

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023
УДК 616.24-036.12-053.2-008.9-074

Красновидова А.Е.¹, Симонова О.И.^{1,2}, Черневич В.П.², Пахомов А.В.², Рейх А.П.¹, Пушкин А.А.²

Клинико-генетические параллели у сибсов с муковисцидозом

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Введение. Выявляемость муковисцидоза (МВ) более чем у 1 ребёнка в семье не является редкостью. Считается, что одинаковый генотип обуславливает характерный фенотип у больных МВ, особенно у сибсов. Однако широкая клиническая гетерогенность МВ может указывать на воздействие вторичных генетических факторов на течение болезни.

Цель: определить клинико-генетические параллели и особенности течения МВ у сибсов, в том числе близнецов с МВ из одной семьи.

Материалы и методы. В клиническое ретроспективное обсервационное исследование включено 53 сибса (23 мальчика, 30 девочек) в возрасте 6 мес–17 лет 9 мес, средний возраст 8,3 (4,8–12,9) года с разницей в возрасте 5,0 ± 2,3 года с диагнозом МВ. Больные были распределены на 2 группы: 1 группу составили 9 пар близнецов (3 — монозиготные, 6 — дизиготные), 2 группу — 35 полных сибсов.

Результаты. Медиана возраста постановки диагноза МВ старшим сибсам — 2,5 года (8 мес–9,8 года), младшим сибсам — 8,5 мес (1,3 мес–3 года). Хронологически дебют МВ зафиксирован раньше у 3 (16,7%) младших, чем у старших сибсов. У 6 (22,2%) семей панкреатический статус сибсов варьировал от нормальной функции до тяжёлой панкреатической недостаточности, при этом развитие панкреатита отмечалось только у 4 (7,6%) пациентов. В 21 (77,8%) семье были дети, инфицированные *Pseudomonas aeruginosa*, из них в 5 (23,8%) парах сибсов отмечался одновременный первичный высып патогена, в 8 (38,1%) — высып у обоих детей, но с разницей от 1 мес до 9,5 года ($M_e = 3,2$), высып только у 1 сибса отмечался в 8 (38,1%) семьях. У всех младших сибсов первичное инфицирование отмечалось в более раннем возрасте со средней разницей в 5,3 года (2–6,6 года). В 10 (37,0%) семьях функциональное состояние лёгких у сибсов различалось. Число обострений бронхолёгочного процесса за год было у 8 (29,6%) пар сибсов и в среднем составляло 1,3 ± 0,5 у старших сибсов, 1,1 ± 0,3 — у младших и 1,7 ± 1,3 — у близнецсов. Выраженность гепатобилиарного поражения различалась у 9 (33,3%) пар сибсов, отсутствие патологии у 6 (33,3%) пациентов, МВ-ассоциированный фиброз у 7 (38,9%), цирроз с портальной гипертензией — у 5 (27,8%).

Заключение. Для сибсов с МВ, несмотря на одинаковый генотип, сходные условия среды и высокий риск перекрёстного инфицирования, характерна широкая клиническая вариабельность, что связано с воздействием вторичных генетических и эпигенетических факторов на течение МВ. Кроме казуальных генетических вариантов в гене *CFTR* важную роль в модификации фенотипа при МВ играют не только гены-модификаторы, но и малые молекулы миРНК, а также метилирование ДНК.

Ключевые слова: муковисцидоз; *Pseudomonas aeruginosa*; *CFTR*; сибы; гены-модификаторы; миРНК; метилирование ДНК

Для цитирования: Красновидова А.Е., Симонова О.И., Черневич В.П., Пахомов А.В., Рейх А.П., Пушкин А.А. Клинико-генетические параллели у сибсов с муковисцидозом. *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26(3): 159–167. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-3-159-167> <https://elibrary.ru/xnbjeu>

Для корреспонденции: Красновидова Анастасия Евгеньевна, клинический ординатор, ассистент каф. педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), dr.krasnovidova@yandex.ru

Участие авторов: Красновидова А.Е., Симонова О.И., Черневич В.П. — концепция и дизайн исследования; Красновидова А.Е., Пахомов А.В., Рейх А.П. — сбор и обработка материала; Красновидова А.Е. — статистическая обработка; Красновидова А.Е., Пушкин А.А. — написание текста; Красновидова А.Е., Пушкин А.А., Симонова О.И. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.04.2023
Принята к печати 16.05.2023
Опубликована 27.06.2023

Anatasiya E. Krasnovidova¹, Olga I. Simonova^{1,2}, Vera P. Chernevich², Aleksandr V. Pakhomov², Aleksandra P. Reykh¹, Aleksandr A. Pushkov²

Genotype-phenotype correlation in siblings with cystic fibrosis

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation;

²National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

Introduction. Despite the genetic counseling, families with cystic fibrosis (CF) patients and modern possibilities of prenatal molecular genetic screening, the occurrence of CF in more than one child in a family is not rare. The same genotype is expected to determine the specific phenotype in CF patients, especially in siblings. However, broad clinical heterogeneity could indicate the influence of secondary genetic factors on the course of the disease.

The aim of the study is to examine the genotype-phenotype correlation and disease course features in CF siblings, including twins.

Materials and methods. A clinical retrospective cohort observational study included fifty three sibs (23 boys, 30 girls) aged from 6 months to 17 years 9 months (median age of 8.3 (4.8–12.9) years, age difference 5 ± 2 years) with a diagnosis of CF confirmed by molecular genetic methods. Group 1 consisted of 9 twin pairs (3 — monozygotic, 6 — dizygotic), group 2 — 35 complete sibs.

Results. The mean age of diagnosis for older sibs is 2.5 years (8 months — 9.8 years; min — 1 months, max — 17 years) and for younger sibs — 8.5 months (1.3 months—3 years). Chronologically, the onset of CF was registered earlier in younger sibs than in older sibs in 3 (16.7%). In 6 (22.2%) of families, the pancreatic status of sibs varied from normal function to severe pancreatic insufficiency, with the occurrence of pancreatitis observed in only 4 (7.6%) patients. In 21 (77.8%) families with sibs infected by *P.aeruginosa*, 5 (23.8%) had a simultaneous primary culture of the pathogen, 8 (38.1%) had culture in both children but with an interval from 1 month to 9.5 years (Me: 3.2 (5 months—4.9 years), and in 8 (38.1%) had culture in only 1 sibling. All younger sibs had the primary contamination at an earlier age with a 5.3 year (2—6.6 years;) difference. In 10 (37.0%) of the families, the pulmonary function of the sibs was variable. The number of bronchopulmonary exacerbations per year ranged in 8 (29.6%) of sib pairs and averaged 1.3 ± 0.5 in older sibs, 1.1 ± 0.3 in younger sibs, and 1.7 ± 1.3 in twins. The severity of hepatic involvement varied in 9 (33.3%) of sib pairs: no morbidity in 6 (33.3%), cystic fibrosis-associated fibrosis in 7 (38.9%), and cirrhosis with portal hypertension in 5 (27.8%).

