

Многообразие протяженных перестроек в гене *CFTR* у российских больных муковисцидозом

Кондратьева Е.И.¹, Петрова Н.В.¹, Воронкова А.Ю.¹, Красовский С.А.^{1,2}, Амелина Е.Л.², Адян Т.А.¹, Черняк А.В.², Шерман В.Д.¹, Зодьбинова А.Э.¹, Каширская Н.Ю.¹, Зинченко Р.А.¹

1 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
Москва, Россия

2 — ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»
Москва, Россия

Целью исследования стал анализ частоты протяженных перестроек гена *CFTR* и клинико-лабораторных характеристик пациентов с протяженными перестройками гена *CFTR*.

В Регистр больных муковисцидозом РФ 2017 г. включены данные 3096 пациентов из 81 региона РФ, у которых выявлено 196 патогенных вариантов гена *CFTR*. Патогенные варианты обнаруживаются как в кодирующих, так и в интронных областях, и в регуляторных регионах гена *CFTR*. В гене *CFTR* относительно мало (около 2,5%) протяженных перестроек, но среди мутантных хромосом, в которых генетические варианты не были идентифицированы стандартными методами, такие перестройки составляют до 20%. По данным Регистра 2017 г. выявлен 21 пациент, несущий в своем генотипе крупные перестройки. Перестройки CFTRdele12,13del16, CFTRdele19-22(17a-19), CFTRdele8(7*), CFTRdele2-8(2-7*) ранее не были описаны в международных базах данных. Клиническая характеристика больных с протяженными перестройками не отличалась по основным признакам от пациентов с «тяжелыми» генотипами. Наличие в генотипе пациентов с протяженными перестройками варианта нуклеотидной последовательности гена *CFTR*, определяющего сохранную функцию поджелудочной железы, обусловило отсутствие у них панкреатической недостаточности.

Ключевые слова: муковисцидоз, ген *CFTR*, Регистр, MLPA, панкреатическая недостаточность, функция внешнего дыхания.

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Петрова Н.В., Воронкова А.Ю., Красовский С.А., Амелина Е.Л., Адян Т.А., Черняк А.В., Шерман В.Д., Зодьбинова А.Э., Каширская Н.Ю., Зинченко Р.А. Многообразие протяженных перестроек в гене *CFTR* у российских больных муковисцидозом. *Медицинская генетика* 2020; 19(2): 28-34.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.02.28-34

Автор для корреспонденции: Кондратьева Елена Ивановна, e-mail: elenafpk@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования России на выполнение НИР, тема «Исследование механизмов генетической дифференциации Российских популяций по условно нейтральным генам и генам наследственных болезней», номер государственной регистрации 01201362683.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.02.2020

Variety of large rearrangements in the *CFTR* gene in Russian patients with Cystic Fibrosis

Kondratyeva E.I.¹, Petrova N.V.¹, Voronkova A.Yu.¹, Krasovsky S.A.^{1,2}, Amelina E.L.², Adyan T.A.¹, Chernyak A.V.², Sherman V.D.¹, Zodbinova A.E.¹, Kashirskaya N.Yu.¹, Zinchenko R.A.¹

1 — Research Centre for Medical Genetics
Moscow, Russia

2 — Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
Moscow, Russia

The aim of the study was to analyze large rearrangements in the *CFTR* gene in patients with cystic fibrosis in the Russian Federation in 2017. The Cystic Fibrosis Patients Registry of the Russian Federation for 2017 includes data from 3096 patients from 81 regions of the Russian Federation. To date, more than 2,000 mutations or variants of the nucleotide sequence of the *CFTR* gene have been described. In the Cystic Fibrosis Patients Registry of the Russian Federation for 2017, 196 pathogenic *CFTR* variants are given. Pathogenic variants are found both in the coding and in the intron regions, and in the regulatory regions of the *CFTR* gene. The *CFTR* gene has relatively few (about 2.5%) large rearrangements, but among mutant chromosomes in which genetic variants were not identified by standard methods, such rearrangements account for up to 20%. According to the Registry of 2017, 21 patients were identified that carried large rearrangements in their genotype. The rearrangements CFTRdele12,13del16, CFTRdele19-22 (17a-19), CFTRdele8 (7*), CFTRdele2-8 (2-7*) are not described in international databases. The clinical characteristics of patients with extensive rearrangements in the genotype did not differ in basic characteristics from patients with “severe” genotypes. The presence of a genetic variant in the genotype that determines the preserved function of the pancreas leads to the preservation of gland function in patients with large rearrangements in the genotype.

