSA MLPA Probeset P091 *CFTR*, MRC Holland), таргетного секвенирования следующего поколения (NGS) гена *CFTR* (Набор ParseqLab, Россия) на платформе Illumina (MiSeq, США), с валидацией полученных результатов секвенированием по Сэнгеру.

Оценку функциональной значимости изменений нуклеотидной последовательности генов проводили, используя различные базы данных и предсказательные программы (SIFT, Polyphen2, MutPred, VarSome, EIGEN, FATHMM, PROVEAN, LRT и т.д.). Для анализа результатов NGS секвенирования использовалось программное обеспечение «VariFind». Объем проводимой терапии пациентам из РБ ценен согласно параметрам, предоставленным в Национальном регистре больных МВ РФ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft). Для описания выборки использовались меры: критерий среднего арифметического (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me) применялась

для результатов, не имеющих нормального распределения. Уровень значимости считался статистически значимыми при $p < 0,05$.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики: исследование одобрено на Ученом совете Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет». Все пациенты и здоровые доноры подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта».

Результаты и их обсуждение. В Республике Башкортостан к 2022 г. состоит на учете с МВ 94 человека. При оценке демографических особенностей МВ в РБ отмечается рост заболеваемости МВ, это связано с доступностью диагностических мероприятий, в том числе применением ДНК диагностики. За период с 2019 г. по 2022 г. количество пациентов в РБ увеличилось с 80 до 94 человек, частота заболевания составила 1,9 и 2,297 на 100 тыс. населения, соответственно (Табл. 1). У 6 пациентов выявлено заболевание в результате неонатального скрининга, 250 пациентам проведено дообследование, подтверждающая ДНК диагностика, в результате 8 пациентам установлены мутации в гене *CFTR* (ранее наблюдались с неподтвержденным диагнозом). Одному пациенту, который наблюдался с диагнозом муковисцидоз, после обследования (определение хлоридов в поте, ДНК-диагностики, в том числе у членов семьи проба), определено гетерозиготное носительство патогенных вариантов в гене *CFTR*, таким образом диагноз снят. Выявлено 150 человек с гетерозиготным носительством патогенных вариантов в гене *CFTR* в отягощенных семьях.

Таблица 1

Заболеваемость муковисцидозом в РБ и в РФ

Table 1

The incidence of cystic fibrosis in the Republic of Bashkortostan and in the Russian Federation

№ п/п	Название	Численность, п	Число больных, п	взрослые		Частота 1/100 тыс.
				п	%	
1.	Республика Башкортостан, 2022	4 091 423	94	21	22,3	2,297
2.	Российская Федерация (Параметры регистра МВ РФ, 2020)	146 630 227	3722	987	26,5	2,538

При анализе клинических данных учитывается своевременность диагностики заболевания, как фактора, влияющего на продолжительность жизни пациентов (Табл. 2). Из таблицы 2 видно, что средний возраст пациентов в Республике Башкортостан в 2022 году составил $13,9 \pm 9,6$ года, что сопоставимо с параметрами по РФ – $13,7 \pm 9,7$ года. Доля пациентов в возрасте \geq

18 лет по данным регистра по РФ (26,5%) в Республике Башкортостан (23,4%). Самому взрослому пациенту в РБ 42 года (самому старшему пациенту в РФ – 63,1 лет). Средний возраст постановки диагноза в РБ и РФ – $3,3 \pm 4,1$ и $3,6 \pm 6,1$ года, соответственно. В РБ в 2022 г. среди пациентов преобладают пациенты женского пола 57,4%, тогда как в РФ в целом преобладают мужчины 52,0%.

Таблица 2

Сравнительный анализ демографических и диагностических показателей у пациентов с муковисцидозом в РБ и в РФ в 2022 г.