Conclusion. CF siblings, despite the same genotype, similar environmental conditions, and high risk of cross-infection, are characterized by wide phenotypic heterogeneity. Aside from the pathogenic *CFTR* variants, there are other genetic (modifier genes) and epigenetic (microRNA, DNA methylation) factors that could contribute to the clinical features of cystic fibrosis.

Keywords: *cystic fibrosis; Pseudomonas aeruginosa; CFTR; siblings; modifier genes; microRNA; DNA methylation*

For citation: Krasnovidova A.E., Simonova O.I., Chernevich V.P., Pakhomov A.V., Reykh A.P., Pushkov A.A. Genotype-phenotype correlation in siblings with cystic fibrosis. *Rossiyskiy Pediatriceskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2023; 26(3): 159–167. (In Russian). https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-3-159-167 https://elibrary.ru/xnbjey

For correspondence: *Anastasiya E. Krasnovidova*, assistant of the Department of paediatrics and paediatric rheumatology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation, dr.krasnovidova@yandex.ru

Contribution. Research concept and design of the study — Krasnovidova A.E., Simonova O.I., Chernevich V.P.; collecting and processing of the material — Krasnovidova A.E., Pakhomov A.V., Reykh A.P.; statistical processing — Krasnovidova A.E.; text writing — Krasnovidova A.E. Pushkov A.A.; editing — Krasnovidova A.E., Pushkov A.A., Simonova O.I. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Krasnovidova A.E., <https://orcid.org/0000-0003-0250-343X>
Simonova O.I., <https://orcid.org/0000-0002-2367-9920>
Chernevich V.P., <https://orcid.org/0000-0002-6529-958X>
Pakhomov A.V., <https://orcid.org/0000-0003-2942-5718>
Reykh A.P., <https://orcid.org/0009-0006-8415-6599>
Pushkov A.A., <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

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

Received: April 18, 2023

Accepted: May 16, 2023

Published: June 27, 2023

Введение

Муковисцидоз (МВ) — тяжёлое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене, кодирующем муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*), характеризующееся множеством генотипических вариантов и широким спектром фенотипических проявлений, в основе которых лежит поражение всех экзокринных желёз организма [1, 2]. Число больных с МВ в мире составляет около 80–100 тыс. человек, тогда как на территории России, по данным Регистра больных МВ, в 2020 г. числилось 3722 человека, из которых на долю детей приходится 73,5% [3, 4]. Выявляемость МВ в России колеблется от 1/2500 до 1/17 000 в зависимости от региона [5]. В европейских странах заболеваемость МВ варьирует в диапазоне от 1/1353. Наибольшая заболеваемость МВ выявлена в изолированных популяциях — в Огайо (1/569) и в Квебеке; наименьшая — в Индии (1/100 000) и Японии (1/350 000) [6]. Заболеваемость МВ в большинстве стран снижается, что обусловлено как демографическими изменениями, так и профилактическим мерами — проведением пренатальных мер, а также молекулярно-генетической диагностики в семьях высокого риска. Тем не менее, несмотря на медико-генетическое консультирование семей, отягощённых МВ, и возможности пренатальной диагностики, встречаемость МВ более чем у 1

ребёнка в семье не является редкостью [7, 8]. Для таких больных МВ характерен одинаковый генотип, как правило, подобные условия внешней среды и медицинского обеспечения (доступность и приверженность терапии), однако практика показывает, что течение заболевания и развитие тех или иных осложнений МВ у сибсов различаются [9, 10]. Установлено, что наличие 3 и более сибсов с МВ в одной семье является риском более тяжёлого течения заболевания у всех детей по сравнению с единственными больными детьми в семье или 2 сибсами, что влияет на качество жизни всей семьи [9]. Учитывая, что МВ является мультисистемным заболеванием, трудно установить чёткую однозначную корреляцию между генотипом и фенотипом [10, 11]. Согласно регистру пациентов с МВ в России на данный момент известно более 2000 вариантов нуклеотидной последовательности в гене *CFTR*, из которых 382 описаны как патогенные [3]. Нуклеотидные варианты разделены на классы на основании их действия на функции или процессинг *CFTR*-белка [12–15]. Считается, что мутации, относящиеся к I, II или III классам, обуславливают более тяжёлый фенотип, в то время как мутации IV, V или VI класса — мягкий фенотип и более лёгкую клиническую картину [4, 16, 17]. Патогенетически тяжесть первых 3 классов мутаций обусловлена полной утратой функции хлорного канала — нарушением синтеза, созревания или регуляции *CFTR*, в то время как у IV–VI классов функция *CFTR* частично сохраняется — происходит снижение

проводимости, количества белка или его стабильности [15]. Описаны также мутации с варьирующим клиническим значением, определяющие неклассический МВ и *CFTR*-обусловленные заболевания — идиопатический панкреатит, диссеминированные бронхоэктазы, изолированную обструктивную азооспермию [18–20]. Однако это не объясняет фенотипических различий у пациентов с одинаковым генотипом, особенно у близнецов, и требует оценки других генетических факторов и особенностей внешней среды, которые могут модифицировать фенотип и влиять на течение МВ у сибсов. Открытие гена *CFTR* произвело настоящий переворот в диагностике и лечении МВ, важнейшим достижением которого стало появление таргетной терапии, восстанавливающей функцию *CFTR*-белка [6]. В настоящее время в лечении МВ используется 4 основных класса *CFTR*-модуляторов, предназначенных для пациентов с определёнными мутациями: потенциаторы, корректоры, стабилизаторы и усилители [20–22]. Потенциаторы восстанавливают активность хлорного канала при мутациях III–IV классов (например, *p.R334W*), к этой группе относится препарат ивакафтор. К корректорам относятся лумакафтор, элексафактор и тезакафтор, которые восстанавливают процессинг и транспорт *CFTR*-белка при мутациях II класса (самый распространённый вариант *p.F508del*) [23, 24]. Стабилизаторы фиксируют белок на плазматической мемbrane, предотвращая его отсоединение и лизосомальную деградацию, одним из препаратов этой группы является кавосонстат, использование которого совместно с ивакафтором изучалось в клиническом исследовании у пациентов, гетерозиготных по мутации *F508del*, однако исследование было завершено на II фазе в связи с отсутствием преимуществ этого препарата по сравнению с потенциаторами. Усилители (амплифайеры) — незоликафтор — увеличивают экспрессию иИР-НК, кодирующую *CFTR*, и впоследствии стимулируют синтез *CFTR* у пациентов с мутацией V класса (например, *c.3849+10kbC > T*) [24, 25]. Таргетная терапия комбинированными препаратами потенциаторов и корректоров уменьшает количество респираторных обострений и частоту госпитализаций у пациентов с МВ [25, 26]. У больных МВ с одинаковым каузальным вариантом гена *CFTR* ответ на терапию *CFTR*-модуляторами может различаться. Однако значимые причины вариабельного эффекта терапии пока неизвестны [14, 17, 26]. В связи с этим для определения особенностей и генотип-фенотипических корреляций у сибсов при МВ, а также для выявления вторичных генетических факторов, влияющих на исходы заболевания, продолжительность и качество жизни пациентов с МВ нами проведена данная работа с учётом патогенных вариантов гена *CFTR*, часто встречающиеся среди пациентов на территории России.

