

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-036.24

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15037>

ISSN – 2073-8137

ГЕНО-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ НАЦИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА 2017 ГОДА

С. А. Красовский^{1, 2}, Е. И. Кондратьева², А. В. Черняк¹, Н. Ю. Каширская²,
Т. А. Адян², Е. Л. Амелина¹, А. Ю. Воронкова², О. Г. Зоненко³

¹ Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва,
Российская Федерация

² Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова,
Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н. И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

GENOPHENOTYPIC RELATIONSHIPS IN CYSTIC FIBROSIS ON THE BASIS OF 2017 NATIONAL REGISTER DATA

Krasovsky S. A.^{1, 2}, Kondratyeva E. I.², Chernyak A. V.¹, Kashirskaya N. Yu.²,
Adyan T. A.², Amelina E. L.¹, Voronkova A. Yu.², Zonenko O. G.³

¹ Scientific Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russian Federation

² Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

³ Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov,
Moscow, Russian Federation

Целью исследования явилась оценка гено-фенотипических взаимосвязей у 3096 больных муковисцидозом, по данным Российского национального регистра. Проведен анализ влияния «мягких» (498 случаев) и «тяжелых» генотипов (1765 обследованных) на течение и лечение муковисцидоза. Выявлены различия между группами больных по возрасту, времени постановки диагноза, антропометрическому статусу, респираторной функции, частоте мекониевого илеуса, сахарного диабета, цирроза печени, объему терапии. Наличие у больного муковисцидозом «тяжелого» генотипа негативно ассоциировано с нутритивным статусом, вероятностью развития осложнений со стороны органов пищеварения и объемом лечения.

Ключевые слова: муковисцидоз, регистр, генетика

The aim of the study was to evaluate the geno-phenotypic relationships in 3096 patients with cystic fibrosis, according to the Russian National Register. The analysis of the influence of «mild» (498 cases) and «severe» genotypes (1765 examined persons) on the course and treatment of cystic fibrosis was carried out. Differences between groups of patients by age, time of diagnosis, anthropometric status, respiratory function, frequency of meconium ileus, diabetes mellitus, liver cirrhosis, volume of therapy were revealed. The presence of a «severe» genotype in a patient with cystic fibrosis is negatively associated with nutritional status, with the likelihood of the digestive system complications and the volume of treatment.

Keywords: cystic fibrosis, register, genetics

Для цитирования: Красовский С. А., Кондратьева Е. И., Черняк А. В., Каширская Н. Ю., Адян Т. А., Амелина Е. Л., Воронкова А. Ю., Зоненко О. Г. ГЕНО-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ НАЦИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА 2017 ГОДА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(2):153-157. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15037>

For citation: Krasovsky S. A., Kondratyeva E. I., Chernyak A. V., Kashirskaya N. Yu., Adyan T. A., Amelina E. L., Voronkova A. Yu., Zonenko O. G. GENOPHENOTYPIC RELATIONSHIPS IN CYSTIC FIBROSIS ON THE BASIS OF 2017 NATIONAL REGISTER DATA. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):153-157. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15037> (In Russ.)

ИМТ – индекс массы тела

МВ – муковисцидоз

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (регулятор проводимости белка муковисцидоза)

MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк

Муковисцидоз (МВ) – тяжелое системное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. С момента выделения в 1938 году американским патологоанатомом D. H. Andersen в самостоятельную нозологическую единицу и по настоящий день МВ характеризуется существенным ограничением продолжительности жизни, которая в середине XX века составляла 5 лет, а в настоящее время в развитых странах Запада приближается к 45 годам. Тяжесть течения болезни обусловлена полиорганностью поражения, в структуре которой ведущее место занимают патологические процессы в респираторном тракте. Дыхательная недостаточность и осложнения со стороны органов дыхания определяют большую часть смертельных исходов при МВ [1, 2].

Патогенез МВ достаточно изучен и заключается в нарушении функционирования ответственного за ионный транспорт хлорного канала, синтез которого регулируется геном *CFTR*. Возникающие нарушения электролитного обмена приводят к повышению вязкости секрета экзокринных желез и формированию различных патологических процессов в органах-мишенях. В легких нарушается нормальная эвакуация бронхиального секрета, что вызывает задержку патогенных микроорганизмов и развитие гнойного бронхита и бронхоэктазов. В поджелудочной железе наблюдаются расширение протоков, заполненных вязким содержимым, уплощение эпителия и замещение ацинусов жировой или соединительной тканью. Закупорка протоков в печени ведет к воспалительной инфильтрации с разрастанием междольковой соединительной ткани и формированием мелкоузлового билиарного цирроза. Кроме того, у подавляющего большинства мужчин, больных муковисцидозом, отмечаются двусторонняя атрофия или обструкция семявыводящих протоков [1, 2].