Key words: Cystic fibrosis, *CFTR* gene, Registry, MLPA, pancreatic insufficiency, respiratory function.

For citation: Kondratyeva E.I., Petrova N.V., Voronkova A.Yu., Krasovsky S.A., Amelina E.L., Adyan T.A., Chernyak A.V., Sherman V.D., Zodbina A.E., Kashirskaya N.Yu., Zinchenko R.A. Variety of large rearrangements in the *CFTR* gene in Russian patients with Cystic Fibrosis. *Medical genetics* 2020; 19(2): 28-34. [In Rus].
DOI: 10.25557/2073-7998.2020.02.28-34

Corresponding author. Kondratieva Elena Ivanovna, e-mail: elenafpk@mail.ru

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, «Study of the mechanisms of genetic differentiation of Russian populations by conditionally neutral genes and genes of hereditary diseases», registration number 01201362683.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.02.2020

Белок CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) представляет собой ионный канал для транспорта анионов хлора, располагающийся на поверхности эпителиальных клеток жизненно важных органов и систем. Патогенные генетические варианты в гене *CFTR* приводят к аутосомно-рецессивному заболеванию — муковисцидозу (МВ). Ген *CFTR* был картирован в 1989 г., содержит 27 экзонов и расположен в регионе 31.1 длинного плеча 7-й хромосомы (7q31.1). Продукт гена состоит из пяти доменов: двух мембранно-охватывающих (MSD1 и MSD2), двух нуклеотидсвязывающих (NBD1 и NBD2) и регуляторного (R) [1]. Функционирует CFTR как цАМФ-зависимый хлорный канал, участвующий не только в переносе ионов хлора, но и в регуляции других ионных каналов и мембранного транспорта [2]. Нарушение функции белка CFTR приводит к снижению проводимости ионов хлора и увеличивает абсорбцию ионов натрия, следствием чего является снижение или полное прекращение секреции жидкости через апикальную мембрану эпителия. Основные клинические проявления заболевания со стороны респираторного тракта характеризуются повышенной продукцией вязкого бронхиального секрета, частыми легочными инфекциями и обструкцией дыхательных путей. К внелегочным поражениям при МВ относят экзокринную и эндокринную недостаточность поджелудочной железы, билиарный цирроз печени, желчекаменную болезнь, мекониевый илеус, синдром дистальной кишечной обструкции (СДИО) и ряд других проявлений, включая нарушение репродуктивной функции у мужчин.

На сегодняшний день описано более 2000 мутаций или вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* (<http://www.genet.sickkids.on.ca/>). В Регистре больных МВ РФ за 2017 год приведены 196 патогенных вариантов гена *CFTR*, 94 из них встретились неоднократно [3]. Патогенные варианты обнаруживаются как в кодирующих, так и в интронных областях, и в регуляторных регионах гена *CFTR*. Чаще всего выявляются миссенс-мутации (около 40,2%). В гене *CFTR* описано относительно мало (около 2,5%) протяжен-

ных перестроек, но среди мутантных хромосом, в которых генетические варианты не были идентифицированы при выявлении частых патогенных вариантов стандартными методами, такие перестройки составляют до 20% [4]. Современными методами молекулярно-генетического тестирования позволяют успешно выявлять патогенные варианты, в том числе и крупные перестройки гена.

Целью данного исследования явился анализ частоты протяженных перестроек гена *CFTR* и клинико-лабораторных характеристик пациентов с МВ с протяженными перестройками.

Методы

Для оценки клинической картины были использованы данные национального Регистра больных МВ за 2017 г. [5], соответствующего требованиям Европейского Регистра [6]. При анализе анамнестических данных оценивали возраст установления диагноза, хлориды пота при проведении потового теста, микробный пейзаж дыхательного тракта, нутритивный статус, данные спирометрии, осложнения течения МВ (МВ-зависимый сахарный диабет — МЗСД, цирроз печени, полипы околоносовых пазух носа (ОНПН), кровохарканье и легочные кровотечения, эпизоды пневмоторакса), терапию.

