

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Симонов М.В.¹, Симонова О.И.^{1,2,3}, Чудакова Д.А.¹, Горинова Ю.В.¹, Кондакова О.Б.¹, Демьянов Д.С.¹,
Пушков А.А.¹, Савостьянов К.В.¹

Коморбидные состояния у детей с муковисцидозом из различных этнических групп Северо-Кавказского федерального округа

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница», 119049, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Муковисцидоз (МВ) — это аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, возникающее в результате наличия патогенных нуклеотидных вариантов в гене *CFTR*, кодирующем регулятор трансмембранного транспорта ионов хлора. Для МВ характерно нарушение секреторной функции клеток эпителия экзокринных желёз и, как следствие, ряд системных прогрессирующих патологических изменений в функционировании желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы и т.д. МВ может сопровождаться рядом коморбидных состояний (КС), в том числе приводящих к развитию взаимногоотягощения, влияющих на диагностику или выбор терапии. При этом КС при МВ могут отличаться в различных этнических группах и популяциях, в особенности географически изолированных. Таким образом, для более информированного подхода к диагностике и терапии МВ в определённых этнических группах и популяциях необходимо определение характерного для них репертуара КС.

Цель исследования — изучить КС у детей с МВ из различных этнических групп, проживающих на территории Северо-Кавказского федерального округа (СКФО).

Материалы и методы. В исследование были включены 125 пациентов с подтверждённым диагнозом МВ в возрасте от 2 мес до 17 лет 11 мес. Дети были разделены на группы согласно этнической принадлежности: жители Чеченской Республики ($n = 71$), Карачаево-Черкесской Республики ($n = 23$), Республики Дагестан ($n = 16$), Республики Ингушетия ($n = 9$), Республики Северная Осетия — Алания ($n = 6$).

Результаты. Частота и спектр КС у детей с МВ из этнических групп, проживающих на территории СКФО, отличаются от ранее описанных для пациентов с МВ в других популяциях и этнических группах. Наиболее частые КС, выявленные в данном исследовании, — гипертрофия аденоидов ($n = 51$; 40,8%), хронический гастрит ($n = 47$; 37,6%), лактазная недостаточность ($n = 38$; 30,4%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь ($n = 30$; 24%), задержка развития ребёнка ($n = 22$; 17,6%), аллергия различного генеза ($n = 21$; 16,8%) и последствия перинатального поражения центральной нервной системы ($n = 11$; 8,8%).

Заключение. Для ранней дифференциальной диагностики КС и дальнейшего ведения пациентов с МВ необходимо осуществлять междисциплинарный подход, в том числе с применением методов молекулярно-генетической диагностики, а также дополнительный контроль медицинских специалистов различного профиля. В первую очередь это должны быть специалисты по КС, преобладающим в данной популяции или этнической группе. При клиническом наблюдении детей, относящихся к этническим группам с территории СКФО, выбор такого подхода рекомендовано осуществлять с учётом выявленных в нашей работе особенностей КС при МВ, характерных для данных групп.

Ключевые слова: муковисцидоз; коморбидное состояние; ген *CFTR*; Северо-Кавказский федеральный округ; фенотип; этнос

Соблюдение этических стандартов. Работа выполнена в рамках реализации государственного задания и проведения научно-исследовательской работы «Изучение этиологических особенностей редких болезней, имеющих патогенетическую терапию» № 1220032300501-0, одобренное этическим комитетом (протокол № 10 от 06.10.2022) ФГАУ «НМИЦ здоровья детей».

Для цитирования: Симонов М.В., Симонова О.И., Чудакова Д.А., Горинова Ю.В., Кондакова О.Б., Демьянов Д.С., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Коморбидные состояния у детей с муковисцидозом из различных этнических групп Северо-Кавказского федерального округа. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2024; 5(2): 66–78 <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-2-66-78>
<https://elibrary.ru/wlrpmu>

Для корреспонденции: Симонов Максим Викторович — аспирант, врач-педиатр, младший научный сотрудник пульмонологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», 119991, Москва. E-mail: drsimonov@vk.com

Участие авторов:

Симонов М.В.	концепция, дизайн исследования, координация исследования, сбор материала и обработка данных, обзор публикаций по теме, написание текста, редактирование статьи;
Симонова О.И.	концепция и дизайн статьи, написание текста, редактирование;
Чудакова Д.А.	обзор публикаций по теме, написание текста, редактирование статьи;
Горинова Ю.В.	обзор публикаций по теме, концепция и дизайн статьи;
Кондакова О.Б.	концепция и дизайн статьи;
Демьянов Д.С.	редактирование статьи, молекулярно-генетические исследования;
Пушков А.А.	редактирование статьи, написание текста, молекулярно-генетические исследования;
Савостьянов К.В.	концепция, дизайн и редактирование статьи.
Все соавторы	утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Поступила 25.04.2024

Принята к печати 23.05.2024

Опубликована 31.07.2024

Maxim V. Simonov¹, Olga I. Simonova^{1,2,3}, Daria A. Chudakova¹, Yulia V. Gorinova¹, Olga B. Kondakova¹, Dmitriy S. Demyanov¹, Alexander A. Pushkov¹, Kirill V. Savostyanov¹.

Comorbid conditions in children with cystic fibrosis from various ethnic groups of the North Caucasus Federal District

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation;

³Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow, 119049, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive hereditary disease resulting from the presence of pathogenic nucleotide variants (NVs) in the *CTFR* gene, encoding a regulator of the transmembrane transport of chloride ions. CF is characterized by an impaired secretory function of the epithelial cells of exocrine glands and, as a consequence, a number of systemic progressive pathological changes in the functioning of the gastrointestinal tract, respiratory system, etc. CF might be accompanied by a number of comorbidities (CMs), including those leading to the development of mutual burden, affecting the diagnosis or choice of therapy. At the same time, of CMs repertoire in CF may vary in different ethnic groups and populations, especially geographically isolated ones. Thus, for more informed approach to the diagnosis and treatment of CF in certain ethnic groups and populations, it is necessary to determine the CMs repertoire characteristic of these groups.

Materials and methods. The study included one hundred twenty five 2 months to 17 years and 11 months patients with a confirmed diagnosis of CF. The children were divided into groups according to ethnicity: residents of the Chechen Republic (71 patient), residents of the Karachay-Cherkess Republic (23 patients), residents of the Republic of Ingushetia (9 patients), the Republic of Dagestan (16 patients), the Republic of North Ossetia — Alania (6 patients).

Results. The frequencies and spectrum of comorbidities (CMs) in CF children from ethnic groups living in the North Caucasus Federal District differ from those previously described for CF patients from other populations and ethnic groups. The most common CMs identified in this study are adenoid hypertrophy ($n = 51$; 40.8%), chronic gastritis ($n = 47$; 37.6%), lactase deficiency ($n = 38$; 30.4%), gastroesophageal reflux disease ($n = 30$; 24%), development retardation ($n = 22$; 17.6%), allergies of various origins ($n = 21$; 16.8%), and consequences of perinatal damage to the central nervous system ($n = 11$; 8.8%).

Conclusion. For the early differential diagnosis of CMs and further clinical management of pediatric CF patients, it is necessary to implement an interdisciplinary approach using of medical genetic methods, as well as additional monitoring by several medical specialists. First and foremost, the decision on which medical specialists should be involved in a clinical management of such patients should be based on the CMs repertoire prevailing in a given population or ethnic group. When performing a clinical monitoring of the CF children from the ethnic groups living predominantly in the North Caucasus Federal District, it is advisable to choose the therapeutic approach that takes into account the ethnic-specific features of CMs, identified in our work.

Keywords: cystic fibrosis; comorbid condition; *CFTR* gene; North Caucasian Federal District; phenotype; ethnicity

Compliance with ethical standards. The work was carried out as part of the implementation of the state task and the research work "Study of the etiological features of rare diseases with pathogenetic therapy" № 1220032300501-0, approved by the Ethics Committee (Protocol No. 10 of 06.10.2022) of the National Medical Research Center for Children's Health.