В настоящее время описано более 2000 патологических вариантов гена *CFTR*, более 352 являются клинически значимыми, то есть вызывают развитие заболевания [3, 4]. Условно патогенные варианты разделены на 6 классов в зависимости от влияния на функционирование хлорного канала [5].

С момента открытия гена *CFTR* научное сообщество беспокоит взаимосвязь патогенных вариантов гена с фенотипическими проявлениями заболевания. Показано, что варианты I–III классов негативно влияют на функцию поджелудочной железы, вызывая раннюю панкреатическую недостаточность. Напротив, варианты IV–VI классов обладают протективным эффектом на панкреатическую функцию. Поэтому варианты I–III классов называют «тяжелыми», а IV–VI – «мягкими». При их сочетании в генотипе эффект «мягкого» варианта преобладает над «тяжелым» [6, 7]. Поражение других органов и систем, в том числе легких, столь очевидно не зависит от генотипа. Считается, что степень выраженности фенотипа МВ в органах, отличных от поджелудочной железы и репродуктивной системы, является результатом влияния ряда факторов, включая генотип *CFTR*, гены-модификаторы и факторы окружающей среды. Учитывая ведущую роль респираторной системы в тяжести МВ, логично сформулировать тезис о невозможности индивидуально прогнозировать течение болезни при конкретном генотипе [2, 6]. Несмотря на это, некоторые работы демонстрируют более легкое течение и лучшую выживаемость у пациентов с «мягкими» генотипами [8, 9].

Одним из эффективных инструментов оценки гено-фенотипических взаимосвязей может быть На-

циональный регистр больных МВ. Он аналогичен регистру больных в США, где с 2013 по 2017 г. большинство характеризующих заболевание параметров представлены в виде различий между вариантами I–III и IV–VI классов. В России с 2011 года функционирует Регистр больных МВ, однако оценка гено-фенотипических связей на основе его данных ранее не проводилась.

Цель исследования: оценить гено-фенотипические связи у больных муковисцидозом, исходя из данных Российского национального регистра 2017 года.

Материал и методы. Был проведен анализ Национального регистра больных МВ за 2017 год [10]. Форма заполнения отечественного Регистра не претерпела значимых изменений за 2011–2017 годы и содержала параметры, требуемые для включения данных в Европейский регистр.

В Регистр 2017 года включены данные 81 региона-субъекта Российской Федерации, Москвы и Санкт-Петербурга, которые сгруппированы в 8 федеральных округов.

В Регистре отражены параметры, характеризующие диагностику заболевания, включая генетическое исследование, антропометрические данные, показатели респираторной функции, инфекционный пейзаж дыхательных путей, нутритивный статус. Учитывалось развитие осложнений и объем лечения за отчетный год.

Генетический раздел Регистра требовал заполнения двух граф: проводилось ли генетическое исследование и название выявленных патогенных вариантов, если исследование выполнялось. Учитывая наличие нескольких номенклатур патогенных вариантов гена *CFTR*, условием Регистра является соответствие традиционному названию в международной базе данных *CFTR1*, представленной на сайте <http://www.genet.sickkids.on.ca>. Если патогенный вариант отсутствовал в *CFTR1*, требовалось указать его название с пометкой «другая». В дальнейшем при обработке данные проверялись на соответствие международной базе *CFTR1* и *CFTR2* и из анализа исключались варианты с недоказанным клиническим эффектом согласно базе *CFTR2* [3, 4]. В ряде случаев даже при отсутствии описания вариантов в базах *CFTR1* и *CFTR2* вариант оставляли при условии его очевидной патогенности (варианты со сдвигом рамки считывания, формированием стоп-кодона или крупные перестройки гена).

Каждому варианту был присвоен статус «тяжелый» (I–III классы) или «мягкий» (IV–VI классы). Информация о «тяжести» заимствовалась из отечественной и зарубежной литературы, посвященной фенотипической оценке генетических вариантов. При сочетании двух «тяжелых» вариантов генотип определялся как «тяжелый», при наличии хотя бы одной «мягкой» мутации – как «мягкий».