Цель: определить клинико-генетические параллели и особенности течения МВ у сибсов, в том числе близнецов с МВ из одной семьи.

Материалы и методы

В работу включены 53 сибса (23 мальчика, 30 девочек) в возрасте 6 мес — 17 лет 9 мес, средний возраст 8,3 (4,8–12,9) года с разницей в возрасте $5,0 \pm 2,3$ года с диагнозом МВ, подтверждённым молекулярно-генетическими методами: 1-я группа — 9 пар близнецов

(3 — монозиготные, 6 — дизиготные); 2-я группа — 35 полных сибсов. В одной из семей МВ были больны 2 монозиготных близнеца и 1 старший сибс. Данные пациентов проанализированы из медицинской документации (архивные истории болезни). Поиск патогенных вариантов в кодирующих и некодирующих областях гена *CFTR* осуществлялся методом высокопроизводительного секвенирования с последующей валидацией методом секвенирования по Сэнгеру. Степень панкреатической недостаточности (ПН) определяли по уровню фекальной эластазы-1. Для оценки тяжести лёгочного фенотипа проанализирована функция лёгких в соответствии с показателями флюметрии у детей старше 6 лет; инфицированность *P. aeruginosa* была установлена по данным микробиологического анализа мокроты и фаринготрахеального аспираата, было подсчитано также число обострений бронхолёгочного процесса за год, требовавших проведения антибактериальной терапии в течение предыдущих 3 лет. Для оценки степени гепатобилиарного поражения проводилась фиброЭластография и сцинтиграфия печени.

Статистическая обработка всех полученных данных проведена с использованием программ «Microsoft Excel LTSC MSO v. 2111». Сравнение групп проводилось с использованием t-критерия Стьюента (при нормальном распределении и гомогенной дисперсии) и U-критерия Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что младшим сибсам в 15 (83,3%) семьях диагноз МВ выставлен в более раннем возрасте, чем их старшим сибсам; в 2 (11,1%) семьях диагноз был выставлен раньше старшим; в 1 (5,6%) — в одинаковом возрасте. Медиана возраста постановки диагноза старшим сибсам 2,5 года (8 мес–9,8 года), младшим сибсам — 8,5 мес (1,3 мес–3 года). Хронологически дебют МВ был зафиксирован раньше у 3 (16,7%) младших, чем у старших сибсов, при этом у старших отмечался мягкий фенотип или отсутствие данных неонатального скрининга. У 6 (22,2%) семей панкреатический статус сибсов различался и варьировал от нормальной функции (уровень фекальной эластазы-1 ≥ 200 мкг/г) до тяжёлой ПН (содержание фекальной эластазы-1 < 50 мкг/г). При этом панкреатит был только у 4 (7,6%) пациентов, среди них у 3 — с нормальной внешнесекреторной функцией поджелудочной железы (ПЖ) и 1 — с ПН средней тяжести (табл. 1).

В 21 (77,8%) семье были дети, инфицированные *Pseudomonas aeruginosa*, из них в 5 (23,8%) парах сибсов отмечался одновременный первичный высып патогена, в 8 (38,1%) — высып у обоих детей, но с разницей от 1 мес до 9,5 лет ($Me = 3,2$), высып только у 1 сибса отмечался в 8 (38,1%) семьях (табл. 2). У всех младших сибсов первичное инфицирование отмечалось в более раннем возрасте со средней разницей в 5,3 года (2,0–6,6 лет; минимум 2 мес, максимум 10 лет 7 мес).

Из всех семей, в которых были известны значения ОФВ₁ (%Д) у обоих сибсов (оба ребёнка старше 6 лет), в 10 (37,0%) семьях функциональное состояние лёгких оказалось различным: у 5 (50%) из них показатели ОФВ₁ варьировали между нормой ($>80\%$ Д) и средними вентиляционными нарушениями (60–79%Д), у остальных

Таблица 1 / Table 1

Пары сибсов с различным панкреатическим статусом
Sib pairs with different pancreatic status

Пары сибсов Sib pairs	Генотип* Genotype*	Прогнозируемый панкреатический статус (PI/PS) Prognostic pancreatic status (PI/PS)	Фекальная эластаза-1, мкг/г Fecal elastase-1, µg/g	Панкреатит Pancreatitis
Монозиготные близнецы Monozygotic twins	<i>c.4111_4113dup, p.E1371dup/</i> <i>c.3196C>T, p.R1066C</i>	Вариабельный Variable	484; 152	У близнеца с PS In PS twin
Дизиготные близнецы Dizygotic twins	<i>c.1521_1523del, p.F508del/</i> <i>c.3718-2477C>T</i>	PS	341; < 50	У близнеца с PS PS twin
Сибы Sibs	<i>c.4111_4113dup, p.E1371dup/</i> <i>c.3196C>T, p.R1066C</i>	Вариабельный Variable	> 500; 152	Нет No
Сибы Sibs	<i>c.1545_1546del, p.Y515X-</i> <i>/c.274G>A, p.E92K</i>	Вариабельный Variable	> 500; 152	У сибса с PS In PS sib
Сибы Sibs	<i>c.1545_1546del, p.Y515X/</i> <i>c.274G>A, p.E92K</i>	Вариабельный Variable	> 500; 112	У сибса с PI In PI sib
Сибы Sibs	<i>c.1545_1546del, p.Y515X-</i> <i>/c.274G>A, p.E92K</i>	Вариабельный Variable	> 500; < 50	Нет No

Примечание. PI (pancreatic insufficiency) — ПН; PS (pancreatic sufficiency) — достаточная функция ПЖ. *Согласно номенклатуре HGVS (Human Genome Variation Society. URL: <https://www.hgvs.org>).

Note. PI — pancreatic insufficiency; PS — pancreatic sufficiency. *According to Human Genome Variation Society (HGVS) nomenclature, <https://www.hgvs.org>.

Таблица 2 / Table 2

Пары сибсов, в которых только один ребёнок инфицирован *P. aeruginosa*
Sib pairs with *P. aeruginosa* culture in only one child

Пары сибсов Sib pairs	Генотип* Genotype*	Прогнозируемый фенотип Prognostic phenotype
Монозиготные близнецы Monozygotic twins	<i>c.1521_1523del, p.F508del/c.1000C>T, p.R334W</i>	Мягкий Mild
Монозиготные близнецы Monozygotic twins	<i>c.1521_1523del, p.F508del</i> <i>c.1521_1523del, p.F508del</i>	Тяжёлый Severe
Дизиготные близнецы Dizygotic twins	<i>c.1521_1523del, p.F508del</i> <i>c.1521_1523del, p.F508del</i>	Тяжёлый Severe
Сибы Sibs	<i>c.1545_1546del, p.Y515X</i> <i>c.1545_1546del, p.Y515X</i>	Тяжёлый Severe
Сибы Sibs	<i>c.1545_1546del, p.Y515X/c.274G>A, p.E92K</i>	Вариабельный Variable
Сибы Sibs	<i>c.1521_1523del, p.F508del</i> <i>c.1521_1523del, p.F508del</i>	Тяжёлый Severe
Сибы Sibs	<i>c.1521_1523del, p.F508del</i> <i>c.1545_1546del, p.Y515X</i>	Тяжёлый Severe
Сибы Sibs	<i>c.1545_1546del, p.Y515X</i> <i>c.1545_1546del, p.Y515X</i>	Тяжёлый Severe

Примечание. *Согласно номенклатуре HGVS (Human Genome Variation Society; URL: <https://www.hgvs.org>).