For citation: Simonov M.V., Simonova O.I., Chudakova D.A., Gorinova Y.V., Kondakova O.B., Demyanov D.S., Pushkov A.A., Savostyanov K.V. Comorbid conditions in children with cystic fibrosis from various ethnic groups of the North Caucasus Federal District. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2024; 5(2): 66–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-2-66-78> <https://elibrary.ru/wlrpmu>

For correspondence: Maxim V. Simonov, Junior Researcher, Pediatrician, Post-graduate Student, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, E-mail: drsimonov@vk.com

Contribution:

Simonov M.V.	concept, research design, research coordination, material collection and data processing, review of publications on the topic, article editing;
Simonova O.I.	concept and design of the article, writing the text, editing;
Chudakova D.A.	review of publications on the topic, writing the text, editing;
Gorinova Y.V.	review of publications on the topic, concept and design of the article;
Kondakova O.B.	concept and design of the article;
Demyanov D.S.	editing, molecular genetic research;
Pushkov A.A.	editing, writing, molecular genetic research;
Savostyanov K.V.	concept design of the article and editing.
All co-authors	are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received: April 25, 2024

Accepted: June 14, 2024

Published: July 31, 2024

Введение

Муковисцидоз (МВ; OMIM #219700) — это наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, возникающее из-за наличия патогенных нуклеотидных вариантов (НВ) в гене *CFTR* [1]. Ген *CFTR* расположен в хромосомной области 7q31.2 и кодирует муковисцидозный регулятор транспорта анионов (в основном ионов хлора) — трансмембранный белковый канал, играющий важную роль в транспорте ионов хлора клетками эпителия экзокринных желез [2]. Это, в свою очередь, приводит к нарушению их секреторной функции и множественным системным проявлениям заболевания, в частности, прогрессирующим патологическим изменениям в работе дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

По данным Всемирной организации здравоохранения, среди живых новорождённых МВ встречается с частотой от 1 : 1500 до 1 : 5000 [3]. В России, по данным программы «14 высокозатратных нозологий» Министерства здравоохранения РФ, в 2023 г. насчитывалось 4230 новорождённых с диагнозом МВ [4].

Основными направлениями в лечении больных МВ является ингаляционная терапия (бронхо- и муколитическая), ферментотерапия препаратами поджелудочной железы, антибактериальная терапия, диетотерапия, кинезитерапия [5]. Базисная терапия при МВ: ДНКаз (дорназа-α) — препарат, который был создан специально для муколитической терапии МВ; панкреатин — фермент поджелудочной железы с рН-чувствительной оболочкой, без метакриловой кислоты в виде мини-микросфер; урсодезоксихолевая кислота — гепатопротекторное средство, которое оказывает желчегонное действие [6, 7]. Различные КС могут влиять на выбор и применение основных методов лечения МВ, так при гиперчувствительности (аллергия) к препаратам базисной терапии, которые не имеют в настоящее время аналогов, стоит вопрос об отмене одного из вышеуказанных препаратов. Наличие у пациента с МВ стойкой неврологической симптоматики и судорожного синдрома затрудняет проведение кинезитерапии и зачастую служит противопоказанием к проведению данного метода лечения.

МВ может сопровождаться осложнениями, например, хроническим риносинуситом [8]. Независимо от МВ у пациента могут быть сопутствующие заболевания (коморбидные состояния, КС). Многие КС влияют на патогенез МВ, могут приводить к развитию взаимного отягощения и должны учитываться при выборе терапии [9]. При этом их репертуар отличается в различных этнических группах и популяциях, в особенности, географически изолированных. Например, в некоторых популяциях наиболее частое аутоиммунное КС при МВ — это целиакия [10]. Такая разница может быть обусловлена генетическими и эпигенетическими факторами, влиянием характерной для данного региона пищи или традиционно используемых медикаментозных препаратов на состав микробиоты пациентов. Извест-

но, что МВ значительно влияет на состав микрофлоры (микробиома) пациентов, но и микробиом, в свою очередь, также оказывает влияние на протекание заболевания и его КС, например, воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) — распространённых сопутствующих заболеваний при МВ. Согласно ряду исследований, микробиом ЖКТ и дыхательных путей у детей с МВ, проживающих на географически удалённых друг от друга территориях или относящихся к различным этническим группам, отличается по видовому составу [11]. Таким образом, в зависимости от состава микробиома в одних популяциях или этнических группах среди КС при МВ возможно преобладание заболеваний ЖКТ, а в других — болезней дыхательных путей. Клиническое проявление МВ и, предположительно, репертуар его КС в разных этнических группах могут определять характерные для данного этноса спектр и частоты НВ в *CFTR* и ряде других генов (так называемых «генов-модификаторов»), профили метилирования этих генов и их фланкирующих участков, паттерны экспрессии регуляторных микроРНК, влияющих на экспрессию данных генов и т. д. [12]. Ранее были выявлены особенности спектра и частот мутаций гена *CFTR* в популяциях юга России и Северного Кавказа, описаны их отличия от популяций из других регионов России [13–15]. Логично предположить, что и преобладающие КС при МВ среди пациентов с Северного Кавказа могут отличаться от ранее описанных в других популяциях.

В зарубежных исследованиях уже определён репертуар сопутствующих заболеваний при МВ для пациентов, относящихся к некоторым этническим группам, расам или популяциям из ряда разных регионов [16]. Однако, несмотря на очевидную клиническую важность определения спектра КС при МВ в различных этнических группах, они не описаны в опубликованных отечественных регистрах пациентов с МВ [17, 18]. Влияние этих состояний на инвалидизацию пациента, особенности базисного длительного лечения, порядок постоянного диспансерного наблюдения и реабилитации — все эти вопросы встают перед специалистами, которые длительно наблюдают таких сложных пациентов. В настоящее время в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России регулярно наблюдаются 125 пациентов из различных этнических групп Северного Кавказа. В нашей работе впервые охарактеризованы КС пациентов с МВ из этих этнических групп.

Цель исследования — изучить КС у детей с МВ из различных этнических групп, проживающих на территории Северного Кавказа.

Материалы и методы

Когорта пациентов, включённых в исследование, состояла из 125 пациентов с подтверждённым диагнозом МВ в возрасте от 2 мес до 17 лет 11 мес, получавших обследование и лечение в НМИЦ здоровья детей. Дети были разделены на группы согласно этнической принадлежности: жители Чечен-

ской Республики ($n = 71$), Карачаево-Черкесской Республики ($n = 23$), Республики Дагестан ($n = 16$), Республики Ингушетия ($n = 9$), Республики Северная Осетия — Алания ($n = 6$).

Лактазную недостаточность определяли с помощью «Lactose Intolerance quick test» (1 фрагмент из начального отдела тощей кишки). Воспалительные и дистрофические изменения слизистой оболочки желудка диагностировали методом инструментальной визуализации слизистой пищевода и желудка с помощью гибкого фиброэзофагогастроскопа. Диагностику анемии, сенсибилизации к аллергенам, нарушения углеводного обмена, острых вирусных заболеваний (цитомегаловирусная инфекция, новая коронавирусная инфекция и другие инфекции) проводили методом лабораторной диагностики — клинический (общий) анализ крови и биохимический анализ крови, в том числе метод ImmunoCAP. Наличие гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, определяли при помощи быстрого уреазного теста (1 фрагмент из слизистой оболочки антрального отдела желудка). Пункционную нефробиопсию проводили по жизненным показаниям (хроническая болезнь почек 3 стадии) для постановки морфологического диагноза. Биологическим материалом для генетического исследования служили образцы крови.

Молекулярно-генетическое исследование на наличие патогенных НВ гена *CFTR* проводили всем пациентам при наличии характерной клинической картины МВ и/или положительного результата неонатального скрининга на МВ и/или положительной потовой пробы. Поиск НВ осуществляли методом высокопроизводительного секвенирования с использованием гибридационной таргетной панели, разработанной нами ранее [15] и включающей всю последовательность нуклеотидов гена *CFTR*, в том числе некодирующие области. Общий размер панели — 300 000 нуклеотидов. Секвенирование осуществляли на платформе «MiSeq System» («Illumina»). Выявленные каузальные НВ были валидированы при помощи секвенирования методом Сэнгера на генетическом анализаторе «3500xL Genetic Analyzer» («Applied Biosystems») и описаны согласно номенклатуре HGVS с учётом принятых рекомендаций. Молекулярно-генетическое исследование на наличие патогенных вариантов в гене *HBB* проводили на основании наличия у пациента выраженного увеличения селезёнки, незначительно выраженной гипохромной анемии. Поиск делеций и дупликаций в хромосомной области 22q11.2 методом мультиплексной лигазозависимой амплификации проб (MLPA) осуществляли ввиду наличия врождённого порока развития сердца (тетрада Фалло), судорожного синдрома и фенотипических особенностей. Поиск патогенных вариантов в гене *G6PD* вели ввиду снижения уровня глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, клинической картины острой гемолитической анемии, употребления в пищевом рационе конских бобов *Vicia fava*. Цитогенетическое исследование для определения кариотипа

проводилось ввиду фенотипических проявлений, характерных для пациентов с синдромом Дауна.

Все лабораторные, инструментальные и молекулярно-генетические исследования проводили по показаниям, ввиду жалоб или наличия клинической картины того или иного заболевания.