Table 2

Comparative analysis of demographic and diagnostic indicators in patients with cystic fibrosis in the Republic of Bashkortostan and in the Russian Federation, 2022

№ п/п	Показатель	РБ	РФ	p
1.	Общее число, абс., М/Ж	94 40/54	3722 1935/1787	>0,05
2.	Живые, п Летальный исход, п	94 1	3722 32	0,05
3.	Возраст, годы			
3.1.	M ± SD Me (IQR)	$13,9 \pm 9,6$ 12,4 (13,4)	$13,7 \pm 9,7$ 11,4 (12,4)	>0,05
3.2.	Доля пациентов в возрасте \geq 18 лет, %	23,4	26,5	<0,005
4.	Возраст установления диагноза, год			
4.1.	M±SD Me (IQR)	$3,3 \pm 4,1$ 0,8 (3,8)	$3,6 \pm 6,1$ 0,4 (2,8)	>0,05
5.	Мекониевый илеус			
5.1.	всего, n(%)*	0,94	8,9	
5.2.	Оперирован, n(%)*	0,94	14,9	
5.3.	Не оперирован, n(%)*	0	1,0	
6.	Неонатальный скрининг			
6.1.	Охват в 2020, n(%)	99,8	80,2	0,959

Примечание: p – критерий – уровень значимости; *p – не рассчитывался в связи с малочисленностью группы.
Note: p – criterion – level of significance; *p – not calculated due to the small size of the group.

Для оценки тяжести течения заболе-

вания МВ в РБ проведен мониторинг данных инфекционного бронхолегочного воспаления у пациентов из РБ (Табл. 3). Определен микробиологический статус, кото-

рый у пациентов из РБ соответствует общероссийскому, хотя частота встречаемости хронического инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* выше и составила – 42,4%, в РФ этот показатель – 34.1%.

Таблица 3

Сравнительный анализ спектра возбудителей у больных муковисцидозом в РБ и РФ в 2022 г., %

Table 3

Comparative analysis of the spectrum of pathogens in cystic fibrosis patients in the Republic of Bashkortostan and in the Russian Federation, 2022, %

№ п/п	Возбудитель инфекции	Встречаемость, %	
		РБ	РФ
1.	<i>Staphylococcus aureus</i> , монокультура,	48,8	63,1
2.	MRSA, n (%)	1,0	3,1
3.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , хр. инфицирование, монокультура	42,4	34,1
4.	Интермиттирующий высев	12,5	16,9
5.	<i>Burkholderia cerasia</i> complex	4,1	5,1
6.	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3,3	5,3
7.	<i>Achromobacter</i> spp.	7,5	7,6
8.	Неферментирующие бактерии	12,8	11,3
9.	Нетуберкулезные микобактерии	0,3	1,7

К одним из основных параметров состояния здоровья пациентов с МВ относится респираторная функция по данным спирометрии, в таблице 4 представлены средние показатели (M±SD) функции внешнего дыхания больных старше 5 лет в РБ и РФ. Самый высокий охват данным исследованием в РБ

отмечается среди детей в возрасте с 6 до 18 лет. Средние показатели (M±SD) функции внешнего дыхания у пациентов сопоставимы с показателями по РФ, данное исследование должно быть доступно всем пациентам с муковисцидозом для контроля эффективности проводимой терапии.

Таблица 4

Функция внешнего дыхания у больных муковисцидозом по данным спирометрии у пациентов в РБ и РФ в 2022

Table 4

External respiration function in cystic fibrosis patients according to spirometry in patients in the Republic of Bashkortostan and in the Russian Federation, 2022

№ п/п	Возраст пациентов	Параметры	РБ	РФ
1.	Дети до 18 лет	абс.	65 из 73	2735 из 3722
		ОФВ1, %	87,1±22,8	86,1±22,6
		ФЖЕЛ, %	88,3±20,8	88,8±20,7
2.	Взрослые	абс.	6 из 21	987 из 3722
		ОФВ1, %	70,3±22,6	61,0±22,6
		ФЖЕЛ, %	87,1±20,7	88,8±20,7

При проведении неонатального скрининга (ранней диагностики) за период с 2006 г. по 2022 г. 48 (88,9%) больным диагностирован МВ, тогда, как всего за этот период диагноз муковисцидоз установлен

54 пациентам. Таким образом, неонатальный скрининг не позволяет выявить всех пациентов на раннем этапе диагностики, поэтому необходимо сохранение насторо-

женности, так как возможна и поздняя манифестация заболевания. Охват неонатальным скринингом в РБ в 2020 г. составил 99,6%, в ходе которого диагноз муковисцидоз установлен: в 2019 г. – 2, 2020 г. – 2,

2021 г. – 1, 2022 г. – 1 пациенту.