Note. *According to Human Genome Variation Society (HGVS) nomenclature; (URL: <https://www.hgvs.org>).

5 (50%) — между нормой и тяжёлыми нарушениями бронхиальной проходимости (< 50%Д). Число обострений бронхолёгочного процесса за год, требовавших проведения антибактериальной терапии, было различно у 8 (29,6%) пар сибсов и в среднем составляло $1,3 \pm 0,5$ у старших сибсов, $1,1 \pm 0,3$ — у младших и $1,7 \pm 1,3$ — у близнецлов. Выраженность гепатобилиарного поражения была различна у 9 (33,3%) пар сибсов: отсутствие патологии у 6 (33,3%) пациентов, МВ-ассоциированный фиброз — у 7 (38,9%), цирроз с портальной гипертензией — у 5 (27,8%) (табл. 3).

Обсуждение

Возраст постановки диагноза. МВ в настоящее время обычно диагностируется в раннем детском возрасте на основании положительного неонатального скрининга, потового теста, подтверждающей молекулярно-генетической диагностики и характерной клинической картины [27, 28]. Однако одному из наших пациентов диагноз был выставлен в возрасте 17 лет — при нетипичной клинической картине, низкой информированности семьи о МВ и отсутствии специфической диагностики — только

после манифестации МВ у младшего сибса, у старшего сибса был заподозрен МВ. В соответствии с Национальным консенсусом сибсам необходимо проведение потовой пробы для исключения МВ. Молекулярно-генетическое исследование при отрицательных результатах скрининга на территории России не является обязательным и выполняется для определения статуса носительства по усмотрению семьи [1]. В России неонatalный скрининг начал проводиться с июня 2006 г. по январь 2007 г., что является одной из причин поздней постановки диагноза старшим сибсам. Ранняя постановка диагноза и начало базисной терапии ассоциированы с менее выраженными респираторными проявлениями, а также с увеличением продолжительности жизни [4, 19]. Как правило, диагноз МВ фиксируется в более раннем возрасте у младших сибсов в связи с настороженностью родителей [15, 27, 28]. В некоторых случаях положительный неонатальный скрининг у младшего сибса указывает на необходимость проведения специфической диагностики старшему сибсу и способствует постановке диагноза [6, 7]. Выявлено, что 9% семей узнавало о МВ у старшего ребёнка только после проведения ему потового теста в связи с положительным неонатальным скринингом младшего сибса [29, 30]. В нашей работе было 3 (16,7%) старших сибса, которым диагноз МВ был выставлен только после его манифестации у младшего. Сибы детей с МВ относятся к группе риска по диагностике этого заболевания, при этом возможно неклассическое течение МВ, что при

отсутствии обследования в раннем возрасте отодвигает время постановки диагноза и начала базисной терапии, ухудшает прогноз заболевания и снижает качество жизни пациентов [25, 31].

Панкреатическая недостаточность (ПН) выявляется у 85% больных МВ, при этом дети, имеющие нормальный уровень фекальной эластазы при рождении, могут с возрастом развить симптомы ПН, в связи с чем необходим динамический мониторинг состояния ПЖ и этого параметра [32–34]. Известно, что тип мутаций в гене *CFTR* может коррелировать с панкреатическим фенотипом. Так, у пациентов с двумя тяжёлыми мутациями в гене *CFTR*, как правило, отмечается ПН, вызванная закупоркой выводящих протоков ПЖ вязким содержимым, в то время как дети с 2мя мягкими или 1 тяжёлой и 1 мягкой мутацией имеют нормальный уровень фекальной эластазы [32]. Однако описаны варианты в гене *CFTR*, которые связаны с вариабельностью поражений ПЖ, а также случаи различного панкреатического статуса у сибсов, что указывает на участие других генетических факторов, а также факторов внешней среды в определении панкреатического фенотипа у пациентов с МВ [34]. В нашей работе у сибсов из одной семьи с одинаковым генотипом панкреатический статус различался — от нормального фенотипа до тяжёлой ПН (фекальная эластаза-1 < 50 мкг/г), при этом низкий уровень фекальной эластазы был отмечен у больных, несущих в своём геноме как тяжёлые, так и мягкие мутации, что может указы-

Таблица 3 / Table 3

Пары сибсов с различной степенью гепатобилиарного поражения
Sib pairs with different degree of cystic fibrosis liver disease

Пары сибсов Sib pairs	Генотип* Genotype*	Прогнозируемый фенотип Prognostic phenotype	Данные фиброластометрии Liver fibroelastometry data	Сцинтиграфические признаки портальной гипертензии Scintiographic signs of portal hypertension
Монозиготные близнецы Monozygotic twins	<i>c.1521_1523del, p.F508del</i> <i>c.1521_1523del, p.F508del</i>	Тяжёлый Severe	F3, F4	У обоих In both
Дизиготные близнецы Dizygotic twins	<i>c.1521_1523del, p.F508del</i> <i>c.1521_1523del, p.F508del</i>	Тяжёлый Severe	F0, F3	У обоих In both
Сибы Sibs	<i>c.1521_1523del, p.F508del</i> <i>c.1521_1523del, p.F508del</i>	Тяжёлый Severe	F0, F4	У сибса с F4 In F4 sib
Сибы Sibs	<i>c.1397C>G, p.S466X/c.3209G>A, p.R1070Q</i>	Тяжёлый Severe	F0, F4	У сибса с F4 In F4 sib
Сибы Sibs	<i>c.1545_1546del, p.Y515X/c.274G>A, p.E92K</i>	Вариабельный Variable	F1, F2	Нет None
Сибы Sibs	<i>c.1521_1523del, p.F508del/c.3929G>A, p.W1310X</i>	Тяжёлый Severe	F0, F4	У сибса с F4 In F4 sib
Сибы Sibs	<i>c.1521_1523del, p.F508del</i> <i>c.1521_1523del, p.F508del</i>	Тяжёлый Severe	F0, F1	Нет None
Сибы Sibs	<i>c.1521_1523del, p.F508del/c.2052dup, p.Q685Tfs*4</i>	Тяжёлый Severe	F0, F1	Нет None
Сибы Sibs	<i>c.1521_1523del, p.F508del/c.1766+2T>C</i>	Тяжёлый Severe	F2, F4	У сибса с F4 In F4 sib

Примечание. F0 — отсутствие фиброза печени; F1 — слабый фиброз печени; F2 — умеренный фиброз печени; F3 — выраженный фиброз печени; F4 — цирроз печени. *Согласно номенклатуре HGVS (Human Genome Variation Society; URL: <https://www.hgvs.org>).