Результаты

При обследовании 125 детей с МВ из различных этнических групп Северного Кавказа были выявлены особенности анамнеза и КС моногенной и мультифакториальной природы. Заболевания были разделены согласно медицинскому профилю (рис. 1). Из них преобладающими являлись заболевания, относящиеся к области педиатрии и акушерства, — 16 пациентов. Из них различные патологические состояния во время антенатального периода выявлены у 8 (6,4%) матерей, чьи дети вошли в когорту пациентов с МВ: замершая беременность — у 2, антенатальная гибель плода — у 1, выкидыш — у 5. Близкородственный брак был у 2 матерей. Цитомегаловирусная инфекция выявлена у 6 (4,8%) пациентов.

Помимо этого, 11 выявленных КС относились к гастроэнтерологическому профилю: лактазная недостаточность, хронический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аплазия желчного пузыря, криптогенный (токсический) гепатит, полипоз желчного пузыря, калькулезный холецистит, дискинезия желчевыводящих путей, энтероколит, вызванный *Clostridioides difficile*, гастроэнтерит, колит, колит (табл. 1).

Среди этих КС наиболее часто встречалась лактазная недостаточность.

Девять КС относились к неврологическому профилю (задержка развития, последствия перинатального поражения центральной нервной системы, эпилепсия, церебральная ишемия, недоношенность, синдром гипервозбудимости, парасомнии, спастический тетрапарез, простые моторные тики) (табл. 2). Наиболее частым заболеванием неврологического профиля являлась задержка развития ребёнка — 22 (17,6%) пациента. Из них задержка физического развития наблюдалась у 6 пациентов, психомоторного развития — у 10, психоречевого развития — у 6. Последствия перинатального поражения центральной нервной системы выявлены у 11 пациентов (8,8% от общего числа обследуемых). Судорожный синдром (эпилепсия) диагностирован у пациентов № 2, № 3, № 5, которые описаны в нашем исследовании как пациенты с самыми тяжёлыми КС. Примечательно, что судорожный синдром у пациентов № 3 и № 5 сопровождался наличием хромосомной аномалии.

Наиболее часто встречающимися и сопутствующими МВ генетически обусловленными заболеваниями моногенной природы были хромосомный микроделеционный синдром (велокардиофациальный синдром), β -талассемия и синдром Дауна — по 1 (0,8) пациенту.

Редко встречающиеся КС различного медицинского профиля и особенности анамнеза пациентов:

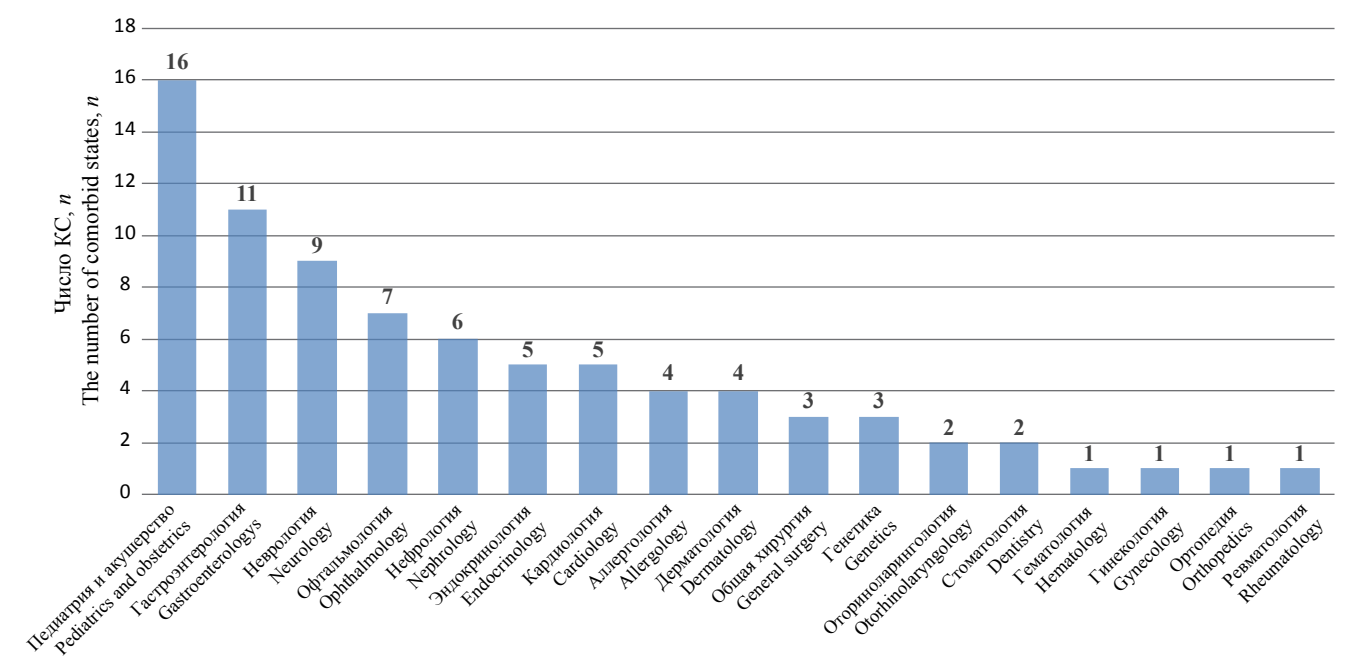


Рис. 1. Число КС различного медицинского профиля у пациентов с МВ из различных этнических групп Северного Кавказа.

Fig. 1. The number of various comorbid conditions in patients with cystic fibrosis from several ethnic groups from the North Caucasus.

Таблица 1. Заболевания гастроэнтерологического профиля
Table 1. Gastroenterological diseases

КС Comorbid condition	Пациенты Patients	
	n	%
Лактазная недостаточность Lactase deficiency	38	30,4
Хронический гастрит (из них не ассоциированный с <i>H. pylori</i> — 39, ассоциированный — 8 пациентов) Chronic gastritis (39 of them are not associated with <i>H. pylori</i> , 8 patients are associated)	47	37,6
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Gastroesophageal reflux disease	30	24,0
Аплазия желчного пузыря Aplasia of the gallbladder	4	3,2
Криптогенный (токсический) гепатит Cryptogenic (toxic) hepatitis	1	0,8
Полипоз желчного пузыря Gallbladder polyposis	1	0,8
Калькулезный холецистит Calculous cholecystitis	4	3,2
Дискинезия желчевыводящих путей Biliary dyskinesia	5	4,0
Энтероколит, вызванный <i>C. difficile</i> Enterocolitis caused by <i>C. difficile</i>	2	1,6
Гастроптоз Gastroptosis	1	0,8
Колонптоз Colonoptosis	1	0,8

- 1) гематология: гемолитический криз (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, фавизм) — 1 (0,8%);
2) гинекология: дисфункция яичников — 1 (0,8%);
- 3) ревматология: реактивная артропатия — 1 (0,8%);
4) ортопедия — вальгусная установка голеней и плосковальгусные стопы — 1 (0,8%);

Таблица 2. Заболевания неврологического профиля
Table 2. Neurological diseases

КС Comorbid condition	Пациенты Patients	
	n	%
Задержка развития Developmental delay	22	17.6
в том числе: including:		
задержка физического развития delayed physical development	6	4.8
задержка психомоторного развития delayed psychomotor development	10	8
задержка психоречевого развития delayed psycho-speech development	6	4.8
Последствия перинатального поражения центральной нервной системы Consequences of perinatal damage to the central nervous system	11	8.8
Эпилепсия Epilepsy	3	2.4
Церебральная ишемия Cerebral ischemia	2	1.6
Недоношенность Prematurity	1	0.8
Синдром гипервозбудимости Hyperexcitability syndrome	1	0.8
Парасомнии Parasomnia	1	0.8
Спастический тетрапарез Spastic tetraparesis	1	0.8
Простые моторные тики Simple motor tics	1	0.8

5) оториноларингология: гипертрофия аденоидов — 51 (40,8%) (из них I степени — 8; II степени — 32; III степени — 11); хронический тонзиллит — 5 (4%);

6) аллергология: гиперчувствительность организма — 21 (16,8%) (из них пищевая — 10, лекарственная — 10, сенсibilизация к домашней пыли — 1); атопический дерматит — 8 (6,4%); атопический конъюнктивит — 3 (2,4%); поллиноз — 1 (0,8%);

7) дерматология: доброкачественное образование кожи (меланоцитарный невус — 1 (0,8%), беспигментный невус — 1 (0,8%), вульгарные бородавки — 1 (0,8%), папилломатоз — 1 (0,8%), инфантильная (младенческая) гемангиома — 5 (4%)); дерматит — 4 (3,2%) (из них с себорейным дерматитом — 2, с пелёночным дерматитом — 2); акне вульгарис — 1 (0,8%); ониходистрофия неуточнённая — 1 (0,8%);

8) нефрология: наследственная нефропатия, рецидивирующая гематурия, острый пиелонефрит, интерстициальный нефрит на фоне внутриутробной инфекции, энурез, ннейрогенный гиперрефлекторный мочевого пузыря — по 1 (0,8%);

9) стоматология: хронический фиброзный пульпит, периапикальный абсцесс — по 1 (0,8%);

10) общая хирургия: грыжа различной локализации — 2 (1,6%) (из них пупочная — 1, паховая — 1); предбрюшинная липома — 1 (0,8%); свищ желудка — 1 (0,8%);

11) эндокринология: нарушение углеводного обмена — 7 (5,6%) (из них МВ-ассоциированный сахарный диабет — 3, нарушение толерантности к глюкозе — 4); изменения щитовидной железы — 4 (3,2%) (из них диффузный нетоксический зоб — 3, субклинический гипотиреоз — 1); нарушение минерального обмена и костеобразования — 4 (3,2%); задержка роста — 4 (3,2%); экзогенно-конституциональное ожирение — 1 (0,8%);

12) офтальмология: дисфункция мейбомиевых желез, ретинопатия недоношенных, акриокситит новорождённого, гиперметропатия, ангиопатия сетчатки, астигматизм, лекарственная катаракта — по 1 (0,8%);

13) кардиология: вторичная лёгочная гипертензия — 2 (1,6%); врождённый порок сердца (тетрада Фалло), формирующееся лёгочное сердце, межпредсердное сообщение, нарушение проводимости сердца (парциальный феномен предвозбуждения желудочков) — по 1 (0,8%).