Охват генетическим обследованием пациентов с МВ в РБ в 2019-2022 гг. составил 100%, что гораздо выше по сравнению с показателем охвата по РФ – 93% (Табл. 5).

Таблица 5

Характеристика эффективности ДНК-диагностики и частота мажорной мутации в гене *CFTR* в РБ и в РФ в 2022 г.

Table 5

Characterization of the efficiency of DNA diagnosis and the frequency of major mutations in the *CFTR* gene in the Republic of Bashkortostan and in the Russian Federation, 2022

№ п/п	Варианты в гене <i>CFTR</i>	РБ, %	РФ, %
1.	Генетическое исследование (охват)	100	93
2.	Доля выявленных вариантов гена <i>CFTR</i>		
	Две мутации	94,7	83,3
	Одна мутация	2,2	13,3
	Обе мутации не выявлены	3,2	3,5
Мажорная мутация	F508del/ F508del	20,2	30,0
	F508del/ неF508del	57,3	45,2
	неF508del/ неF508del	22,4	24,8
	F508del, аллельная частота	43,9	52,6
Течение заболевания	Мягкий генотип	12,4	23,2
	Тяжелый генотип	87,6	76,8
	Генотип не определен	5,3	16,7

Проведена оценка спектра и частоты мутаций в гене *CFTR* с использованием различных технологий в том числе и таргетного NGS секвенирования. Молекулярный дефект заболевания идентифицирован у 94,7% пациентов с муковисцидозом, выявлены 26 мутаций в гене *CFTR*. В результате проведенной ДНК диагностики диагностировали 36 генотипов у 89 пациентов, у 2 пациентов выявлена 1 мутация, у 3 - мутации не обнаружены, хотя имеются высокие показатели хлоридов в поте, пациенты находятся под динамическим клиническим наблюдением.

Чаще всего в РБ встречаются 5 мутаций (варианты нуклеотидной последовательности, варианты): Phe508del, E92K, CFTRdele2,3, 3849+10kbC>T, L138ins, которые в сумме дают 80,8% мутаций. 7 мутаций: G509D, 394delTT, N1303K, W1282X, Y84X, 2143delT, 1525-1G>A составляют – 14,1%. Остальные варианты гена *CFTR* не являются регион специфичными, хотя при наличии клинической картины у пациентов целесообразна ДНК-диагностика на муко-

висцидоз. Региональные особенности вариантов всегда учитываются при проведении ДНК-диагностики муковисцидоза в РБ с целью уменьшения сроков и расходов на диагностику заболевания, так как в ходе исследования нами выявлены существенные отличия частоты мутаций по сравнению с общими данными по РФ [15]. Необходимо стремиться к полному генетическому обследованию больных, включая полногеномное секвенирование, MLPA анализ, проведение теста кишечных потенциалов больным, у которых не выявлены патогенные варианты гена *CFTR* стандартными методами.

При сравнительном анализе частот вариантов гена *CFTR* у пациентов из РБ с выборкой из регистра РФ выявлены достоверные различия. В РФ в пятерку мажорных мутаций вошли: F508del, CFTRdele2,3, E92K, 1677delTA, 3849+10kbC->T. Вариант F508del- главная генетическая причина МВ в РФ и в РБ. Аллельная частота генетического варианта F508del в РБ и РФ – 43,9% и 52,61%, соответственно. Мутация L138ins в РФ составляет 1,53%, в РБ эта мутация

встречается чаще – 5,6%, частота комплексного аллеля F508del/[L467F;F508del] – 16,7 % (в РФ частота – 6,0-8,0%). Это учитывается при проведении ДНК-диагностики муковисцидоза пациентам из РБ в регионе.