Note. F0 — without liver fibrosis; F1 — mild liver fibrosis; F2 — moderate liver fibrosis; F3 — severe liver fibrosis; F4 — liver cirrhosis. *According to HGVS nomenclature (URL: <https://www.hgvs.org>).

вать на отсутствие чётких генотип-фенотипических корреляций и наличие других факторов, модифицирующих фенотип у таких пациентов [8, 35]. Модифицирующее действие на МВ могут оказывать как гены, продукты которых регулируют экспрессию белка CFTR, так и гены, влияющие на звенья патогенеза этого заболевания [36]. При этом полагают, что полиморфные варианты генов воспалительного ответа *CTNNB1*, *IRF4* и *KCNIP4*, кодирующих бета-катенин 1, регуляторный фактор интерферона 4 и рекомбинантный белок 4, взаимодействующий с калиевыми Kv-каналами (KCNIP4), могут быть ассоциированы с формированием ПН путём регуляции процессов воспаления ацинарной ткани и усиления обструкции выводных протоков с последующим развитием фиброза ПЖ [35]. Рецидивирующий симптоматический панкреатит может быть одним из факторов развития ПН, как правило, у пациентов с мягким генотипом МВ и исходно нормальным панкреатическим фенотипом, обусловливающим наличие «критической функциональной массы ацинарной ткани», необходимой для формирования воспалительного процесса [36]. В нашей выборке панкреатит был выявлен у 1 ребёнка с тяжёлым генотипом и генетически детерминированной тяжёлой ПН, что указывает на наличие дополнительных факторов риска развития панкреатита при МВ.

Поражение лёгких и формирование дыхательной недостаточности (ДН) является основной причиной смертности у больных МВ [13, 37]. Персистирующая респираторная инфекция сопровождается эпизодами обострений бронхолёгочного процесса, которые могут привести к необратимой ДН [19]. Среди инфекционных патогенов, вызывающих хронические формы лёгочной инфекции у больных МВ распространены *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [37, 38]. Колонизация дыхательных путей *P. aeruginosa* ассоциирована как со снижением лёгочной функции и частыми обострениями, так и с ухудшением нутритивного статуса и прогноза заболевания, в связи с чем при первичном высыпении этого патогена незамедлительно должна быть начата антибактериальная терапия [38]. Однако пока нет алгоритма действий при высыпении *P. aeruginosa* только у 1 из сибсов. При этом инфицированным, действительно, может оказаться только 1 ребёнок, в то же время существует вероятность ложноотрицательных результатов микробиологического анализа, в связи с чем решение должно прини-

маться индивидуально для пары пациентов, что требует тщательного анализа механизмов инфицирования *P. aeruginosa* каждого больного МВ. Между братьями и сёстрами в одной семье часто выявляется высокий риск перекрёстного инфицирования одинаковыми штаммами *P. aeruginosa* у сибсов [7]. При этом нами выявлено, что в 10 из 26 семей отмечалось инфицирование только одного из сибсов, несмотря на совместное проживание детей и достаточно близкий контакт между ними. Это может быть связано с влиянием генетических механизмов на восприимчивость больных МВ к *P. aeruginosa*. Известно, что однокарбонатные полиморфизмы генов *NOS3*, кодирующего эндотелиальную синтазу азота, тип 3 и гена *MIF*, кодирующего фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, могут быть ассоциированы с более низким риском колонизации *P. aeruginosa* у некоторых пациентов [18, 39]. При анализе данных флюметрии (ОФВ₁) и частоты бронхолёгочных обострений у больных МВ существенной разницы между сибсами не было выявлено, что связано с детским возрастом пациентов, поскольку лёгочная функция, как правило, ухудшается с течением МВ. Значимые корреляции между казуальными вариантами в гене *CFTR* и лёгочным фенотипом не установлены, однако известно, что пациенты с ПН обычно имеют более тяжёлые респираторные поражения [11, 40]. Ранее было установлено, что тяжесть поражения дыхательной системы и функции лёгких у пациентов с МВ более чем на 50% зависят от влияния генов-модификаторов [14, 40]. В дальнейшем путём полигеномного анализа ассоциаций (GWAS) и поиска генов-кандидатов были выявлены потенциальные гены-модификаторы лёгочного фенотипа, которые условно можно разделить на 4 группы в зависимости от их функций (табл. 4).

МВ-ассоциированный фиброз и цирроз печени являются самыми частыми осложнениями МВ, и их выявляемость составляет 17,9%, в то время как цирроза печени — 7,6% [41, 42]. В нашей выборке среди сибсов с различными формами поражения печени эти значения составили 38,9% и 27,8% соответственно. В развитии гепатобилиарного поражения при МВ могут участвовать такие факторы среди, как нарушения питания и медикаментозная гепатотоксичность, однако низкая конкордантность поражений печени у сибсов указывает на преимущественное значение генетических механизмов в формировании фенотипических проявлений [43–45],

Таблица 4 / Table 4

Гены-модификаторы лёгочного фенотипа, описанные у пациентов с МВ [13]
Pulmonary phenotype modifier genes in patients with cystic fibrosis [13]

Механизм модифицирующего действия Modifying effect mechanism	Гены-модификаторы Modifier genes
Участие в процессах регенерации тканей Tissue repair mechanisms	<i>TGFB1</i> , <i>NOS3</i>
Формирование воспалительной реакции и иммунного ответа Inflammatory and immune response	<i>MLBL2</i> , <i>IL8</i> , <i>HLA</i> , <i>NOS</i> , <i>CD14</i> , <i>MIF</i> , <i>APIP</i>
Ионный транспорт и продукция муцинов и мукопротеинов Ion transport with mucus and mucoproteins secretion	<i>SLC9A3</i> , <i>MUC5AC</i> , <i>MUC5B</i> , <i>MUC4</i> , <i>MUC20</i> , <i>SCNN1B</i> , <i>SCNN1G</i> , <i>TNFRSF1A</i> , <i>VNTR</i> , <i>SLC9A3</i> , <i>SLC6A14</i> , <i>TMC6</i>
Биотрансформация ксенобиотиков Xenobiotics biotransformation	<i>ADRB2</i> , <i>GST</i>

что объясняет вариабельность гепатобилиарного поражения у сибсов в нашей работе. Ранее было выявлено 29 генов, экспрессия которых коррелирует с тяжестью поражения печени при МВ [12]. Среди них были выделены гены рецепторов конечных продуктов избыточного гликозилирования (RAGE) *PRKCE*, *CCL2*, *TNF*, *NOS3*, *EDN1*, *ACE*, *TGFB1*, которые не только играют роль в развитии осложнений сахарного диабета и других мультифакториальных заболеваний [46], но также могут быть использованы в качестве прогностических маркеров развития фокального билиарного цирроза [47].

Выявлены ассоциации Z-аллеля гена *SERPINA1*, кодирующего ингибитор альфа-1 протеазы с развитием МВ-ассоциированного цирроза и портальной гипертензии [48]. Установлены также тесные корреляции между тяжестью течения МВ и экспрессией генов активации провоспалительных цитокинов (*TLR4*), печёночных макрофагов (*NCF2*, *RASGRPI*, *LGALS3*) и регуляторов ремоделирования матрикса печени (*PAI1*, *TIMP1*) [50].