Кроме того, в нашем исследовании особого внимания заслуживают пациенты с МВ, у которых были выявлены тяжёлые КС, которые значимо повлияли на диагностику, обследование и лечение МВ (пациенты № 1–5). Приводим данные клинических наблюдений.

Клиническое наблюдение 1

Пациент из Республики Дагестан. Наблюдается с диагнозом МВ, генотип: *c.1545_1546del, p.Y515*/c.350G>A, p.R117H*. С возраста 5 лет в анализах мочи выявлялась протеинурия 0,5–2,0 г/л с тенденцией к повышению значений, гематурия до 15 в поле зрения, снижение функции почек по клубочковой фильтрации: креатинин 76 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 66 мл/мин. Отмечались субнефротическая протеинурия (альбуминурия), снижение функции почек по клубочковой фильтрации (СКФ по формуле Шварца 65 мл/мин), кальциурии не отмечено. Проведены ультразвуковое исследование и компьютерная томография почек — данных о нефрокальцинозе нет. Ребёнку инициирована нефропротективная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом. По результатам пункционной нефробиопсии описан хронический интерстициальный нефрит со склерозом интерстиция около 60–70%, диффузный сегментарный и глобальный гломерулосклероз, в интерстиции отмечались пенистые клетки и кальцинаты. С учётом объёма поражения и выраженной интерстициальной инфильтрации инициирована стероидная терапия преднизолоном 1 мг/кг в сутки в течение 4 нед.

Таким образом, у ребёнка с МВ обнаружена сопутствующая патология: наследственная нефропатия, протеинурия, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек 3 стадии. Морфологический диагноз: хронический интерстициальный нефрит, диффузный сегментарный и глобальный гломерулосклероз. Выявленное КС повлияло на терапию МВ в виде ограничения проведения кинезитерапии в период эпилептической активности. Поскольку пациенты с бета-талассемией подвержены частым инфекционным заболеваниям, КС также привело к назначению дополнительных курсов антибактериальной терапии.

Клиническое наблюдение 2

Пациент из Республики Дагестан. Наблюдается с диагнозом МВ, генотип: *c.1521_1523del, p.F508del/c.1040G>A, p.R347H*. В 6 мес по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга описано объёмное образование задней черепной ямки, тампонирующее IV желудочек, апертуру Мажанди и основную цистерну с признаками нарушения ликворооттока, выраженной окклюзионной тривентрикулярной гидроцефалии, а также постгипоксическая

энцефалопатия. По жизненным показаниям проведено микрохирургическое удаление опухоли IV желудочка. По результатам гистологического исследования биопсии описана гематома с наличием капсулы, картина кровоизлияния в мозжечок. В 2 года, при контрольном проведении МРТ головного мозга, описан спаечный процесс в задней черепной ямке, признаки внутренней окклюзионной тривентрикулярной гидроцефалии на уровне выхода IV желудочка, атрофия мозолистого тела. В 3 года 11 мес впервые судорожный синдром в виде «замирания» в течение 3 мин, без потери сознания. С 4 лет назначена противосудорожная терапия, на фоне терапии сохранялись эпизоды судорожных припадков. В дальнейшем, на основании выраженного увеличения селезёнки, незначительно выраженной гипохромной анемии, проведена консультация гематолога. При молекулярно-генетическом исследовании гена *HBB* обнаружен патогенный НВ *c.315+1G>A (rs33945777)* в гетерозиготном состоянии, описанный у пациентов с бета-талассемией (OMIM #603902), наследуемой по аутосомно-доминантному типу.

Таким образом, у ребёнка с МВ из Республики Дагестан установлены следующие патологические состояния: объёмное образование задней черепной ямки, структурная фокальная эпилепсия с приступами и бета-талассемия. Выявленное КС повлияло на терапию МВ в виде ограничения проведения кинезитерапии в период эпилептической активности. Поскольку пациенты с бета-талассемией подвержены частым инфекционным заболеваниям, КС также привело к назначению дополнительных курсов антибактериальной терапии.

Клиническое наблюдение 3

Пациент из Карачаево-Черкесской Республики. Наблюдается с диагнозом МВ, генотип: *c.274G>A, p.E92K/c.3846G>A, p.W1282**. В возрасте 1 мес при контрольном проведении эхокардиографии выявлен врождённый порок развития сердца — тетрада Фалло. В возрасте 6 лет проведена радикальная коррекция порока. В 8 мес жизни стационарное лечение по поводу острого нарушения мозгового кровообращения в бассейнах передней мозговой артерии, средней мозговой артерии и задней мозговой артерии справа и слева, судорожного синдрома в виде эпилептических спазмов. Начата противосудорожная терапия. По данным электроэнцефалографии головного мозга, во время бодрствования и сна зарегистрирована региональная эпилептиформная активность. По данным МРТ головного мозга — картина зон кистозно-глиозных изменений больших полушарий (больше справа) с наличием диффузных мелкоочечных участков геморража, вторичного расширения наружных и внутренних ликворных пространств, уменьшения объёма гиппокампов ($D > S$), истончения мозолистого тела. Ввиду наличия многочисленных сопутствующих патологий

и фенотипических особенностей ребёнка заподозрен микроделеционный синдром. Принимая во внимание лицевые дизморфии (вторичная микроцефалия, лоб, сдавленный в височных областях, монголоидный разрез глаз, эпикант, микростомия, вздёрнутая верхняя губа, готическое нёбо, уплощённое лицо, арочные брови, тонкие, конические пальцы кистей), тетрада Фалло, проведён поиск делеций и дупликаций в хромосомной области 22q11.2 методом MLPA. Выявлена делеция ?_g.19241598-g.21349191_? в гетерозиготном состоянии в хромосомной области 22q11.2. Учитывая лицевые дизморфии, врождённый порок развития сердца и результаты цитогенетического исследования, у ребёнка диагностирована хромосомная аномалия: микроделеция длинного плеча хромосомы 22 (22q11.2). В связи с неполной клинической картиной и отсутствием иммунодефицита у ребёнка установлен велокардиофациальный синдром (OMIM #602054).

Выявленное КС повлияло на терапию МВ в виде ограничения проведения кинезитерапии в период эпилептической активности, а также необходимости назначения высокобелковых смесей, поскольку у пациента диагностирована тяжёлая степень белково-энергетической недостаточности.