Для исследования были сформированы три группы пациентов. Первую группу составил 21 пациент с протяженными перестройками гена *CFTR* в генотипе, вторую — 171 пациент с генотипом CFTRdele2,3/F508del (с.[54-5940_273+10250del21kb]; [1521_1523delCTT]) (вариант I класса / вариант II класса), третью — 846 человек, гомозиготных по аллелю F508del (с.1521_1523delCTT). Названия генетических вариантов представлены согласно традиционной номенклатуре и по кодирующей ДНК.

Материалом исследования являлись образцы ДНК больных МВ, выделенные из цельной крови пациентов стандартным методом фенол-хлороформной экстракции. Поиск небольших инсерционных/делеционных мутаций в гене *CFTR* проводили методом мультиплекс-

ной амплификации. Ряду больных проведено определение нуклеотидной последовательности методом прямого автоматического секвенирования на приборе фирмы AppliedBiosystems согласно протоколу фирмы-производителя. Анализ протяженных перестроек гена *CFTR* проводили методом MLPA (мультиплексного аллель-специфического лигирования с последующей амплификацией). ДНК-диагностику проводили согласно алгоритму консенсуса «Муковисцидоз: опре-

деление, диагностические критерии, терапия», раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе» [7].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах).

Таблица 1

Аллельная частота протяженных перестроек в гене *CFTR* у пациентов МВ в РФ по данным Регистра 2017 г.

nn	Название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Количество пациентов	Аллельная частота, %
11	CFTRdup7-11(6b-10*)	c.743+415_1392+ 2987dup26817bp	6	0,1
22	CFTRdup7-8(6b,7*)	c.(743+1_744-1)_(1116+1_1117-1)dup	4	0,1
33	CFTRdele4-11(4-10*)	c.(273+1_274-1)_(1679+1_1680-1)del	2	0,04
44	CFTRdele1-11 (1-10*)	c.(?-1)_(1584+1_1585-1)del	2	0,04
55	CFTRdele2(2*)	c.(53+1_54-1)_(164+1_165-1)del	1	0,02
66	CFTRdele13,14(12,13*)del18(16*),	c.(1679-1_1680+1)_(2490+1_2491+1) del(2908+1_2989-1)del	1	0,02
77	CFTRdele18-20(16-17в*)	c.(2908+1_2909-1)_(3367+1_3368+1)del	1	0,02
8	CFTRdele19-22(17a-19)	c.(2988+1_2989-1)_(3717+1_3718+1)del	1	0,02
9	CFTRdele8(7*)	c.(868+1_870-1)_(1116+1_1117-1)del	1	0,02
10	CFTRdel4-8(4-7*);del10-11(9-10*)	c.(273-1_274+1)_(869+1_870-1)del(1209-1_1210+1)_(1392+1_1393+1)del	1	0,02
11	CFTRdele2-8(2-7*)	c.(53+1_54-1)_(1116+1_1117-1)del	1	0,02
Итого			21	0,42

Примечание: * – в скобках дана нумерация экзонов согласно традиционной номенклатуре.

Таблица 2

Характеристика взрослых больных МВ с разными генотипами

Показатель	CFTRdele или dup.../Other (1 группа)	CFTRdele2,3/ F508del (2 группа)	P_{1-2}	F508del/ F508del (3 группа)	P_{1-3}
Масса тела Me (range) $Mean$ (SD) N obs.	49 (34,0–75,5) 50,8 $\pm$ 12,9 7	53,0 (30,0–76,0) 55,0 $\pm$ 11,1 35	0,311	53,0 (25,0–83,0) 52,5 $\pm$ 9,7 141	0,371
Рост Me (range) $Mean$ (SD) N obs.	160,0 (132,0–177,0) 159,9 $\pm$ 14,5 7	168,0 (140,0–185,0) 168,5 $\pm$ 9,9 35	0,102	167,0 (118,0– 94,0) 166,3 $\pm$ 10,7 139	0,220
ОФВ ₁ Me (range) $Mean$ (SD) N obs.	60,2 (30,4–81,2) 57,2 $\pm$ 18,1 6	53,7 (26,0–124,7) 59,0 $\pm$ 26,9 29	0,983	53,6 (15,0–116,0) 60,1 $\pm$ 24,7 103	0,921
ФЖЕЛ Me (range) $Mean$ (SD) N obs.	77,1 (59,4–102,1) 80,1 $\pm$ 15,6 6	81,3 (34,9–132,7) 78,1 $\pm$ 24,1 29	0,913	76,2 (24,7–130,5) 77,2 $\pm$ 20,9 102	0,753