Проведено исследование аллельной частоты всех обнаруженных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* и идентификация степени тяжести генотипа (для «тяжелого» присутствие мутации гена *CFTR* I–III класса, «мягкого» – 1 вариант гена *CFTR* IV–VII класса) [16, 17]. «Тяжелые» генотипы преобладают среди пациентов РБ во всех возрастных группах, однако их число снижается с возрастом, как в РФ.

Нами также проведена комплексная оценка проводимого лечения муковисцидоза в Республике Башкортостан (Табл. 6). В целом назначение антибиотикотерапии проводится в соответствии с чувствительностью выделенных микроорганизмов, с учетом ранее проводимого лечения, в том числе

пациентам назначается курсовое применение ингаляционных антибиотиков, согласно национальному консенсусу по диагностике и лечению МВ [18, 19]. Применяется монотерапия азитромицином и комбинации аминогликозидов и цефалоспоринов III-IV поколения [20].

Терапия, включающая дорназу альфа, ферменты, кинезиотерапию, витамины, урсодезоксихолевую кислоту, проводилась всем пациентам в РБ, принципиальных различий между показателями между РФ и РБ не выявлено (Табл. 6). Назначение доз панкреатических ферментов осуществляется с учетом особенностей течения заболевания при «мягком» и «тяжелом» генотипе у пациентов с МВ, проведена коррекция терапии у пациентов с вариантом E92K. В РБ терапия пациентов с муковисцидозом проводится в соответствии с клиническими рекомендациями «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» [20].

Таблица 6

Характеристика получаемой терапии у пациентов в РБ и РФ, n (%)

Table 6

Characteristic of the therapy received by patients in the Republic of Bashkortostan and in the Russian Federation, n (%)

№ п/п	Лекарственный препарат	РБ	РФ
1.	Дорназаальфа	100	95,2
2.	Гипертонический раствор натрия хлорида	75,3	72,7
3.	Антибиотики ингаляционные	40,5	45,7
4.	Антибиотики внутривенные	35,7	32,3
5.	Антибиотики пероральные	60,5	57,4
6.	Бронходилататоры	43,3	45,5
7.	Глюкокортикостероиды ингаляционные	9,3	10,3
8.	Глюкокортикостероиды системные	5,0	3,6
9.	Азитромицин в субингибирующей дозе	30,8	26,5
10.	Урсодезоксихолевая кислота	88,6	88,1
11.	Панкреатические ферменты	95,3	93,3
12.	Жирорастворимые витамины	95,2	91,2
13.	Кинезиотерапия	95,7	81,6
14.	Кислородотерапия	2,3	4,4

Согласно данным Фонда «Круг добра» в 2022 году РБ оказалась в лидерах по РФ по обеспеченности пациентов до 18-летнего возраста таргентной терапией, так как всем пациентам РБ проведено молекулярно-генетическое исследование, что является главным критерием назначения таргентной тера-

пии. 44 ребенка получают современное эффективное лечение. В настоящее время в Республике Башкортостан начали получать таргентную терапию препаратом: МНН «Лумакафтор+ивакафтор» – 11 пациентов гомозигот по Phe508del. Таргентный препарат, незарегистрированный в РФ, предоставляемый

Фондом «Круг добра» МНН «Элексафтор+Тезакафтор+Ивакафтор/Ивакафтор» получают 33 ребенка.

Мы исследовали генотип F508del/[L467F;F508del], который приводит к устойчивости к таргентной терапии VX-809 лумакафтор и VX-770 ивакафтор [21, 22]. Таким образом, у 13 детей, обнаружены 2 пациента с комплексным аллелем. Всего в РБ 18 пациентов гомозиготных по F508del в гене *CFTR*, у троих больных выявлен генотип F508del/[L467F;F508del] – частота составила – 16,7 %.