Эпигенетические факторы имеют особое значение в патогенезе МВ у сибсов. Описана различная тяжесть гепатобилиарного поражения у сибсов с генотипом *p.F508del/p.F508del* гена *CFTR*, а также выявлена корреляция между экспрессией нескольких генов и клиническим течением МВ [12, 13]. В то же время было выявлено, что полиморфные варианты гена *GJA4* у пациентов, гомозиготных по *p.F508del*, ассоциированы с менее тяжёлыми респираторными поражениями [50]. В нашу выборку включена пара монозиготных близнецов с аналогичным генотипом гена *CFTR*, различающихся по фенотипу. Клиническая гетерогенность близнецов затрагивала не только выраженность фиброза печени, но и хроническое инфицирование *P. aeruginosa* [39]. Очевидно, что монозиготные близнецы имеют не только одинаковый казуальный вариант обеих аллелей гена *CFTR*, но и полностью идентичный генотип, что при одинаковом воздействии условий среды указывает на незначительный эффект генов-модификаторов и позволяет нам выдвинуть предположение о роли эпигенетических факторов в формировании фенотипа у больных МВ. Малые некодирующие молекулы РНК (микроРНК) относятся к одному из эпигенетических факторов, регулирующих экспрессию генов на посттранскрипционном уровне посредством взаимодействия с матричной РНК [51]. При взаимодействии микроРНК miR-101, miR-494 и miR-145 с 3'нетранслируемой областью (3'UTR) гена *CFTR* происходит снижение экспрессии муковисцидозного трансмембранных регулятора проводимости на 40–80% [51, 52]. Для усиления сниженной экспрессии гена *CFTR* при МВ и некоторых других заболеваниях следует определить возможности терапевтического применения антагонистов микроРНК в отношении miR-145-5p, miR-101-3p и miR-335-5p [52]. Вместе с тем выявлено, что микроРНК также играют роль в регуляции экспрессии других генов, влияющих как непосредственно на муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости, так и на другие воспалительные процессы. Например, установлено что повышение экспрессии микроРНК miR-93 ассоциировано со снижением экспрессии *IL8* у пациентов с МВ, инфицированных *P. aeruginosa*, что позволяет сделать предположение о возможной эффективности терапии молекулами, ми-

микрирующими активность pre-miR-93 у пациентов с МВ с целью снижения IL8-зависимого воспалительного ответа [53]. Также было выдвинуто предположение, что ещё одним эпигенетическим механизмом, моделирующим фенотип пациентов с МВ, является метилирование ДНК — присоединение метильной группы к цитозину в составе динуклеотида цитозин-гуанин (CpG), что приводит к изменению уровня транскрипции гена *CFTR* [54]. При анализе клинической гетерогенности у 3 пар монозиготных близнецов с генотипом *p.F508del/p.F508del* в клетках периферической крови была выявлена различная степень метилирования локусов, ассоциированная с воспалительным ответом у дискордантных по респираторному фенотипу близнецов [55]. Однако особенности этого механизма при МВ изучены ещё недостаточно для понимания его значимости формирования фенотипической вариабельности у детей с МВ. Сходство таких внешних условий, как диета, приверженность терапии и отсутствие вредных привычек, влияющих на формирование осложнений МВ, у сибсов особенно значимо в детском возрасте, предшествующем подростковому, поскольку осуществляется более тщательный контроль за образом жизни детей со стороны родителей. Медиана возраста пациентов в нашем исследовании составила 8,3 (4,8–12,9) года, что позволяет нивелировать различия условий среды и указывает на вероятное превалирование генетических факторов в формировании фенотипа у детей с МВ.

Ограничения исследования. Необходимо отметить некоторые ограничения исследования, в том числе использование ОФВ₁ в качестве маркера тяжести респираторного поражения при сравнении старших и младших сибсов, поскольку с возрастом этот показатель уменьшается. В связи с возрастными особенностями проведения флюметрии не во всех парах сибсов можно было сравнить этот показатель. Наше исследование является односторонним, однако данную выборку следует считать репрезентативной, поскольку указанная клиническая база является центром, в котором наблюдаются пациенты из разных регионов страны с различными патогенными нуклеотидными вариантами гена *CFTR* и социально-экономическим статусом. Небольшой размер выборки при изучении МВ, особенно у сибсов, связан с низкой частотой данного заболевания, однако среди подобных работ наш объём выборки — 53 случая МВ у сибсов является достаточным.

Заключение

У младших сибсов отмечается более ранний возраст постановки диагноза и начала базисной терапии. Как правило, дебют МВ в семье впервые фиксируется у старших сибсов, однако при отсутствии тяжёлых симптомов и специфической диагностики МВ, диагноз им может быть выставлен позже младших, что указывает на необходимость раннего скрининга МВ. Для сибсов с МВ, несмотря на одинаковый генотип, схожие условия среды, а также высокий риск перекрестного инфицирования, характерна широкая фенотипическая вариабельность, что указывает на возможное воздействие вторичных генетических и эпигенетических факторов на течение заболевания. Кроме казуальных генетических вариантов в гене *CFTR*, важную роль в модификации

фенотипа больных МВ могут играть не только гены-модификаторы, но и малые молекулы микроРНК, а также метилирование ДНК. Анализ вторичных генетических и эпигенетических факторов, влияющих на течение МВ, необходим для выявления предикторов тяжёлого течения МВ и разработки персонифицированного лечения.

Литература

(п.п. 4; 5; 7-17; 19-24; 26-36; 38; 40; 42-52; 54; 55
см. References)

1. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. *Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Национальный консенсус*. М.: Компания БОРГЕС; 2019.
2. Симонова О.И., Горинова Ю.В., Черневич В.П. Муковисцидоз: прорыв в терапии XXI века. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 23(1): 35–41. https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-1-35-41 https://elibrary.ru/ltytdg
3. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации – 2020 год*. М.: Медпрактика-М; 2022.
4. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., ред. *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2021.
5. Горинова Ю.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Никитин А.Г., Пеньков Е.Л., Красовский С.А. и др. Генотип-фенотипические корреляции течения кистозного фиброза у российских детей. Первое описание одиннадцати новых мутаций. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17(1): 61–9. https://doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1856 https://elibrary.ru/yugvsv
6. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021; 31(2): 226–37. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236 https://elibrary.ru/zkelnh
7. Каширская Н.Ю., Горяннова А.В., Семыкин С.Ю., Петрова Н.В., Хавкин А.И., Зинченко Р.А. Муковисцидоз-ассоциированный панкреатит: реализация гено-фенотипических связей в развитии острой и хронической патологии поджелудочной железы. *Вопросы детской диетологии*. 2020; 18(3): 65–74. https://doi.org/10.20953/1727-5784-2020-3-65-74 https://elibrary.ru/yugowni
8. Горинова Ю.В., Симонова О.И., Лазарева А.В., Черневич В.П., Смирнов И.Е. Опыт длительного применения ингаляций раствора тобрамицина при хронической синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(3): 50–3. https://elibrary.ru/uaxnwbd
9. Смирнов И.Е., Тарасова О.В., Лукина О.Ф., Кустова О.В., Сорокина Т.Е., Симонова О.И. Структурно-функциональное состояние лёгких при муковисцидозе у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(2): 11–7. https://elibrary.ru/twinwz
10. Плотникова О.М., Скоблов М.Ю. Роль микроРНК в патогенезе наследственных заболеваний. *Медицинская генетика*. 2020; 19(9): 5–17. https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.09.5-17 https://elibrary.ru/pphppu