Клиническое наблюдение 4

Пациент из Республики Дагестан. Наблюдается с диагнозом МВ, генотип: *c.1545_1546del, p.Y515* в гомозиготном состоянии. Во время плановой госпитализации появились жалобы на выраженную боль в животе, бледность кожного покрова, десатурацию до 86%. Лабораторно: гемоглобин 67 г/л, лейкоцитоз $21,39 \times 10^9$ /л, ретикулоцитоз 61,60%, повышение общего билирубина до 120,4 мкмоль/л, прямого билирубина до 11,2 мкмоль/л, С-реактивного белка до 35,58 мг/л, ферритина до 2978 нг/мл, выраженный синдром цитолиза. Признаков кровопотери не выявлено. Кожные покровы и склеры иктеричные, моча тёмно-коричневого цвета — картина острой гемолитической анемии. Достоверных данных, позволяющих предположить тромботическую микроангиопатию, иммунную гемолитическую анемию, не было. Ввиду отсутствия приёма новых лекарственных препаратов лекарственный генез гемолиза был маловероятен. По жизненным показаниям проведена инфузия эритроцитарной взвеси из расчёта 12,5 мл/кг. Учитывая отрицательный прямой антиглобулиновый тест и этническую принадлежность пациента, прежде необходимо было исключить гемолитический криз, связанный с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Согласно базе данных OMIM, патогенные НВ в гене *G6PD*, кодирующем глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, описаны у пациентов с гемолитической анемией, возникающей вследствие дефицита данного фермента (OMIM #611162). Лабораторно у пациента было выявлено снижение цитозольного фермента до 176 мЕд/10⁹ эр (N 244–299). При сборе анамнеза выяснилось, что

накануне в пищевом рационе пациент впервые употребил конские бобы *Vicia fava*. Проведено секвенирование клинического экзона, патогенных вариантов в гене *G6PD* не обнаружено. Диагноз фавизм (гемолитическая желтуха, связанная с употреблением конских бобов *Vicia fava*) установлен клинически. В данном случае выявленное КС не повлияло на выбор терапии МВ, но проведение молекулярно-генетического анализа позволило исключить гемолитический криз, связанный с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Клиническое наблюдение 5

Пациент из Чеченской Республики. Наблюдается с диагнозом МВ, генотип: *c.1545_1546del, p.Y515X/c.1163C>T, p.Thr388Met*. С рождения у пациента отмечалась грубая задержка психомоторного развития. Учитывая фенотипические проявления в виде уплощённых лица и переносицы, брахицефалию, короткую широкую шею, плоский затылок, а также монголоидный разрез глаз, заподозрен синдром Дауна. В 11 мес жизни проведено цитогенетическое исследование, по результатам которого обнаружен кариотип 47,XY, 21+. В 4 года впервые эпизод судорожных приступов, ввиду чего назначена антиконвульсантная терапия. На фоне терапии отмечалось снижение частоты эпилептических приступов.

Таким образом, у ребёнка с МВ, принадлежащего к чеченской этнической группе, выявлена хромосомная аномалия — синдром Дауна, с проявлением грубой задержки психомоторного развития, структурной фокальной эпилепсией. КС повлияло на терапию МВ в виде назначения дополнительных курсов антибактериальной терапии, высокой восприимчивости ребёнка к синдромом Дауна к инфекционным заболеваниям.

Обсуждение

В ходе исследования было выявлено 3 КС моногенной природы, 2 — с проявлением неврологической симптоматики в рамках хромосомной аномалии, 1 — как осложнение после лечения объёмного образования задней черепной ямки. При исследовании делеций и дупликаций в хромосомной области 22q11.2 методом MLPA у пациента № 3 выявлена делеция ?_g.19241598-g.21349191_? в гетерозиготном состоянии, которая описана у пациентов с велокардиофациальным синдромом. При проведении цитогенетического исследования у пациента № 5 обнаружен кариотип 47,XY, 21+, характерный для пациентов с синдромом Дауна. Сочетание МВ и синдрома Дауна уже описывалось в источниках литературы. Так, Е.В. Бойцова и соавт. представили случай посмертной диагностики сочетания МВ с синдромом Дауна. Неблагоприятный исход заболевания был связан с тяжёлым поражением лёгких и сердечной недостаточностью на фоне наследственной мультисистемной патологии. Прижизненный диагноз был затруднён в связи с отри-

цательными результатами скрининга, отсутствием типичных клинических симптомов и наличием у ребёнка хромосомной аномалии [20].

В ходе молекулярно-генетического исследования всей когорты пациентов мы идентифицировали различные патогенные варианты гена *CFTR* (табл. 3). Обращает на себя внимание НВ *c.1163C>T*, *p.Thr388Met*, который отсутствует в базе данных *cftr2.org* [21] и описан как вариант с неизвестной клинической значимостью согласно базе данных ClinVar [22]. Диагноз пациенту № 5 был установлен на основании снижения панкреатической эластазы кала-1 до 27 мкг Э/г кала, рентгенологических признаков хронического бронхита, сомнительных результаты потовой пробы. В литературе сообщалось о наличии варианта *c.1163C>T* у лиц, болеющих МВ-подобным синдромом, диссеминированной бронхоэктазией, хронической обструктивной болезнью лёгких, бронхиальной астмой, без убедительных доказательств причинно-следственной связи НВ *c.1163C>T* с МВ [23, 24].

При поступлении все пациенты проходили обязательную лабораторную диагностику на ВИЧ-инфекцию. Ни у одного пациента из когорты, охарактеризованной в данном исследовании, ВИЧ-инфекция не была обнаружена. Однако описаны единичные случаи ВИЧ-инфекции у взрослых больных с МВ, а также клинический случай инфицирования ребёнка с МВ во время аденотомии [37]. В данном исследовании у пациентов также не было выявлено КС, связанных с ВЗК, эозинофильного эзофагита и ревматологических заболеваний, которые были описаны ранее как самые частые у пациентов с МВ из других регионов [10].

В нашей работе впервые в России обобщены данные о КС 125 пациентов с МВ из различных этнических групп, проживающих на территории Северо-Кавказского федерального округа (СКФО). Всего у пациентов было выявлено 76 КС мультифакториальной природы. Чаще всего встречались заболевания гастроэнтерологического (11 КС) и неврологического (9 КС)

профиля. Наиболее частым гастроэнтерологическим заболеванием оказался хронический гастрит, который был диагностирован у 46 пациентов (36,7% от общего числа обследуемых). Наличие хронического гастрита, вероятно, связано не только с образом жизни, нарушением диетотерапии, но и зачастую частым и длительным применением антибактериальных препаратов [38]. Такие препараты высокоэффективны для купирования симптомов обострения и достижения контроля над бактериальной инфекцией, но также оказывают влияние на ЖКТ. Довольно частым аутоиммунным коморбидным заболеванием у детей с МВ, проживающих в других регионах, является целиакия [10, 39]. Довольно распространены также ВЗК. Так, в когорте из 60 055 пациентов с МВ 495 имели ВЗК. При этом болезнь Крона была диагностирована у 380 человек, а язвенный колит — у 105. В нашем исследовании среди пациентов с МВ из различных этнических групп Северного Кавказа целиакия не была выявлена. То, что она характерна для пациентов с МВ из других регионов России и других стран, подтверждает и наш многолетний опыт наблюдения и лечения детей с МВ в НМИЦ здоровья детей. Наиболее частым КС в когорте пациентов из СКФО оказалась гипертрофия аденоидов, выявленная у 51 (40,8%) пациента.

Как уже упоминалось ранее, в ряде случаев наличие КС препятствует полноценному обследованию и лечению МВ, влияет на его течение. Так, в случае хронической болезни почек заболевание утяжеляет общее состояние пациента, декомпенсируя течение МВ. При назначении иммуносупрессивной терапии увеличивается восприимчивость к инфекциям, возникает риск развития катаракты, а также повышенного гипергидроза, что может привести к возникновению или усугубить течение синдрома псевдо-Барттера [40]. В период острого гемолитического криза состояние пациента с МВ расценивается как крайне тяжёлое и зачастую требует незамедлительной гемотрансфузии, что является нежелательным у пациентов с МВ. После переливания компонентов крови возникает

Таблица 3. Спектр патогенных вариантов в гене *CFTR* у детей с МВ, имевших тяжёлые КС

Table 3. The spectrum of pathogenic variants in the *CFTR* gene in children with cystic fibrosis who had severe comorbidities

№	НВ Nucleotide variant	Аминокислотный вариант Amino acid variant	Идентификатор варианта в dbSNP Option ID in dbSNP	Частота минорного аллеля (gnomAD v4.0.0), % Frequency of the minor allele (gnomAD v4.0.0), %	Описание Description
1	<i>c.1545_1546del</i>	<i>p.Y515*</i>	rs121908776	0.0005	[25, 26]
2	<i>c.3846G>A</i>	<i>p.W1282*</i>	rs77010898	0.03	[27, 28]
3	<i>c.1521_1523del</i>	<i>p.F508del</i>	rs113993960	1.2	[29, 30]
4	<i>c.274G>A</i>	<i>p.E92K</i>	rs121908751	0.0001	[31, 32]
5	<i>c.1040G>A</i>	<i>p.R347H</i>	rs77932196	0.005	[33, 34]
6	<i>c.350G>A</i>	<i>p.R117H</i>	rs78655421	0.2	[35, 36]
7	<i>c.1163C>T</i>	<i>p.Thr388Met</i>	rs143860237	0.02	[23, 24]

риск сенсibilизации, которая может привести к отторжению трансплантата и другим осложнениям [41].