Для сравнения категориальных переменных использовали тест Фишера, количественных — тест Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В Российском Регистре больных МВ за 2017 г. приведены сведения о 21 пациенте, имеющем в генотипе протяженную перестройку в гене *CFTR* кроме патогенного варианта *CFTR*dele2,3. Всего выявлено 11 протяженных перестроек. Названия патогенных аллелей и их алельная частота представлены в **табл.1**. Среди 21 паци-

ента с протяженными перестройками гена *CFTR* было 7 взрослых и 14 детей. Чаще других у пациентов встретились две крупные перестройки: *CFTR*dup7-11(6b-10*) — у шести пациентов и *CFTR*dup7-8(6b,7*) — у четырех. Четыре перестройки в гене *CFTR* ранее не описаны в международных базах данных: *CFTR*dele13,14(12,13*) del18(16*), *CFTR*dele19-22(17a-19), *CFTR*dele8(7*), *CFTR*dele2-8(2-7*).

В **табл. 2 и 3** представлены характеристики взрослых и детей, больных МВ, с протяженными перестройками (1 группа) в сравнении с больными, имеющими генотипы *CFTR*dele2,3/*F508del* (2 группа) и *F508del*/*F508del* (3 группа). Генетический вариант *F508del* яв-

Таблица 3

Характеристика детей, больных МВ, с разными генотипами

Показатель	<i>CFTR</i> dele или dup.../Other (1 группа)	<i>CFTR</i> dele2,3/ <i>F508del</i> (2 группа)	P_{1-2}	<i>F508del</i> / <i>F508del</i> (3 группа)	P_{1-3}
Масса тела Me (range) Mean (SD) N obs.	21 (10,0–58,0) 21,4 ± 11,8 14	21,0 (5,3–60,0) 23,6 ± 11,9 134	0,455	21,0 (3,2–65,5) 23,3 ± 12,2 679	0,513
Масса тела, per Me (range) Mean (SD) N obs.	43,2 (3,0–98,3) 46,0 ± 31,3 13	34,1 (0–100,0) 39,7 ± 31,2 87	0,415	35,2 (0,0–100,0) 38,2 ± 29,3 469	0,332
Масса, Z Me (range) Mean (SD) N obs.	-0,17 (-1,8–2,3) -0,12 ± 1,1 13	-0,41 (-6,0–3,0) -0,41 ± 1,3 87	0,415	-0,38 (-4,2–4,8) -0,44 ± 1,2 469	0,333
Рост Me (range) Mean (SD) N obs.	121,0 (76,0–166,0) 113,4 ± 23,8 14	120,3 (56,0–173,0) 119,5 ± 26,7 133	0,362	119,0 (52,0–181,0) 118,1 ± 28,3 673	0,448
Рост, per Me (range) Mean (SD) N obs.	45,2 (1,1–100,0) 51,2 ± 32,3 14	37,3 (0,0–100,0) 40,2 ± 30,9 132	0,219	30,2 (0,0–100,0) 38,0 ± 31,7 672	0,105
Рост, Z Me (range) Mean (SD) N obs.	-0,12 (-2,3–3,7) 0,15 ± 1,4 14	-0,33 (-8,7–4,9) -0,4 ± 1,5 132	0,218	-0,52 (-10,0–11,0) -0,47 ± 1,7 672	0,105
ИМТ Me (range) Mean (SD) N obs.	6,6 (0,6–14,8) 6,2 ± 3,7 14	7,0 (0,2–17,4) 7,6 ± 4,5 132	0,333	7,0 (0,0–17,8) 7,4 ± 4,6 672	0,346
ОФВ ₁ Me (range) Mean (SD) N obs.	85,0 (65,0–99,0) 83,2 ± 13,8 6	82,0 (34,0–120,5) 81,5 ± 21,6 61	0,801	82,4 (20,0–142,5) 82,2 ± 21,0 321	0,918
ФЖЕЛ Me (range) Mean (SD) N obs.	84,8 (71,7–96,2) 85,2 ± 9,3 6	87,3 (46,5–126,3) 86,6 ± 19,2 61	0,921	87,9 (34,0–148,4) 88,6 ± 19,7 317	0,562