References

1. Kondrat'eva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. *Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria, Therapy. National Consensus [Mukoviscidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiya. Natsional'nyy konsensus]*. Moscow: Kompaniya BORGES; 2019. (in Russian)
2. Simonova O.I., Gorinova Yu.V., Chernovich V.P. Cystic fibrosis: a breakthrough in 21st century therapy. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2020; 23(1): 35–41. https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-1-35-41 https://elibrary.ru/ltytdg (in Russian)
3. Kondrat'eva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., et al. *Register of Patients with Cystic Fibrosis in the Russian Federation – 2020 [Registr bol'nykh mukoviscidozom v Rossiyskoy Federatsii – 2020 god]*. Moscow: Medpraktika-M; 2022. (in Russian)
4. Kiseleva A., Klimushina M., Sotnikova E., Skirkko O., Divashuk M., Kurilova O., et al. Cystic fibrosis polymorphic variants in a Russian population. *Pharmgenomics Pers. Med.* 2020; 13: 679–86. https://doi.org/10.2147/PGPM.S278806
5. Scotet V., L'Hostis C., Férec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: incidence, survival and impact of the CFTR gene discovery. *Genes (Basel)*. 2020; 11(6): 589. https://doi.org/10.3390/genes11060589
6. Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Kondrat'eva E.I., eds. *Cystic Fibrosis [Mukoviscidoz]*. Moscow: Medpraktika-M; 2021. (in Russian)
7. Szczesniak R., Rice J.L., Brokamp C., Ryan P., Pestian T., Ni Y., et al. Influences of environmental exposures on individuals living with cystic fibrosis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2020; 14(7): 737–48. https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1753507
8. Somayaji R., Ramos K.J., Kapnadas S.G., Aitken M.L., Goss C.H. Common clinical features of CF (respiratory disease and exocrine pancreatic insufficiency). *Presse Med.* 2017; 46(6 Pt. 2): e109–24. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.03.021
9. Lavie M., Shemer O., Sarouk I., Bar-Aluma B.E., Dagan A., Efrati O., et al. Several siblings with Cystic Fibrosis as a risk factor for poor outcome. *Respir. Med.* 2015; 109(1): 74–8. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.11.012
10. Salvatore F., Scudiero O., Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: the role of modifier genes. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 111(1): 88–95. https://doi.org/10.1002/ajmg.10461
11. Geborek A., Hjelte L. Association between genotype and pulmonary phenotype in cystic fibrosis patients with severe mutations. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10(3): 187–92. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2011.01.005
12. Ekinci İ.B., Hizal M., Emiralioglu N. Differentially expressed genes associated with disease severity in siblings with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 56(5): 910–20. https://doi.org/10.1002/ppul.25237
13. Sepahzad A., Morris-Rosendahl D.J., Davies J.C. Cystic fibrosis lung disease modifiers and their relevance in the new era of precision medicine. *Genes (Basel)*. 2021; 12(4): 562. https://doi.org/10.3390/genes12040562
14. Vanscoy L.L., Blackman S.M., Collaco J.M., Bowers A., Lai T., Naughton K., et al. Heritability of lung disease severity in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175(10): 1036–43. https://doi.org/10.1164/rccm.200608-1164OC
15. Slieker M.G., van den Berg J.M., Kouwenberg J., van Berkhouwt F.T., Heijerman H.G., van der Ent C.K. Long-term effects of birth order and age at diagnosis in cystic fibrosis: a sibling cohort study. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45(6): 601–7. https://doi.org/10.1002/ppul.21227
16. Makarova M., Nemtsova M., Danishevich A., Chernevskiy D., Belenikin M., Krinitsina A., et al. The CFTR gene germline heterozygous pathogenic variants in Russian patients with malignant neoplasms and healthy carriers: 11,800 WGS results. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(9): 7940. https://doi.org/10.3390/ijms24097940
17. Marson F.A.L., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4(8): e37–8. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30188-6
18. Gorinova Yu.V., Savost'yanov K.V., Pushkov A.A., Nikitin A.G., Pen'kov E.L., Krasovskiy S.A., et al. Genotype-phenotype correlations of the course of cystic fibrosis in Russian children. The first description of eleven new mutations. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2018; 17(1): 61–9. https://doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1856 https://elibrary.ru/yugvsv (in Russian)
19. Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Vasilyeva T.A., Kondrat'eva E.I., Zhekaite E.K., Voronkova A.Y., et al. Analysis of CFTR mutation spectrum in ethnic Russian cystic fibrosis patients. *Genes (Basel)*. 2020; 11(5): 554. https://doi.org/10.3390/genes11050554
20. Brown S.D., White R., Tobin P. Keep them breathing: Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment. *JAAPA*. 2017; 30(5): 23–7. https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000515540.36581.92
21. Lopes-Pacheco M., Pedemonte N., Veit G. Discovery of CFTR modulators for the treatment of cystic fibrosis. *Expert. Opin. Drug Discov.* 2021; 16(8): 897–913. https://doi.org/10.1080/17460441.2021.1912732
22. Bardin E., Pastor A., Semeraro M., Golec A., Hayes K., Chevalier B., et al. Modulators of CFTR. Updates on clinical development and future directions. *Eur. J. Med. Chem.* 2021; 213: 113195. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113195
23. King J.A., Nichols A.L., Bentley S., Carr S.B., Davies J.C. An update on CFTR modulators as new therapies for cystic fibrosis. *Pediatr. Drugs.* 2022; 24(4): 321–33. https://doi.org/10.1007/s40272-022-00509-y
24. Yeh H.I., Sutcliffe K.J., Sheppard D.N., Hwang T.C. CFTR modulators: from mechanism to targeted therapeutics. In: *Handbook of*