В нашем исследовании почти половина пациентов ($n = 51$; 40,8%) имели гипертрофию аденоидов, что привело к возникновению хронического очага инфекции в верхних отделах дыхательных путей, способствовало обострению МВ и требовало назначения дополнительной антибактериальной терапии. Судорожный синдром препятствует адекватному приёму базисной терапии МВ и может служить противопоказанием к проведению кинезотерапии, вакцинопрофилактики, а также ряда исследований, необходимых для адекватной оценки состояния ребёнка, болеющего МВ [42]. Задержка физического развития ребёнка осложняет адекватную и своевременную нутритивную поддержку пациентов с МВ, особенно пациентов с патогенными НВ гена *CFTR*, относящимися к так называемым вариантам I–III класса — «тяжёлым» патогенным НВ [26, 43]. Наконец, известно, что лактазная недостаточность (КС, наиболее часто встречающееся в данной когорте пациентов) затрудняет подбор нутритивной поддержки детей с МВ [44].

Заключение

Медицинские специалисты различного профиля могут столкнуться в клинической практике с пациентами с МВ и различными КС мультифакториальной природы, а также генетически обусловленными КС моногенной природы. Коморбидность следует заподозрить при наличии характерного фенотипа, клинических и лабораторных данных. С целью ранней дифференциальной диагностики КС и дальнейшего ведения пациентов с МВ необходимо осуществлять междисциплинарный подход, включающий применение методов молекулярно-генетической диагностики. При клиническом наблюдении детей, относящихся к этническим группам с территории СКФО, выбор такого подхода рекомендовано осуществлять с учётом выявленных в нашей работе особенностей КС при МВ, характерных для данных групп. В частности, в первую очередь необходимо привлечение таких специалистов, как гастроэнтеролог и невролог.

ЛИТЕРАТУРА

- Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B.S., Alon N.O., Rozmahel R., Grzelczak Z., et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989; 245(4922): 1066–73. <https://doi.org/10.1126/science.2475911>
- Cutting G.R. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat. Rev. Genet.* 2015; 16(1): 45–56. <https://doi.org/10.1038/nrg3849>
- World Health Organization. Available at: <https://who.int>
- Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Старинова М.А., Амелина Е.Л. и др. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы. *Пульмонология*. 2023; 33(2): 171–81. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181> <https://elibrary.ru/dbhmer>
- Баранов А.А., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Шерман В.Д., Симонова О.И. и др. Проблемы диагностики муковисцидоза и пути их решения в России. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11(6): 16–23. <https://doi.org/10.15690/pf.v11i6.1211> <https://elibrary.ru/tgiwut>
- Липов Д.С., Скворцов В.В., Лукина М.А., Горшенина М.В., Луговкина А.А., Салтовская Т.А. Муковисцидоз. *Медицинская сестра*. 2017; (4): 22–30. <https://elibrary.ru/ystigt>
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е.В., Белевский А.С. и др. *Кистозный фиброз (муковисцидоз): Клинические рекомендации*. М.; 2021.
- Шумкова Г.Л., Амелина Е.Л., Красовский С.А., Крылова Н.А. Особенности течения хронического риносинусита у взрослых больных муковисцидозом на фоне таргетной терапии CFTR-модуляторами. *Пульмонология*. 2024; 34(2): 257–63. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-2-257-263> <https://elibrary.ru/nbraku>
- Patel D., Shan A., Mathews S., Sathe M. Understanding cystic fibrosis comorbidities and their impact on nutritional management. *Nutrients*. 2022; 14(5): 1028. <https://doi.org/10.3390/nu14051028>
- Янкина Г.Н., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Дорошенко И.В., Ребриенко М.В., Рафикова Ю.С. и др. Муковисцидоз: коморбидность с другими тяжелыми заболеваниями. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023; (3): 98–111. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-98-111> <https://elibrary.ru/ikhbwz>
- Deschamp A.R., Chen Y., Wang W.F., Rasic M., Hatch J., Sanders D.B., et al. The association between gut microbiome and growth in infants with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22(6): 1010–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.08.001>
- Butnariu L.I., Țarcă E., Cojocaru E., Rusu C., Moisă Ș.M., Leon Constantin M.M., et al. Genetic modifying factors of cystic fibrosis phenotype: a challenge for modern medicine. *J. Clin. Med.* 2021; 10(24): 5821. <https://doi.org/10.3390/jcm10245821>
- Петрова Н.В., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Гетоева З.К., Васильева Т.А., Воронкова А.Ю. и др. Особенности спектра и частот мутаций гена CFTR в популяциях юга России и Северного Кавказа. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020; 15(2): 174–8. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15042> <https://elibrary.ru/fjogzz>
- Petrova N.V., Kashirskaia N.Y., Saydaeva D.K., Polyakov A.V., Adyan T.A., Simonova O.I., et al. Spectrum of CFTR mutations in Chechen cystic fibrosis patients: high frequency of c.1545_1546delTA (p.Tyr515X; 1677delTA) and c.274G>A (p.Glu92Lys, E92K) mutations in North Caucasus. *BMC Med. Genet.* 2019; 20(1): 44. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0785-z>
- 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/yugvsy>
- Kopp B.T., Nicholson L., Paul G., Tobias J., Ramanathan C., Hayes D. Jr. Geographic variations in cystic fibrosis: An analysis of the U.S. CF Foundation Registry. *Pediatr. Pulmonol.* 2015; 50(8): 754–62. <https://doi.org/10.1002/ppul.23185>
- Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Старинова М.А., Амелина Е.Л. и др. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы. *Пульмонология*. 2023; 33(2): 171–81. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181> <https://elibrary.ru/dbhmer>
- Мажаров В.Н., Климов Л.Я., Енина Е.А. *Регистр пациентов с муковисцидозом Северо-Кавказского федерального округа Российской Федерации – 2020 год*. Ставрополь; 2022.
- Симонова О.И., Горинова Ю.В., Лазарева А.В., Катосова Л.К., Буркина Н.И., Черневич В.П. Решение проблемы хронической синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13(1): 66–73. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i1.913> <https://elibrary.ru/gxrvvj>
- Бойцова Е.В., Коновалова Л.Е., Гембицкая Т.Е., Москвина Д.М., Маньков М.В. Муковисцидоз у ребенка с синдромом Дауна: редкое сочетание моногенного и хромосомного заболеваний. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016; 95(5): 166–8. <https://elibrary.ru/wlyqzb>