ляется самым распространенным в Европе и России (аллельная частота по данным Регистра РФ за 2017 г. — 52,8%) и относится к генетическим вариантам II класса. Патогенный вариант CFTRdele2,3 (21kb) является вторым по частоте (6,2%) в РФ и относится к генетическим вариантам I класса. По изучаемым показателям группы пациентов с изучаемыми генотипами не различались (табл. 2 и 3).

Клиническая характеристика общей группы пациентов с протяженными перестройками не отличалась по основным признакам от двух групп сравнения, кроме более высокого уровня панкреатической эластазы I у пациентов I группы (табл. 4). Однако это связано с тем, что уровень панкреатической эластазы I более

200 мкг/г отмечен у трех пациентов из группы I, несущих протяженную перестройку в компаунде с «мягким» генетическим вариантом E92K, что определяет сохранную функцию поджелудочной железы. Инфицированность *Achromobacter spp* была достоверно чаще в первой группе (табл. 4).

Следует отметить, что пациенты I группы реже применяли панкреатические ферменты и препараты УДХК (табл. 5).

Обсуждение

По данным Регистра больных МВ за 2017 г. протяженные перестройки составляли 6,63% (включая

Таблица 4

Клиническая характеристика пациентов с МВ с разными генотипами

Клинические признаки			CFTRdele или dup.../Other (1 группа)		CFTRdele2,3/ F508del (2 группа)		P ₁₋₂	F508del/ F508del (3 группа)		P ₁₋₃
			n	%	n	%		n	%	
Панкреатическая эластаза-1	PS (>200 мкг/г)		3	14,3	3	1,8	0,03	21	2,5	0,01
	PI (<200 мкг/г)		18	85,7	66	98,2		384	97,5	
Наличие микроор-ганизмов в высеве	P. aeruginosa	Хроническая*	8	38,0	57	33,3	0,72	279	33,5	0,69
		Интермиттирующая	4	19,0	30	17,5	0,90	127	15,2	0,68
	S. aureus	Хроническая*	10	47,6	99	57,9	0,29	492	58,2	0,253
	MRSA		0	0	10	5,8	0,26	31	3,7	0,374
	B. cepacia complex	Хроническая*	1	4,8	10	5,8	0,83	58	6,9	0,689
	NTM		0	0	1	0,6	0,72	3	0,4	0,781
	S. maltophilia		1	4,8	9	5,3	0,89	32	3,8	0,838
	Achromobacter spp.		3	14,3	7	4,1	0,045	36	4,3	0,029
	НГОФ		4	19,0	31	18,1	0,9	120	14,2	0,502
Остеопороз			1	4,8	5	2,9	0,69	37	4,4	0,99
Полипоз ОНП			6	28,6	39	22,8	0,63	201	23,8	0,577
Мекониевый илеус			2	9,5	25	14,7	0,07	91	10,7	0,016
АБЛА			1	4,8	6	3,5	0,789	9	1,1	0,122
Диабет			2	9,5	8	4,68	0,362	36	4,3	0,256
Пневмоторакс			0	0	0	0	1,0	6	0,7	0,696
Легочное кровотечение			0	0	2	1,17	0,614	17	2	0,507
Онкологическое заболевание			0	0	0	0	1,0	2	0,2	0,822
Псевдо-Барттер синдром			0	0	4	2,34	0,483	29	3,5	-
Амилоидоз			0	0	0	0	-	6	0,7	1,0
Трансплантация печени			0	0	0	0	1,0	3	0,4	0,802
Трансплантация легких			0	0	2	1,17	0,617	7	0,8	0,673

генетический вариант CFTRdele2,3 – 6,21%) от всех идентифицированных патогенных аллелей гена *CFTR* у российских пациентов с МВ и одинаково часто регистрировались у детей и взрослых. Четыре варианта протяженных перестроек гена *CFTR* не описаны в международных базах данных. Анализ Регистра пациентов с МВ 2017 г. показал, что частота вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* I класса составила 24,3% случаев, пациенты с генотипом F508del/ F508del регистрировались в 29,6%.