- Experimental Pharmacology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2022. https://doi.org/10.1007/164_2022_597
25. Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondrat'eva E.I. Targeted therapy for cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2021; 31(2): 226–37. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236> <https://elibrary.ru/zkelnh> (in Russian)
26. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Front. Pharmacol.* 2020; 10: 1662. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01662>
27. Villanueva G., Marcenik G., Murphy M.S., Walshaw M., Cosulich R. Guideline Committee. Diagnosis and management of cystic fibrosis: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2017; 359: j4574. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4574>
28. Picard E., Aviram M., Yahav Y., Rivlin J., Blau H., Bentur L., et al. Familial concordance of phenotype and microbial variation among siblings with CF. *Pediatr. Pulmonol.* 2004; 38(4): 292–7. <https://doi.org/10.1002/ppul.20111>
29. Arrudi-Moreno M., García-Romero R., Samper-Villagrassa P., Sánchez-Malo M.J., Martín-de-Vicente C. Neonatal cystic fibrosis screening: Analysis and differences in immunoreactive trypsin levels in newborns with a positive screen. *An. Pediatr. (Engl. Ed.)*. 2021; 95(1): 11–7. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2020.04.022>
30. Munck A., Houssin E., Roussey M. The importance of sweat testing for older siblings of patients with cystic fibrosis identified by newborn screening. *J. Pediatr.* 2009; 155(6): 928e30. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.06.018>
31. Lui J.K., Kilch J., Fridlyand S., Dheyab A., Bielicki Kotkowski C. Non-classic cystic fibrosis: the value in family history. *Am. J. Med.* 2017; 130(8): e333–4. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.02.023>
32. Singh V.K., Schwarzenberg S.J. Pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16(Suppl. 2): 70–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.06.011>
33. Ooi C.Y., Durie P.R. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11(5): 355–62. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.05.001>
34. De Boeck K., Weren M., Proesmans M., Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics*. 2005; 115(4): 463–9. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1764>
35. Marson F.A.L., Bertuzzo C.S., de Araujo T.K., Hortencio T.D.R., Ribeiro A.F., Ribeiro J.D. Pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: influence of inflammatory response genes. *Pancreas*. 2018; 47(1): 99–109. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000963>
36. Kashirskaya N.Yu., Goryainova A.V., Semykin S.Yu., Petrova N.V., Khavkin A.I., Zinchenko R.A. Cystic fibrosis-associated pancreatitis: the implementation of genotype-phenotype correlation in the development of acute and chronic pancreatitis. *Voprosy detskoj diabetologii*. 2020; 18(3): 65–74. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2020-3-65-74> <https://elibrary.ru/ygowni> (in Russian)
37. Harun S.N., Wainwright C., Klein K., Hennig S. A systematic review of studies examining the rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2016; 20: 55–66. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.03.002>
38. Gorinova Yu.V., Simonova O.I., Lazareva A.V., Chernevich V.P., Smirnov I.E. Experience of the sustainable use of inhalations of tobramycin solution in chronic pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. *Rossijskiy pediatricheskij zhurnal*. 2015; 18(3): 50–3. <https://elibrary.ru/uaxnwb> (in Russian)
39. Laurans M., Arion A., Fines-Guyon M., Regeasse A., Brouard J., Leclercq R., et al. Pseudomonas aeruginosa and cystic fibrosis: first colonization to chronic infection. *Arch. Pediatr.* 2006; 13(Suppl. 1): S22–9. (in French)
40. Smirnov I.E., Tarasova O.V., Lukina O.F., Kustova O.V., Sorokina T.E., Simonova O.I. Structural and functional state of the lungs in cystic fibrosis in children. *Rossijskiy pediatricheskij zhurnal*. 2015; 18(2): 11–7. <https://elibrary.ru/twinwz> (in Russian)
41. Debray D., Corvol H., Housset C. Modifier genes in cystic fibrosis related liver disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2019; 35(2): 88–92. <https://doi.org/10.1097/MOG.000000000000050830>
42. Dana J., Girard M., Debray D. Hepatic manifestations of cystic fibrosis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2020; 36(3): 192–8. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000624>
43. Enaud R., Frison E., Missonnier S., Fischer A., de Ledinghen V., Perez P., et al. Cystic fibrosis and noninvasive liver fibrosis assessment methods in children. *Pediatr. Res.* 2022; 91(1): 223–9. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01427-4>
44. Dana J., Debray D., Beauprère A., Hillaire S., Fabre M., Reinhold C., et al. Cystic fibrosis-related liver disease: Clinical presentations, diagnostic and monitoring approaches in the era of CFTR modulator therapies. *J. Hepatol.* 2022; 76(2): 420–34. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.042>
45. Sakiani S., Kleiner D.E., Heller T., Koh C. Hepatic manifestations of cystic fibrosis. *Clin. Liver Dis.* 2019; 23(2): 263–77. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.12.008>
46. Sherwood J.S., Ullal J., Kutney K., Hughan K.S. Cystic fibrosis related liver disease and endocrine considerations. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2021; 27: 100283. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2021.100283>
47. Palaniappan S.K., Than N.N., Thein A.W., van Mourik I. Interventions for preventing and managing advanced liver disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 3(3): CD012056. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012056.pub3>
48. Paranjape A., Ruffin M., Harris A., Corvol H. Genetic variation in CFTR and modifier loci may modulate cystic fibrosis disease severity. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19(Suppl. 1): 10–4. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.11.001>
49. Ramsey M.L., Wellner M.R., Porter K., Kirkby S.E., Li S.S., Lara L.F., et al. Cystic fibrosis patients on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators have a reduced incidence of cirrhosis. *World J. Hepatol.* 2022; 14(2): 411–9. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i2.411>
50. Horn T., Ludwig M., Eickmeier O., Neerinex A.H., Maitland-van der Zee A.H., Smaczny C., et al. Impact of a gap junction protein alpha 4 variant on clinical disease phenotype in F508del homozygous patients with cystic fibrosis. *Front. Genet.* 2020; 11: 570403. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.570403>
51. Papi C., Gasparello J., Zurlo M., Cosenza L.C., Gambari R., Finotti A. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene (CFTR) is under post-transcriptional control of microRNAs: Analysis of the effects of agomirRNAs Mimicking miR-145-5p, miR-101-3p, and miR-335-5p. *Nanocoding RNA*. 2023; 9(2): 29. <https://doi.org/10.3390/nrcna09020029>
52. Plotnikova O.M., Skoblov M.Yu. MicroRNA role in hereditary genetic diseases. *Meditinskaya genetika*. 2020; 19(9): 5–17. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.09.5-17> <https://elibrary.ru/pphp-pu> (in Russian)
53. Fabbri E., Borgatti M., Montagner G., Bianchi N., Finotti A., Lampronti I., et al. Expression of microRNA-93 and Interleukin-8 during *Pseudomonas aeruginosa*-mediated induction of proinflammatory responses. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2014; 50(6): 1144–55. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2013-0160oc>
54. Scott M., De Sario A. DNA methylation changes in cystic fibrosis: Cause or consequence? *Clin. Genet.* 2020; 98(1): 3–9. <https://doi.org/10.1111/cge.13731>
55. Schamschula E., Haggmann W., Assenov Y., Hedtfeld S., Farag A.K., Roesner L.M., et al. Immunotyping of clinically divergent p.Phe508del homozygous monozygous cystic fibrosis twins. *J. Cyst. Fibros.* 2021; 20(1): 149–53. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.06.009>

Сведения об авторах:

Симонова Ольга Игоревна, доктор мед. наук, зав. пульмонологическим отд-ием ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, проф. каф. педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); **Черневич Вера Петровна**, мл. науч. сотр., лаб. редких наследственных болезней у детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Пахомов Александр Владимирович**, науч. сотр. лаб. медицинской геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Рейх Александра Павловна**, студентка клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); **Пущиков Александр Алексеевич**, канд. биол. наук, вед. науч. сотр., лаб. медицинской геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.