21. CFTR2 Variant List History. Available at: http://cftr2.org/mutations_history
22. NM_004370.6(COL12A1):c.1163C>T (p.Thr388Met) AND multiple conditions. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000802355.2>
23. Tzetis M., Efthymiadou A., Strofalis S., Psychou P., Dimakou A., Poulidou E., et al. CFTR gene mutations – including three novel nucleotide substitutions – and haplotype background in patients with asthma, disseminated bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease. *Hum. Genet.* 2001; 108(3): 216–21. <https://doi.org/10.1007/s004390100467>
24. De Paolis E., Tilocca B., Lombardi C., De Bonis M., Concolino P., Onori M.E., et al. Next-generation sequencing for screening analysis of cystic fibrosis: spectrum and novel variants in a South-Central Italian Cohort. *Genes (Basel)*. 2023; 14(8): 1608. <https://doi.org/10.3390/genes14081608>
25. Bonyadi M., Omrani O., Rafeey M., Bilan N. Spectrum of CFTR gene mutations in Iranian Azeri Turkish patients with cystic fibrosis. *Genet. Test Mol. Biomarkers*. 2011; 15(1-2): 89–92. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2010.0091>
26. Sosnay P.R., Siklosi K.R., Van Goor F., Kaniecki K., Yu H., Sharma N., et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat. Genet.* 2013; 45(10): 1160–7. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.2745>
27. Peabody Lever J.E., Mutyam V., Hathorne H.Y., Peng N., Sharma J., Edwards L.J., et al. Ataluren/ivacaftor combination therapy: Two N-of-1 trials in cystic fibrosis patients with nonsense mutations. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55(7): 1838–42. <https://doi.org/10.1002/ppul.24764>
28. Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Vasilyeva T.A., Kondratyeva 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>
29. Terlizzi V., Amato F., Castellani C., Ferrari B., Galletta L.J.V., Castaldo G., et al. Ex vivo model predicted in vivo efficacy of CFTR modulator therapy in a child with rare genotype. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2021; 9(4): e1656. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1656>
30. Martins R.D.S., Campos Junior M., Dos Santos Moreira A., Marques Zembruiski V., da Fonseca A.C.P., Abreu G.M., 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(7): e00645. <https://doi.org/10.1002/mgg3.645>
31. Lopes-Pacheco M., Boinot C., Sabirzhanova I., Rapino D., Cebotaru L. Combination of correctors rescues CFTR transmembrane-domain mutants by mitigating their interactions with proteostasis. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017; 41(6): 2194–210. <https://doi.org/10.1159/000475578>
32. Ivanov M., Matsvay A., Glazova O., Krasovskiy S., Usacheva M., Amelina E., et al. Targeted sequencing reveals complex, phenotype-correlated genotypes in cystic fibrosis. *BMC Med. Genomics*. 2018; 11(Suppl. 1): 13. <https://doi.org/10.1186/s12920-018-0328-z>
33. Dreano E., Burgel P.R., Hattori A., Bouazza N., Chevalier B., Macey J., et al. Theratyping cystic fibrosis patients to guide elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor out-of-label prescription. *Eur. Respir. J.* 2023; 62(4): 2300110. <https://doi.org/10.1183/13993003.00110-2023>
34. Kleizen B., de Mattos E., Papaioannou O., Monti M., Tartaglia G.G., van der Sluijs P., et al. Transmembrane helices 7 and 8 confer aggregation sensitivity to the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(21): 15741. <https://doi.org/10.3390/ijms242115741>
35. Hu M., McLellan T., Grogono D., Karia S., Herre J. Delayed identification of compound heterozygous (Phe508del/Arg117His) cystic fibrosis variants in a patient awaiting liver transplantation. *BMJ Case Rep.* 2023; 16(11): e255602. <https://doi.org/10.1136/bcr-2023-255602>
36. Krasnova M., Efremova A., Bukhonin A., Zhekaite E., Bukharova T., Melyanovskaya Y., et al. The effect of complex alleles of the CFTR gene on the clinical manifestations of cystic fibrosis and the effectiveness of targeted therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 25(1): 114. <https://doi.org/10.3390/ijms25010114>
37. Никифорова Д.Д. Редкая коморбидность муковисцидоза и ВИЧ-инфекции у детей: два противоположных исхода. *Российский педиатрический журнал*. 2024; 27(S1): 45–6. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-S1> <https://elibrary.ru/qizyml>
38. Кондакова Ю.А., Воронкова А.Ю., Зырянов С.К., Бондарева И.Б. Pharmacokinetics of anti-bacterial preparations in cystic fibrosis in children. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; (2): 5–13. <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-5-13> <https://elibrary.ru/hszbjz>
39. Imrei M., Németh D., Szakács Z., Hegyi P., Kiss S., Alizadeh H., et al. Increased prevalence of celiac disease in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Pers. Med.* 2021; 11(9): 859. <https://doi.org/10.3390/jpm11090859>
40. Abdul Aziz D., Siddiqui F., Abbasi Q., Iftikhar H., Shahid S., Mir F. Characteristics of electrolyte imbalance and pseudo-bartter syndrome in hospitalized cystic fibrosis children and adolescents. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21(3): 514–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.09.013>
41. Stephenson A.L., Sykes J., Berthiaume Y., Singer L.G., Aaron S.D., Whitmore G.A., et al. Clinical and demographic factors associated with post-lung transplantation survival in individuals with cystic fibrosis. *J. Heart Lung Transplant.* 2015; 34(9): 1139–45. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.05.003>
42. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. *Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»*. М.: БОРГЕС; 2018.
43. Castellani C., Cuppens H., Macek M., Cassiman J., Kerem E., Durie P., et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7(3): 179–96. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.03.009>
44. Соколов И.В., Симонова О.И., Рославцева Е.А., Черневич В.П., Бушуева Т.В., Винокурова А.В. и др. Нутритивный статус и состав тела детей с муковисцидозом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; (5): 57–69. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-189-5-57-69> <https://elibrary.ru/bejczj>

REFERENCES

1. Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B.S., Alon N.O., Rozmahel R., Grzelczak Z., et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989; 245(4922): 1066–73. <https://doi.org/10.1126/science.2475911>
2. Cutting G.R. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat. Rev. Genet.* 2015; 16(1): 45–56. <https://doi.org/10.1038/nrg3849>
3. World Health Organization. Available at: <https://who.int>
4. Kondrat'eva E.I., Voronkova A.Yu., Kashirskaya N.Yu., Krasovskii S.A., Starinova M.A., Amelina E.L., et al. Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives. *Pul'monologiya*. 2023; 33(2): 171–81. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181> <https://elibrary.ru/dbhmer> (in Russian)
5. Baranov A.A., Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., Namazova-Baranova L.S., Sherman V.D., Simonova O.I., et al. Diagnostic problems of mucoviscidosis and ways of solution in Russia. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2014; 11(6): 16–23. <https://doi.org/10.15690/pf.v11i6.1211> <https://elibrary.ru/tgiwut> (in Russian)
6. Lipov D.S., Skvortsov V.V., Lukina M.A., Gorshenina M.V., Lugovkina A.A., Saltovskaya T.A. Cystic fibrosis. *Meditinskaya sestra*. 2017; (4): 22–30. <https://elibrary.ru/ystigt> (in Russian)
7. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kutsev S.I., Avdeev S.N., Polevichenko E.V., Belevskii A.S., et al. *Cystic Fibrosis: Clinical Recommendations [Kistoznyi fibroz (mukovistsidoz): Klinicheskie rekomendatsii]*. Moscow; 2021. (in Russian)
8. Shumkova G.L., Amelina E.L., Krasovskii S.A., Krylova N.A. Chronic rhinosinusitis in adult patients with cystic fibrosis receiving CFTR modulators. *Pul'monologiya*. 2024; 34(2): 257–63. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-2-257-263> <https://elibrary.ru/nbraku> (in Russian)
9. Patel D, Shan A, Mathews S, Sathe M. Understanding Cystic Fibrosis Comorbidities and Their Impact on Nutritional Management. *Nutrients*. 2022 Feb 28;14(5):1028. <https://doi.org/10.3390/nu14051028>