По мере взросления у пациентов нарастает количество осложнений, что утяжеляет состояние здоровья больных, поэтому применение единых клинических рекомендаций позволит сформировать раннюю тактику диагностики, терапии, мониторинга состояния здоровья пациентов с МВ в РБ и в РФ и реализует персонализированный подход для лечения детей и взрослых с МВ с использованием современной фармакогенетической терапии. Высокая эффективность применения таргентной терапии подтверждена клиническим опытом специалистов разных стран, в которых она широко используется на протяжении 10 лет [23, 24].

Таким образом, оказание медицинской помощи пациентам с МВ необходимо проводить с учетом региональных особенностей течения заболевания, спектра и частот мутаций в гене *CFTR* [25, 26, 27], что позволит улучшить качество и продолжительность жизни пациентов.

Заключение. Проведена клинико-генетическая характеристика муковисцидоза в Республике Башкортостан и выявлены некоторые региональные особенности. В Республике Башкортостан показатели среднего возраста пациентов, возраст установления диагноза сопоставимы с аналогичными показателями по РФ. При оценке функций внешнего дыхания у пациентов с МВ отмечен высокий уровень ОФВ1, благодаря ранней диагностике, назначению дорназы-альфа, бронходилататоров, кинезиотерапии, антибиотиков. Высокий процент случаев установления диагноза при проведении неонатального скрининга достигается его высоким охватом

и эффективной организацией. Охват генетическим исследованием в Республике Башкортостан выше по сравнению с этим показателем по РФ, 100 % и 93 % соответственно. Определены региональные особенности спектра и частот мутаций – это 12 вариантов нуклеотидной последовательности в гене *CFTR*: Phe508del, E92K, CFTRdele2,3, 3849+10kbC>T, L138ins, G509D, 394delTT, N1303K, W1282X, Y84X, 2143delT, 1525-1G>A составляют 94,9%, идентифицирована частота комплексного аллеля – с.1399C>T (p.Leu467Phe, L467F) – 16,6 %. По результатам молекулярно-генетической диагностики МВ в РБ, пациентам назначена таргентная терапия.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Zvereff VV, Faruki H, Edwards M, et al. Cystic fibrosis carrier screening in a North American population. *Genetics in Medicine*. 2014;16(7):539-546. DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2013.188>
2. Красовский СА, Адян ТА, Амеина ЕЛ, и др. Муковисцидоз: некоторые вопросы эпидемиологии и генетики. *Практическая пульмонология*. 2019;9:45-50.
3. Hamosh A, Scott AF, Amberger J, et al. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). *Human Mutation*. 2000;15(1):57-61. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(200001\)15:1<57::AID-HUMU12>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(200001)15:1<57::AID-HUMU12>3.0.CO;2-G)
4. Loo TW, Clarke DM. Corrector VX-809 promotes interactions between cytoplasmic loop one and the first nucleotide-binding domain of CFTR. *Biochemical Pharmacology*. 2017;136:24-31. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.03.020>

5. Callebaut I, Chong PA, Forman-Kay JD. CFTR structure. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018;17(2):S5-S8. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.08.008>

6. Каширская НЮ, Капранов НИ, Кондратьева ЕИ, редакторы. Муковисцидоз. Издание 2-е., переработанное и дополненное. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2021.

7. Kelly J. Environmental scan of cystic fibrosis research worldwide. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2017;16(3):367-370. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.11.002>

8. Кондратьева ЕИ, Каширская НЮ, Капранов НИ, редакторы. Национальный консенсус (2-е издание) «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» 2018. М.: ООО «Компания БОРГЕС»; 2018.

9. Keogh RH, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, et al. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018;17(2):218-227. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.11.019>

10. Шерман ВД, Кондратьева ЕИ, Воронкова АЮ, и др. Влияние неонатального скрининга на течение муковисцидоза на примере групп пациентов Московского региона. *Медицинский совет*. 2017;18:124-128. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-124-128>

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

12. Cystic Fibrosis Worldwide [Электронный ресурс] [дата обращения 12.06.2019]. URL: <https://www.cfww.org/>

13. Lee TWR, Brownlee KG, Conway SP, et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2003;2(1):29-34. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(02\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(02)00141-8)