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA. Выполнялся сравнительный анализ между «мягкими» и «тяжелыми» генотипами в отношении параметров, характеризующих течение и лечение МВ. В зависимости от характера распределения применялись *t*-критерий или критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В Регистр 2017 года были включены данные 3096 больных: 3047 живых и 49 умерших. Наиболее представителен Центральный федеральный округ (948 пациентов), менее всего представлено пациентов от Дальневосточного федерального округа (109 случаев).

Средний возраст больных составил 12,1±9,4 года, медиана возраста – 9,7 (11,9) лет. Средний возраст установления диагноза был равен 3,1±6,1 год, медиана возраста установления диагноза – 0,5 (2,9) лет. Доля пациентов старше 18 лет достигала 22,3 %. Мекониевый илеус при рождении диагностирован у 8,1 % больных. У 47,8 % пациентов Регистра диагноз был установлен по программе неонатального скрининга.

Дыхательные пути больных были инфицированы следующими микроорганизмами: *S. aureus* (57,1 %, в том числе 4,0 % MRSA), *P. aeruginosa* (32,4 %), *Burkholderia cepacia complex* (6,2 %), *Stenotrophomonas maltophilia* (3,5 %), *Achromobacter spp.* (4,6 %), другая непсевдомонадная грамотрицательная флора (14,1 %), нетуберкулезный микобактериоз (0,7 %).

Показатели респираторной функции составили: ФЖЕЛ 84,5±23,1 % от должного, ОФВ₁ 75,4±25,3 % от должного. Медиана перцентиля ИМТ у детей не превышала 29,5 (50 %) кг/м², медиана ИМТ у взрослых – 19,0 (4,2) кг/м².

Частота осложнений МВ распределилась следующим образом: полипоз верхних дыхательных путей (23,6 %), поражение печени без цирроза (15,9 %), остеопороз (низкая костная масса) (6,3 %), цирроз печени с портальной гипертензией/гиперспленизмом (4,5 %), сахарный диабет (3,2 %), электролитные расстройства (2,9 %), цирроз печени без портальной гипертензии/гиперспленизма (2,3 %), аллергический бронхолегочный аспергиллез (1,5 %), легочное кровотечение (1,5 %), пневмоторакс с дренированием грудной клетки (0,6 %), онкозаболевание (0,2 %), амилоидоз (0,1 %).

Объем терапии представлен следующими группами препаратов: дорназа альфа (94,9 %), панкреатические ферменты (93,5 %), урсодезоксихолевая кислота (89,6 %), витамины (89,6 %), пероральные антибиотики (70,8 %), гипертонический раствора натрия хлорида (63,0 %), внутривенные антибиотики (56,4 %), бронходилататоры (53,4 %), азитромицин (30,1 %), ингаляционные стероиды (17,2 %), системные стероиды (4,7 %). Также у 82,8 % пациентов проводилась кинезитерапия, в 4,1 % случае осуществлялась кислородотерапия.

Генетическое исследование выполнено у 92,4 % больных (92,5 % детей, 92,1 % взрослых). Максимальный охват генетическим исследованием отмечался в Санкт-Петербурге (100 %), минимальный – в Приволжском федеральном округе (86 %). Общая суммарная частота идентифицированных аллелей составила 88,3 %. У детей идентифицировано 87,0 % аллелей, у взрослых – 92,6 %. Максимальное число выявленных аллелей наблюдалось в Санкт-Петербурге (98,1 %), минимальное – в Дальневосточном федеральном округе (78,7 %).

Выявлено 196 патогенных варианта (94 – неоднократно). Два варианта нуклеотидной последовательности гена *CFTR* определены у 80,2 % больных (у 77,7 % детей и у 89,0 % взрослых), один – у 16,1 % пациентов (у 18,6 % детей и у 7,4 % взрослых), в 3,7 % случаев (у 3,7 % детей и у 3,7 % взрослых) генетический вариант идентифицировать не удалось. «Мягкий» генотип выявлен у 22,0 % больных. «Тяжелые» генотипы доминировали как у детей, так и у взрослых (рис.). «Мягкий» генотип выявлен у 16,4 % больных до 12-летнего возраста и у 75,6 % пациентов старше 36 лет.