Пациенты, имеющие в генотипе протяженные перестройки в гене *CFTR*, не имеют различий в клинических проявлениях заболевания с группами больных с «тяжелым» генотипом: с генотипом CFTRdele2,3/ F508del и F508del/ F508del. Не отмечено различий между группами в функции легких, виде инфекции дыхательного тракта и частоте осложнений, определяющих исход МВ.

Данные зарубежной литературы также сообщают об идентификации у пациентов с МВ протяженных делеций/дупликаций в гене *CFTR*. Частота протяженных делеций (4 вида) у швейцарских пациентов с МВ в 2007 г. оценивалась в 1–3% [8]. В исследовании 2019 г., проведенном в Бразилии, в выборке из 165 человек без генетического диагноза или с одним идентифицированным патогенным вариантом гена *CFTR* найдены 3 крупные перестройки, 2 из которых ранее не описа-

ны в базах данных [9]. Исследования, проведенные в европейских странах, демонстрируют выявляемость протяженных перестроек у пациентов с МВ [10,11], но такого разнообразия как у российских больных не наблюдается. Однако следует отметить, что высокая аллельная частота протяженных перестроек у пациентов с МВ в РФ обусловлена распространенностью патогенного варианта CFTRdele2,3 у российских больных МВ, тогда как суммарная частота всех остальных выявленных протяженных делеций/инсерций не превышает 1% [5].

Таким образом, анализ Регистра 2017 г. показал, что протяженные перестройки (11 вариантов у 21 пациента) составляют 0,42% всех патогенных аллелей гена *CFTR*, идентифицированных у российских больных МВ. При сравнении группы пациентов с протяженными перестройками с группами пациентов с генотипами вариант I класса/вариант II класса (CFTRdele2,3/ F508del) и вариант II класса/вариант II класса (F508del/ F508del) показано, что протяженные перестройки можно отнести к «тяжелым» мутациям гена *CFTR*. Только компаунд-гетерозиготность по генетическому варианту, определяющему сохранность функции поджелудочной железы, например, E92K, приводит к отсутствию потребности в заместительной терапии панкреатическими ферментами у пациентов с протяженными перестройками.

Таблица 5

Терапия, проводимая пациентам с МВ с разными генотипами

Вид терапии	CFTRdele или dup.../ Other (1 группа)		CFTRdele2,3/F508del (2 группа)		p ₁₋₂	F508del/ F508del (3 группа)		p ₁₋₃
	N	%	n	%		n	%	
Ингаляции гипертоническим раствором	16	76,2	123	71,93	0,77	557	65,84	0,405
Ингаляционные антибиотики	12	57,14	96	56,14	0,976	434	52,1	0,660
Внутривенные антибиотики	14	66,6	95	55,5	0,361	489	58,7	0,487
Таблетированные антибиотики	15	71,4	128	74,8	0,666	613	72,5	0,795
Бронходилататор	12	57,14	100	58,5	0,858	442	52,2	0,720
Ингаляционные стероиды	6	28,6	36	21,1	0,458	135	16,0	0,134
Кислородотерапия	0	0	8	4,7	0,308	26	3,1	0,41
Дорназа-альфа	20	95,2	160	93,5	0,913	801	96,2	0,756
Азитромицин	4	19,1	60	35,1	0,128	256	30,7	0,246
Панкреатические ферменты	20	85,7	166	97,1	0,08	821	97,0	0,043
Жирорастворимые витамины	20	95,2	156	91,2	0,747	788	93,1	0,99
Кинезитерапия	18	85,7	149	87,1	0,631	721	85,2	0,83
УДХК	16	76,2	160	93,6	0,0005	766	90,5	0,005