14. Zemanick ET, Sagel SD, Harris JK. The airway microbiome in cystic fibrosis and implication for treatment. *Current Opinion in Pediatrics*. 2011;23(3):319-324. DOI: <https://doi.org/10.1097/mop.0b013e32834604f2>

15. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018;17(2):153-178.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>

16. Olivier M, Kavvalou A, Welsner M, et al. Real-life impact of highly effective CFTR modulator therapy in children with cystic fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14:1176815. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1176815>

17. Красовский СА, Каширская НЮ, Черняк АВ, и др. Генетическая характеристика больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014). *Пульмонология*. 2016;26(2):133-151. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-2-133-151>

18. Nichols DP, Singh PK, Baines A, et al. Testing the effects of combining azithromycin with inhaled tobramycin for *P. aeruginosa* in cystic fibrosis: a randomised, controlled clinical trial. *Thorax*. 2022;77(6):581-588. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-217782>

19. Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом [Электронный ресурс] [дата обращения 12.12.2021]. URL: <https://mukoviscidoz.org/>

20. Кондратьева ЕИ, Амелина ЕЛ, Чернуха МЮ, и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021;31(2):135-146. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146>

21. Chevalier B, Hinzpeter A. The influence of CFTR complex alleles on precision therapy of cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020;19(Suppl 1):S15-S18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.12.008>

22. Baatallah N, Bitam S, Martin N, et al. Cis variants identified in F508del complex alleles modulate CFTR channel rescue by small molecules. *Human Mutation*. 2018;39(4):506-514. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.23389>

23. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(3):220-231. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409547>

24. Southern KW, Patel S, Sinha IP, et al. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;8(8):CD010966. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub2>

25. Куцев СИ, Ижевская ВЛ, Кондратьева ЕИ. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021;31(2):226-236. DOI:

<https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236>

26. Амелина ЕЛ, Ефремова АС, Мельяновская ЮЛ, и др. Использование функциональных тестов для оценки остаточной активности канала CFTR и индивидуального подбора эффективных CFTR-модуляторов для лечения пациентов с муковисцидозом с «мягким» и «тяжелым» генетическими вариантами. Пульмонология. 2021;31(2):167-177. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-167-177>

27. Ефремова АС, Мельяновская ЮЛ, Булатенко НВ, и др. Описание редких аллелей гена CFTR при муковисцидозе с помощью функциональных тестов и форсколинового теста на ректальных органоидах. Пульмонология. 2021;31(2):178-188. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-178-188>

References

1. Zvereff VV, Faruki H, Edwards M, et al. Cystic fibrosis carrier screening in a North American population. *Genetics in Medicine*. 2014;16(7):539-546. DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2013.188>

2. Krasovskiy SA, Adyan TA, Amelina EL, et al. Cystic fibrosis: some issues of epidemiology and genetics. *Practical pulmonology*. 2019;9:45-50.

3. Hamosh A, Scott AF, Amberger J, et al. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). *Human Mutation*. 2000;15(1):57-61. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(200001\)15:1<57::AID-HUMU12>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(200001)15:1<57::AID-HUMU12>3.0.CO;2-G)

4. Loo TW, Clarke DM. Corrector VX-809 promotes interactions between cytoplasmic loop one and the first nucleotide-binding domain of CFTR. *Biochemical Pharmacology*. 2017;136:24-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.03.020>

5. Callebaut I, Chong PA, Forman-Kay JD. CFTR structure. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018;17(2):S5-S8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.08.008>

6. Kashirskaya NU, Kapranov NI, Kondratieva EI, editors. Cystic fibrosis. 2nd edition, revised and enlarged. Moscow: ID "MEDPRAKTIKA-M"; 2021. Russian.

7. Kelly J. Environmental scan of cystic fibrosis research worldwide. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2017;16(3):367-370. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.11.002>

8. Kondratieva EI, Kashirskaya NU, Kapranov NI, editors. National consensus (2nd edition) "Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy" 2018. M.: LLC "Compania BORGES"; 2018. Russian.