Нами был проведен сравнительный анализ больных с «мягкими» (498 лиц) и «тяжелыми» (1765 обследованных) генотипами (табл.). Как видно из данных таблицы, пациенты с «мягким» генотипом характеризовались относительно более благоприятным течением заболевания (антропометрические

показатели, частота инфицирования патогенными микроорганизмами, развития диабета, поражения печени, мекониевого илеуса). Кроме того, больные с «тяжелыми» генотипами достоверно чаще, по сравнению с «мягкими», использовали ингаляции гипертоническим солевым раствором (67,1 % и 56,2 %), дорназу альфа (95,8 % и 89,6 %), ингаляционные антибиотики (52,2 % и 40,4 %), внутривенные антибиотики (57,7 % и 51,8 %), урсодезоксихолевую кислоту (91,4 % и 75,3 %), панкреатические ферменты (98,4 % и 68,1 %), витамины (92,7 % и 77,5 %).

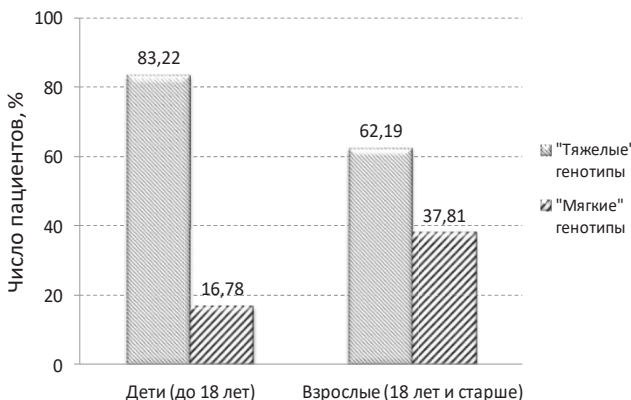


Рис. Распределение генотипов в зависимости от возраста

Усиливающийся в последние годы интерес к изучению генетических особенностей МВ обусловлен совершенствованием методов выявления патогенных вариантов гена, а также перспективой патогенетической терапии, основанной на генотипе пациентов. Таргетное лечение стало занимать приоритетное место в ведении больных в развитых странах. Не менее важной видится возможность оценки гено-фенотипических взаимосвязей, тем более эта актуальность обосновывается постоянным увеличением численности выявленных генетических вариантов.

Существующие базы *CFTR1* и *CFTR2* не только помогают специалисту ориентироваться в широком разнообразии вариантов гена, но и позволяют включить собственные данные, что улучшает наши представления о прогнозе при определенных генотипах.

Оценка генотип-фенотипических связей имеет свою историческую этапность: от описания единичных вариантов до поиска взаимосвязей на больших выборках пациентов. Большинство работ посвящены поиску возможных взаимосвязей между генотипом и характеризующими МВ клиническими проявлениями (респираторной функцией и осложнениями со стороны органов дыхания, нутритивным статусом, поражением печени, ЛОР-органов, репродуктивной системы, электролитными расстройствами, выживаемостью) [9, 11–19].

До настоящего время анализ гено-фенотипических связей на основе данных национальных регистров практически не проводился. Ранее была проведена оценка выживаемости больных с генотипами, включающими варианты I–III классов в сравнении с генотипами, имевшими варианты IV–V классов. Смертность у таких лиц была в два раза выше, чем у пациентов с генотипами, состоящими хотя бы из одной мутации IV–V классов. Это позволило сделать вывод, что генотип является независимым фактором прогноза жизни [8]. В нашем исследовании выживаемость не изучалась, хотя ранее отмечена лучшая выживаемость в случаях наличия «мягких» генотипов [9].