Список литературы

1. Ивашенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. СПб.: *Интермедика*, 2002. 256 с.
2. Mishra A., R. Greaves, J. Massie. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin. Biochem. Rev.* 2005; 26: 135–153.
3. Кондратьева Е.И., Петрова Н.В., Красовский С.А. и др. Характеристика мутаций больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным регистра 2017 года и возможности таргетной терапии. *Вопросы практической педиатрии* 2018; 13(6): 58–66. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-6-58-66
4. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2014. 672 с.
5. Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. М.: ИД «Медпрактика-М», 2019. 68с.
6. <https://www.ecfs.eu/ecfspr> (дата обращения: 02.12.2019).
7. <http://mukoviscidoz.org/mukovistsidoz-lechenie-metodicheskie-rekomendatsii.html> (дата обращения: 02.12.2019).
8. Schneider M., Hirt C., Casaulta C., Barben J., Spinas R., Bühlmann U., Spalinger J., Schwizer B., Chevalier-Porst F., Gallati S. Large deletions in the CFTR gene: clinics and genetics in Swiss patients with CF. *Clin Genet.* 2007;72(1):30–38.
9. Martins R.D.S., 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. *Mol Genet Genomic Med.* 2019; 7:e645. <https://doi.org/10.1002/mgg3.645>
10. Chevalier-Porst F., Souche G., Bozon D. Identification and characterization of three large deletions and a deletion/polymorphism in the CFTR gene. *Hum Mutat.* 2005;25(5):504.
11. Férec, C., Casals, T., Chuzhanova, N. et al. Gross genomic rearrangements involving deletions in the CFTR gene: characterization of six new events from a large cohort of hitherto unidentified cystic fibrosis chromosomes and meta-analysis of the underlying mechanisms. *Eur J Hum Genet* 2006; 14, 567–576 doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201590

References

1. Ivaschenko T.E., Baranov V.S. Biochimicheskie i molekulyarno-geneticheskie osnovy patogeneza mucoviscidoza [Biochemical and molecular genetic principles of the pathogenesis of cystic fibrosis.] St. Petersburg: Intermedica, 2002. 256p. (In Russ.)
2. Mishra A., R. Greaves, J. Massie. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin. Biochem. Rev.* 2005; 26: 135–153.
3. Kondratyeva E.I., Petrova N.V., Krasovsky S.A. et al. Charakteristika mytatsii bolnih mukoviscidozom v Rossiiskoi Federacii po dannim registra 2017 goda i vozmozhnosti targetnoi terapii. [Characterization of mutations of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation according to the register in 2017 and the possibility of targeted therapy.] *Clinical Practice in Pediatrics*, 2018; 13(6): 58–66 (In Russ.) DOI: 10.20953/1817-7646-2018-6-58-66
4. Cystic fibrosis. Edited by N.I. Kapranov, N.Yu. Kashirskaya. M.: Publishing House MEDPRAKTIKA-M, 2014. 672 p. (In Russ.)
5. Voronkova AYu, Amelina EL, Kashirskaja NYu I dr Registr bol'nyh mukoviscidozom v Rossijskoj Federacii. 2017 god. [Register of cystic fibrosis patients in the Russian Federation. 2017 year.] M.: ID «Medpraktika-M», 2019. 68p. (In Russ.)
6. <https://www.ecfs.eu/ecfspr> (data obrashcheniya: 02.12.2019).
7. <http://mukoviscidoz.org/mukovistsidoz-lechenie-metodicheskie-rekomendatsii.html> (data obrashcheniya: 02.12.2019).
8. Schneider M., Hirt C., Casaulta C., Barben J., Spinas R., Bühlmann U., Spalinger J., Schwizer B., Chevalier-Porst F., Gallati S. Large deletions in the CFTR gene: clinics and genetics in Swiss patients with CF. *Clin Genet.* 2007;72(1):30–38.
9. Martins R.D.S., 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. *Mol Genet Genomic Med.* 2019; 7:e645. <https://doi.org/10.1002/mgg3.645>
10. Chevalier-Porst F., Souche G., Bozon D. Identification and characterization of three large deletions and a deletion/polymorphism in the CFTR gene. *Hum Mutat.* 2005;25(5):504.
11. Férec, C., Casals, T., Chuzhanova, N. et al. Gross genomic rearrangements involving deletions in the CFTR gene: characterization of six new events from a large cohort of hitherto unidentified cystic fibrosis chromosomes and meta-analysis of the underlying mechanisms. *Eur J Hum Genet* 2006; 14, 567–576 doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201590