

* * *

ВАРИАНТЫ НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ГЕНА *CFTR* У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В МОСКВЕ

Шеляховская С.А., Высоколова О.В.,
Карасикова М.А., Коваленко И.А.,
Якушина Е.Е., Симонова О.И.

Морозовская детская городская клиническая больница
ДЗМ, Москва, Россия

Ключевые слова: дети; муковисцидоз; мутации;
нуклеотидная последовательность; ген *CFTR*

Актуальность. Муковисцидоз (МВ) — аутосом-но-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), кодирующего трансмембранный белок, который формирует хлорный канал в мембранах эпителиальных клеток, что приводит к нарушению функции всех экзокринных желёз, характеризуется выраженной гетерогенностью. Описано более 2000 мутаций гена *CFTR*. Частота их встречаемости составляет 1 : 10 000 живых новорождённых. **Цель:** определить варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у больных МВ в Москве в сравнении с другими субъектами РФ.

Материалы и методы. Обследовано 340 больных МВ. Проведён анализ общего числа патогенных вариантов в гене *CFTR* у детей, наблюдающихся в медико-генетическом отделении Московского центра неонатального скрининга в 2024 г.

Результаты. Обнаружено 770 мутаций (100%) в гене *CFTR* у детей, больных МВ. Частота аллелей представлена в порядке убывания: *F508del* — 384 (49,8%), *CFTRdele2,3(21kb)* — 49 (6,36%), *1677delTA* — 26 (3,38%), *W1282X* — 23 (2,98%), *2143delT* — 17 (2,2%), *c.3849+10kbC>T* — 16 (2%), *E92K* — 16 (2%), *N1303K* — 15 (1,94%), *G542X* — 15 (1,94%), *21.84insA* — 12 (1,56%), *L138ins* — 12 (1,56%), *F508del*+комплексный аллель — 12 (1,56%), *W1282R* — 11

(1,43%), *R1162X* — 7 (0,9%), *S1196x* — 5 (0,65%), *D110H* — 5 (0,65%), *394delTT* — 4 (0,52%), *4428insGA* — 4 (0,52%), *S446X* — 4 (0,65%); *R1070Q* — 4 (0,52%), *3821delT* — 3 (0,39%), *2789+5G>A* — 3 (0,39%), *1898+1G>C* — 3 (0,39%), *R334W* — 3 (0,39%), *Asn415* — 2 (0,26%), *Y362X* — 2 (0,26%), *604insA* — 2 (0,26%), *R553X* — 2 (0,26%), *3944delTG* — 2 (0,26%), *R1158X* — 2 (0,26%), *S1455* — 2 (0,26%), *W1310X* — 2 (0,26%), *3272-26A>G* — 2 (0,26%), *c.29.98.del* — 2 (0,26%), *Ser 1058X* — 2 (0,26%), *621+1G>T* — 2 (0,26%), *T1036N* — 2 (0,26%), *c.71201G>T* — 2 (0,26%), *G85E* — 2 (0,26%), *712-1G>T* — 2 (0,26%), *c.2756A>G* — 1 (0,13%), *S1159F* — 1 (0,13%), *3272-16T>A* — 1 (0,13%), *c.115C>T* — 1 (0,13%), *CFRE dele12,13* — 1 (0,13%), *R75Q* — 1 (0,13%), *L138ins* — 1 (0,13%), *1366delG* — 1 (0,13%), *CFTRdup1-11* — 1 (0,13%), *1367del* — 1 (0,13%), *CFTRdup6b-10* — 1 (0,13%), *c.2012delT* — 1 (0,13%), *3344delTG* — 1 (0,13%), *c.508del* — 1 (0,13%), *D979V* — 1 (0,13%), *R785X* — 1 (0,13%), *E528X (1716/GA)* — 1 (0,13%), *2148insA* — 1 (0,13%), *3659delC* — 1 (0,13%), *3815-3816insTTG* — 1 (0,13%), *S945L* — 1 (0,13%), *1766+2tC* — 1 (0,13%), *W1281X* — 1 (0,13%), *3849G>A* — 1 (0,13%), *c.1608delA* — 1 (0,13%), *c.237G>A* — 1 (0,13%), *GLN1476Term* — 1 (0,13%), *c.1219* — 1 (0,13%), *IVC13+2TC* — 1 (0,13%), *CFTRdup6b, 7* — 1 (0,13%), *K710X* — 1 (0,13%), *R75X* — 1 (0,13%), *L1335P* — 1 (0,13%), *R792X* — 1 (0,13%), *1898+1G>C*, *S1159P* — 1 (0,13%), *Leu24Ter* — 1 (0,13%), *N1303K* — 1 (0,13%), *S466X*; *R1070P* — 1 (0,13%), *L138ins+c.1022C>A* — 1 (0,13%), *S912L* — 1 (0,13%), *N313H* — 1 (0,13%), *N145** — 1 (0,13%), *Thr582Lys* — 1 (0,13%), *c.108G>A* — 1 (0,13%), *P5L* — 1 (0,13%), *c.1243_1247del* — 1 (0,13%), *Q98R* — 1 (0,13%), *W277X* — 1 (0,13%), *4015delA* — 1 (0,13%), *Y569D* — 1 (0,13%), *4095+1G>T* — 1 (0,13%), *K785X* — 1 (0,13%), *R117H* — 1 (0,13%), *c.3196C > T* — 1 (0,13%), *c.3281C>G* — 1 (0,13%), *R347P* — 1 (0,13%), *c.532G>A* — 1 (0,13%), *R352Q* — 1 (0,13%), *3199del6; 1148T* — 1 (0,13%), *583delC* — 1 (0,13%). В процессе анализа было установлено, что вариант *F508del* у детей с МВ в Москве встречается в 8 раз чаще, чем *CFTRdele2,3(21kb)*, что совпадает с данными регистра больных МВ в России. На 3-м месте по частоте находится мутация *1677delTA*, что отличает московскую когорту от общего регистра. Патогенный вариант *W1282X* у московских детей с МВ встречается чаще в 1,7 раза по сравнению с другими субъектами по данным регистра. Вместе с тем у больных МВ в Москве были обнаружены мутации, ранее не описанные в регистре пациентов с МВ: *1898+1G>C*, *E528X (1716G/A)*, *c.2756A>G*. У 4 больных МВ мутации не обнаружены. Однако клинические проявления соответствовали диагностическим критериям диагноза МВ (положительный неонатальный скрининг, дважды положительная потовая проба, низкие значения фекальной эластазы).

Заключение. Больные МВ, проживающие в Москве, отличаются широким разнообразием нуклеотидных вариантов гена *CFTR*. Эти данные показывают значимость регионального мониторинга и молекулярно-генетической диагностики МВ для своевременного выявления заболевания

и улучшения стратегии лечения, особенно с акцентом на патогенетическую терапию.