10. Yankina G.N., Kondrat'eva E.I., Loshkova E.V., Doroshenko I.V., Rebrienko M.V., Rafikova Yu.S., et al. Cystic fibrosis: comorbidity with other serious diseases. *Ekspertimetal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2023; (3): 98–111. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-98-111> <https://elibrary.ru/ikhbwz> (in Russian)
11. Deschamp A.R., Chen Y., Wang W.F., Rasic M., Hatch J., Sanders D.B., et al. The association between gut microbiome and growth in infants with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22(6): 1010–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.08.001>
12. Butnariu L.I., Țarcă E., Cojocaru E., Rusu C., Moisă Ș.M., Leon Constantin M.M., et al. Genetic modifying factors of cystic fibrosis phenotype: a challenge for modern medicine. *J. Clin. Med.* 2021; 10(24): 5821. <https://doi.org/10.3390/jcm10245821>
13. Petrova N.V., Kashirskaya N.Yu., Kondrat'eva E.I., Getoeva Z.K., Vasil'eva T.A., Voronkova A.Yu., et al. The features of spectrum and frequency of CFTR gene mutations in populations of southern Russia and Northern Caucasus. *Meditinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. 2020; 15(2): 174–8. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15042> <https://elibrary.ru/fjogzz> (in Russian)
14. Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Saydaeva D.K., Polyakov A.V., Adyan T.A., Simonova O.I., et al. Spectrum of CFTR mutations in Chechen cystic fibrosis patients: high frequency of c.1545_1546delTA (p.Tyr515X; 1677delTA) and c.274G>A (p.Glu92Lys, E92K) mutations in North Caucasus. *BMC Med. Genet.* 2019; 20(1): 44. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0785-z>
15. Gorinova Yu.V., Savost'yanov K.V., Pushkov A.A., Nikitin A.G., Pen'kov E.L., Krasovskii S.A., et al. Genotype-phenotype correlations of the course of cystic fibrosis in Russian children. The first description of eleven new mutations. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2018; 17(1): 61–9. <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1856> <https://elibrary.ru/yugvsv> (in Russian)
16. Kopp B.T., Nicholson L., Paul G., Tobias J., Ramanathan C., Hayes D. Jr. Geographic variations in cystic fibrosis: An analysis of the U.S. CF Foundation Registry. *Pediatr. Pulmonol.* 2015; 50(8): 754–62. <https://doi.org/10.1002/ppul.23185>
17. Kondrat'eva E.I., Voronkova A.Yu., Kashirskaya N.Yu., Krasovskii S.A., Starinova M.A., Amelina E.L., et al. Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives. *Pul'monologiya*. 2023; 33(2): 171–81. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181> <https://elibrary.ru/dbhmer> (in Russian)
18. Mazharov V.N., Klimov L.Ya., Enina E.A. *Register of patients with cystic fibrosis of the North Caucasus Federal District of the Russian Federation – the year 2020*. Stavropol'; 2022. (in Russian)
19. Simonova O.I., Gorinova Yu.V., Lazareva A.V., Katosova L.K., Burkina N.I., Chervichev V.P. Solution of the problem of pseudomonas infection in children with cystic fibrosis. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2014; 13(1): 66–73. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i1.913> <https://elibrary.ru/rxpvov> (in Russian)
20. Boitsova E.V., Konovalova L.E., Gembitskaya T.E., Moskvina D.M., Man'kov M.V. Cystic fibrosis in a child with Down syndrome: a rare combination of monogenic and chromosomal diseases. *Pediatrica. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2016; 95(5): 166–8. <https://elibrary.ru/wlyqzb> (in Russian)
21. CFTR2 Variant List History. Available at: http://cftr2.org/mutations_history
22. NM_004370.6(COL12A1):c.1163C>T (p.Thr388Met) AND multiple conditions. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000802355.2>
23. Tzetis M., Efthymiadou A., Strofalis S., Psychou P., Dimakou A., Pouliou E., et al. CFTR gene mutations – including three novel nucleotide substitutions – and haplotype background in patients with asthma, disseminated bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease. *Hum. Genet.* 2001; 108(3): 216–21. <https://doi.org/10.1007/s004390100467>
24. De Paolis E., Tilocca B., Lombardi C., De Bonis M., Concolino P., Onori M.E., et al. Next-generation sequencing for screening analysis of cystic fibrosis: spectrum and novel variants in a South-Central Italian Cohort. *Genes (Basel)*. 2023; 14(8): 1608. <https://doi.org/10.3390/genes14081608>
25. Bonyadi M., Omrani O., Rafeey M., Bilan N. Spectrum of CFTR gene mutations in Iranian Azeri Turkish patients with cystic fibrosis. *Genet. Test Mol. Biomarkers*. 2011; 15(1–2): 89–92. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2010.0091>
26. Sosnay P.R., Siklosi K.R., Van Goor F., Kaniecki K., Yu H., Sharma N., et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat. Genet.* 2013; 45(10): 1160–7. <https://doi.org/10.1038/ng.2745>
27. Peabody Lever J.E., Mutyam V., Hathorne H.Y., Peng N., Sharma J., Edwards L.J., et al. Ataluren/ivacaftor combination therapy: Two N-of-1 trials in cystic fibrosis patients with nonsense mutations. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55(7): 1838–42. <https://doi.org/10.1002/ppul.24764>
28. Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Vasilyeva T.A., Kondratyeva 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>
29. Terlizzi V., Amato F., Castellani C., Ferrari B., Galletta L.J.V., Castaldo G., et al. Ex vivo model predicted in vivo efficacy of CFTR modulator therapy in a child with rare genotype. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2021; 9(4): e1656. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1656>
30. Martins R.D.S., Campos Junior M., Dos Santos Moreira A., Marques Zembruski V., da Fonseca A.C.P., Abreu G.M., 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(7): e00645. <https://doi.org/10.1002/mgg3.645>
31. Lopes-Pacheco M., Boinot C., Sabirzhanova I., Rapino D., Cebotaru L. Combination of correctors rescues CFTR transmembrane-domain mutants by mitigating their interactions with proteostasis. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017; 41(6): 2194–210. <https://doi.org/10.1159/000475578>
32. Ivanov M., Matsvay A., Glazova O., Krasovskiy S., Usacheva M., Amelina E., et al. Targeted sequencing reveals complex, phenotype-correlated genotypes in cystic fibrosis. *BMC Med. Genomics*. 2018; 11(Suppl. 1): 13. <https://doi.org/10.1186/s12920-018-0328-z>
33. Dreano E., Burgel P.R., Hatton A., Bouazza N., Chevalier B., Macey J., et al. Theratyping cystic fibrosis patients to guide elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor out-of-label prescription. *Eur. Respir. J.* 2023; 62(4): 2300110. <https://doi.org/10.1183/13993003.00110-2023>
34. Kleizen B., de Mattos E., Papaioannou O., Monti M., Tartaglia G.G., van der Sluijs P., et al. Transmembrane helices 7 and 8 confer aggregation sensitivity to the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(21): 15741. <https://doi.org/10.3390/ijms242115741>
35. Hu M., McLellan T., Grogono D., Karia S., Herre J. Delayed identification of compound heterozygous (Phe508del/Arg117His) cystic fibrosis variants in a patient awaiting liver transplantation. *BMJ Case Rep.* 2023; 16(11): e255602. <https://doi.org/10.1136/bcr-2023-255602>
36. Krasnova M., Efremova A., Bukhonin A., Zhekaite E., Bukharova T., Melyanovskaya Y., et al. The effect of complex alleles of the CFTR gene on the clinical manifestations of cystic fibrosis and the effectiveness of targeted therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 25(1): 114. <https://doi.org/10.3390/ijms25010114>
37. Nikiforova D.D. Rare comorbidity of cystic fibrosis and HIV infection in children: two opposite outcomes. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2024; 27(S1): 45–6. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-S1> <https://elibrary.ru/qizyml> (in Russian)
38. Kondakova Yu.A., Voronkova A.Yu., Zyryanov S.K., Bondareva I.B. Pharmacokinetics of anti-bacterial preparations in cystic fibrosis in children. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2019; (2): 5–13. <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-5-13> <https://elibrary.ru/hszbjz> (in Russian)
39. Imrei M., Németh D., Szakács Z., Hegyi P., Kiss S., Alizadeh H., et al. Increased prevalence of celiac disease in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Pers. Med.* 2021; 11(9): 859. <https://doi.org/10.3390/jpm11090859>
40. Abdul Aziz D., Siddiqui F., Abbasi Q., Iftikhar H., Shahid S., Mir F. Characteristics of electrolyte imbalance and pseudo-bartter syndrome in hospitalized cystic fibrosis children and adolescents. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21(3): 514–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.09.013>

41. Stephenson A.L., Sykes J., Berthiaume Y., Singer L.G., Aaron S.D., Whitmore G.A., et al. Clinical and demographic factors associated with post-lung transplantation survival in individuals with cystic fibrosis. *J. Heart Lung Transplant.* 2015; 34(9): 1139–45. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.05.003>
42. Kondrat'eva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. *National Consensus «Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria, Therapy» [Natsional'nyi konsensus «Mukovistsidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiya»]*. Moscow: BORGES; 2018. (in Russian)
43. Castellani C., Cuppens H., Macek M., Cassiman J., Kerem E., Durie P., et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7(3): 179–96. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.03.009>
44. Sokolov I.V., Simonova O.I., Roslavtseva E.A., Chernevich V.P., Bushueva T.V., Vinokurova A.V., et al. Nutritional status and body composition in children with cystic fibrosis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2021; (5): 57–69. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-189-5-57-69> <https://elibrary.ru/bejczj> (in Russian)

Информация об авторах:

Симонов Максим Викторович, младший научный сотрудник, врач-педиатр, аспирант по научной специальности 3.1.21 — Педиатрия, 1.5.7 — Генетика ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9004-3618> E-mail: drsimonov@vk.com

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, заведующая пульмонологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии, Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, ФГАУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2367-9920> E-mail: oisimonova@mail.ru

Чудакова Дарья Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9354-6824> E-mail: daria.chudakova.bio@yandex.ru

Горина Юлия Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-пульмонолог пульмонологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3881-3483> E-mail: ygorinova@yandex.ru

Кондакова Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук, врач-генетик, заведующая отделением медицинской генетики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6316-9992> E-mail: kondakova.ob@nzcdr.ru

Демьянов Дмитрий Сергеевич, врач-лабораторный генетик лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4622-3010> E-mail: dmitrydemianow@gmail.com

Пушков Александр Алексеевич, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063> E-mail: pushkovgenetika@gmail.com

Савостьянов Кирилл Викторович, доктор биологических наук, начальник Медико-генетического центра, заведующий лабораторией медицинской геномики, профессор кафедры педиатрии и общественного здоровья ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171> E-mail: 7443333@gmail.com

Information about the authors:

Maxim V. Simonov, junior researcher, pediatrician, post-graduate student in scientific specialty 3.1.21 — Pediatrics, 1.5.7 — Genetics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-9004-3618> E-mail: drsimonov@vk.com

Olga I. Simonova, MD, PhD, DSci., Head of the Department of Pulmonology, National Medical Research Center for Children's Health; Professor at the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, N.F. Filatov Clinical Institute of Child Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2367-9920> E-mail: oisimonova@mail.ru

Daria A. Chudakova, MD, PhD, senior researcher at the Laboratory of Medical Genomics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9354-6824> E-mail: daria.chudakova.bio@yandex.ru

Yulia V. Gorinova, MD, PhD, senior researcher, Pulmonologist at the Department of Pulmonology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-3881-3483> E-mail: ygorinova@yandex.ru

Olga B. Kondakova, MD, PhD, geneticist, Head of the Department of Medical Genetics of National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6316-9992> E-mail: kondakova.ob@nzcdr.ru

Dmitry S. Demyanov, Laboratory Geneticist at the Laboratory of Medical Genomics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-4622-3010> E-mail: dmitrydemianow@gmail.com

Alexander A. Pushkov, MD, PhD, leading researcher at the Laboratory of Medical Genomics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063> E-mail: pushkovgenetika@gmail.com

Kirill V. Savostyanov, MD, PhD, DSci., Head of the Medical Genetics Center, Head of the Laboratory of Medical Genomics, Professor at the Department of Pediatrics and Public Health, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171> E-mail: 7443333@gmail.com