Таблица

Сравнительный анализ «мягких» и «тяжелых» генотипов

Показатель регистра	«Тяжелый» генотип	«Мягкий» генотип	P
Возраст, годы	11,1±8,4	17,2±12,4	0,001
Возраст диагноза, годы	1,8±3,5	8,4±10,6	0,001
Диагноз по неонатальному скринингу, %	50,2	31,5	0,001
Потовый тест, ммоль/л	100,2±27,7	93,4±25,9	0,042
Мекониевый илеус, %	11,0	1,2	0,001
ОФВ ₁ , % от должного	76,3±24,3	71,7±29,0	0,047
ФЖЕЛ, % от должного	86,0±21,3	82,9±24,8	0,379
Рост, см	127 (53,8)	153,0 (53,0)	0,001
Масса, кг	24 (25,7)	40,0 (35,5)	0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	15,9 (3,2)	17,4 (4,6)	0,001
<i>S. aureus</i> , %	60,5	52,6	0,02
<i>MRSA</i> , %	4,7	3,4	0,232
<i>P. aeruginosa</i> интермиттирующая, %	15,8	11,0	0,013
<i>P. aeruginosa</i> хроническая, %	33,5	33,9	0,820
<i>Burkholderia cepacia</i> complex, %	6,7	6,0	0,614
Нетуберкулезный микобактериоз, %	0,5	0,8	0,508
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , %	4,5	2,8	0,093
<i>Achromobacter</i> spp., %	5,0	4,6	0,655
Непсевдомонадная грамотрицательная флора, %	15,0	10,2	0,006
Аллергический бронхолегочный аспергиллез, %	1,8	1,6	0,826
Диабет с ежедневным применением инсулина, %	4,5	1,2	0,010
Цирроз печени с портальной гипертензией, %	5,3	1,6	0,001
Цирроз печени без портальной гипертензии, %	2,5	0,4	0,002
Поражение печени без цирроза, %	17,9	9,0	0,001
Пневмоторакс, потребовавший дренирования	0,6	1,0	0,287
Выраженное легочное кровотечение, %	1,5	2,0	0,455
Онкозаболевание, %	0,1	0,2	0,633
Электролитные расстройства, %	3,0	3,8	0,304
Остеопороз (низкая костная масса), %	4,7	7,2	0,025
Полипоз верхних дыхательных путей, %	24,1	18,7	0,071
Амилоидоз, %	0,7	0,2	0,059
Трансплантация печени, %	0,3	0	0,235
Трансплантация легких, %	0,7	2,2	0,005

В регистре США 2017 года при разделении больных на генотипы I–III и IV–V классов были выявлены различия в частоте ряда осложнений и значениях основных параметров, что свидетельствует о влиянии генотипа на течение МВ. По данным регистра США, ОФВ₁ у детей и взрослых с «мягкими» генотипами был выше, чем у пациентов с «тяжелыми» генотипами, что объясняется меньшим нарушением функции белка *CFTR*. По данным нашего регистра, ОФВ₁ у больных с «мягким» генотипом, наоборот, был достоверно ниже, чем в случаях «тяжелого» генотипа. Этот парадокс можно объяснить поздней диагностикой МВ в России при наличии «мягкого» генотипа и соответственно снижением легочной функции до постановки правильного диагноза, а также достоверно более старшим возрастом пациентов.

В Российском национальном регистре и в регистре США была отмечена большая частота поражения печени, сахарного диабета, дистальной интести-

нальной обструкции (мекониевого илеуса) у больных с «тяжелыми» генотипами, что позволяет отнести эти осложнения к «генотип-зависимым».

Наше одномоментное исследование и отсутствие анализа выживаемости не смогло в полной мере продемонстрировать более тяжелое течение заболевания при «тяжелых» генотипах. Однако большая частота осложнений, связанных с органами пищеварения, а также более интенсивный объем терапии подтверждают взаимосвязь тяжести течения МВ с носительством вариантов I–III классов.