9. Keogh RH, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, et al. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018;17(2):218-227. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.11.019>

10. Sherman VD, Kondratieva EI, Voronkova AY, et al. Influence of neonatal screening for cystic fibrosis by the example of patients of the Moscow region. *Meditsinskiy sovet*. 2017;18:124-128. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-124-128>

11. Kondratieva EI, Krasovsky SA, Starinova MA, et al. editors. Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. Moscow: ID "MEDPRAKTIKA-M"; 2022. Russian.

12. Cystic Fibrosis Worldwide [Internet] [cited 2019 June 12]. Available from: <https://www.cfw.org/>

13. Lee TWR, Brownlee KG, Conway SP, et al. Evaluation of a new definition for chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2003;2(1):29-34. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(02\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(02)00141-8)

14. Zemanick ET, Sagel SD, Harris JK. The airway microbiome in cystic fibrosis and implication for treatment. *Current Opinion in Pediatrics*. 2011;23(3):319-324. DOI: <https://doi.org/10.1097/mop.0b013e32834604f2>

15. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018;17(2):153-178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>

16. Olivier M, Kavvalou A, Welsner M, et al. Real-life impact of highly effective CFTR modulator therapy in children with cystic fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14:1176815. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1176815>

17. Krasovskiy SA, Kashirskaya NYu, Chernyak AV, et al. Genetic characterization of cystic fibrosis patients in Russian Federation according to the National Register, 2014. *Pulmonologiya*. 2016;26(2):133-151. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-2-133-151>

18. Nichols DP, Singh PK, Baines A, et al. Testing the effects of combining azithromycin with

inhaled tobramycin for *P. aeruginosa* in cystic fibrosis: a randomised, controlled clinical trial. *Thorax*. 2022;77(6):581-588. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-217782>

19. All-Russian Association for Cystic Fibrosis Patients [Internet] [cited 2021 Dec 12]. Russian. Available from: <https://mukoviscidoz.org/>

20. Kondratyeva EI, Amelina EL, ChernukhaMYu, et al. Review of clinical guidelines «Cystic fibrosis», 2020. *Pulmonologiya*. 2021;31(2):135-146. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146>

21. Chevalier B, Hinzpeter A. The influence of CFTR complex alleles on precision therapy of cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020;19(Suppl 1):S15-S18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.12.008>

22. Baatallah N, Bitam S, Martin N, et al. Cis variants identified in F508del complex alleles modulate CFTR channel rescue by small molecules. *Human Mutation*. 2018;39(4):506-514. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.23389>

23. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(3):220-231. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409547>

24. Southern KW, Patel S, Sinha IP, et al. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;8(8):CD010966. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub2>

25. Kutsev SI, Izhevskaya VL, Kondratyeva EI. Targeted therapy for cystic fibrosis. *Pulmonologiya*. 2021;31(2):226-236. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236>

26. Amelina EL, Efremova AS, Melyanovskaya YuL, et al. Functional tests for assessment of residual CFTR channel activity and personalized selection of efficacious CFTR-modulators for cystic fibrosis patients with ‘mild’ and ‘severe’ genetic variants. *Pulmonologiya*. 2021;31(2):167-177. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-167-177>

27. Efremova AS, Melyanovskaya YuL, Bulatenko NV, et al. Description of rare alleles of the CFTR gene in cystic fibrosis using functional tests and forskolin-induced swelling assay in rectal organoids. *Pulmonologiya*. 2021;31(2):178-188. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-178-188>

Статья поступила в редакцию 25 января 2023 г.

Поступила после доработки 26 мая 2023 г.

Принята к печати 20 июня 2023 г.

Received 25 January 2023

Revised 26 May 2023

Accepted 20 June 2023

Информация об авторах

Гузель Рамилевна Аюпова, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: guzel8319@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-9764>.

Рита Игоревна Хусаинова, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»; ведущий научный сотрудник Института биохимии и генетики, ФГБУН Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: ritakh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>.

Information about the authors

Guzel R. Ayupova, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: guzel8319@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-9764>.

Rita I. Khusainova, Doct. Sci. (Biology), Professor, Professor at the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University; Leading Researcher at the Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS, Ufa, Russia, E-mail: ritakh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>.