Заключение. Таким образом, по данным анализа Российского национального регистра, наличие у больного МВ «тяжелого» генотипа негативно влияет на нутритивный статус, вероятность развития осложнений со стороны органов пищеварения и объем лекарственной терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Elborn J. S. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519-2531. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6)
2. Капранов Н. И., Каширская Н. Ю., ред. Муковисцидоз. М.: «МЕДПРАКТИКА-М», 2014. [Kapranov N. I., Kashirskaya N. Yu. Cystic fibrosis. Moscow.: «MED-PRAKTIKA-M», 2014. (In Russ.)].
3. Cystic Fibrosis Mutation Database (CFTR1). Available at: <http://genet.sickkids.on.ca>. Accessed January 19, 2020.
4. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). Available at: <https://www.cfr2.org>. Accessed January 19, 2020.
5. Dechecchi M. C., Tamanini A., Cabrini G. Molecular basis of cystic fibrosis: from bench to bedside. *Ann. Transl. Med.* 2018;6(17):334. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.06.48>
6. Castellani C., Cuppens H., Macek M., Cassiman J. J., Kerrem E. [et al.]. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008;8:179-196. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.03.009>
7. Sosnay P. R., Siklosi K. R., Van Goor F., Kaniacki K., Yu H. [et al.]. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat. Genet.* 2013;45(10):1160-1167. <https://doi.org/10.1038/ng.2745>
8. McKone E. F., Goss C. H., Aitken M. L. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest*. 2006;130(5):1441-1447.
9. Красовский С. А., Петрова Н. В., Степанова А. А., Усачева М. В., Самоilenko В. А. [и др.]. Клиническое течение заболевания у взрослых больных муковисцидозом – носителей «мягких» мутаций. *Пульмонология*. 2012;6:5-11. [Krasovsky S. A., Petrova N. V., Stepanova A. A., Usacheva M. V., Samoilenko V. A. [et al.]. Clinical course of cystic fibrosis on adult patients carrying «mild» mutations. *Pulmonologiya. – Pulmonology*. 2012;6:5-11 (In Russ.)].
10. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. Под ред. А. Ю. Воронковой, Е. Л. Амелиной, Н. Ю. Каширской, Е. И. Кондратьевой, С. А. Красовского [и др.]. М.: «МЕДПРАКТИКА-М», 2019. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2017. Edited by A. Yu. Voronkova, E. L. Amelina, N. Yu. Kashirskaya, E. I. Kondratieva, S. A. Krasovsky [et al.]. Moscow: «MEDPRAKTIKA-M», 2019. (In Russ.)].
11. Bonadia L. C., de Lima Marson F. A., Ribeiro J. D., Paschoal I. A., Pereira M. C. [et al.]. CFTR genotype and clinical outcomes of adult patients carried as cystic fibrosis disease. *Gene*. 2014;540(2):183-190. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.02.040>
12. Stylemans D., Verbanck S., Vincken S., Vincken W., De Wachter E. [et al.]. Pulmonary function patterns and their association with genotype and phenotype in adult cystic fibrosis patients. *Acta. Clin. Belg.* 2019;74(6):386-392. <https://doi.org/10.1080/17843286.2018.1533716>
13. Bombieri C., Seia M., Castellani C. Genotypes and phenotypes in cystic fibrosis and cystic fibrosis transmembrane regulator-related disorders. *Semin. Respir. Crit. Care. Med.* 2015;36(2):180-193. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1547318>
14. Fraquelli M., Baccarin A., Corti F., Conti C. B., Russo M. C. [et al.]. Bowel ultrasound imaging in patients with cystic fibrosis: Relationship with clinical symptoms and CFTR genotype. *Dig. Liver Dis.* 2016;48(3):271-276. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.09.010>
15. Berkhout M. C., van Rooden C. J., Rijntjes E., Fokkens W. J., Bouazzaoui L. H. [et al.]. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: a correlation between genotype and phenotype? *J. Cyst. Fibros.* 2014;13:442-448. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.10.011>
16. Lucarelli M., Bruno S. M., Pierandrei S., Ferraguti G., Stamatò A. [et al.]. A genotypic-oriented view of CFTR genetics highlights specific mutational patterns underlying clinical macrocategories of cystic fibrosis. *Mol. Med.* 2015;21:257-275.
17. McKone E. F., Velentgas P., Swenson A. J., Goss C. H. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. *J. Cyst. Fibros.* 2015;14(5):580-586. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.01.005>
18. Dupuis A., Keenan K., Ooi C. Y., Dorfman R., Sontag M. K. [et al.]. Prevalence of meconium ileus marks the severity of mutations of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. *Genet. Med.* 2016;18(4):333-340. <https://doi.org/10.1038/gim.2015>
19. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2017 Annual Data Report. Bethesda, Maryland © 2018 Cystic Fibrosis Foundation Available at: <https://www.cff.org/>. Accessed January 19, 2020.

Сведения об авторах:

Красовский Станислав Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза, старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза; тел.: 4959652324; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Кондратьева Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза; тел.: 84991370197; e-mail: elenafpk@mail.ru

Черняк Александр Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования; тел.: 84954655384; e-mail: achi2000@mail.ru

Каширская Наталья Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии; тел.: 84993206090; e-mail: kashirskayanj@mail.ru

Адян Тагуи Аветиковна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики; тел.: 84993248772; e-mail: tagui.adyan@yandex.ru

Амелина Елена Львовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией муковисцидоза; тел.: 84997800806; e-mail: eamelina@mail.ru

Воронкова Анна Юрьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза; тел.: 84991370197; e-mail: voronkova111@yandex.ru

Зоненко Оксана Григорьевна, ассистент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина; тел.: 4959369374; e-mail: o.zonenko@mail.ru