

Ю.О. Васенёва^{1, 2}, И.В. Вахлова¹, О.Ю. Аверьянов²¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация² Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Российская Федерация

Оценка эффективности использования CFTR-модулятора ивакафтор + лумакафтор у детей с муковисцидозом в Свердловской области (проспективное когортное наблюдение)

Автор, ответственный за переписку:

Васенёва Юлия Олеговна, ассистент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, **тел.:** +7 (343) 214-86-52, **e-mail:** yulya.vaseniyova@yandex.ru

Обоснование. Современным достижением в лечении муковисцидоза стало открытие малых молекул, восстанавливающих процессы синтеза, транспорта к мембране, работу неполноценного белка CFTR. Препараты, действие которых направлено на восстановление функции белка CFTR, называются CFTR-модуляторами. **Цель исследования** — на основании изучения клинических, лабораторных, инструментальных данных провести комплексную оценку эффективности терапии CFTR-модулятора ивакафтор + лумакафтор у детей с муковисцидозом. **Методы.** CFTR-модулятор ивакафтор + лумакафтор в течение 12 мес получали 23 ребенка основной группы в возрасте 2–17 лет, являющиеся гомозиготными носителями мутации F508del гена CFTR при отсутствии комплексного аллеля L467F. Контрольное обследование основной группы проводилось на старте исследования и затем каждые 3 мес в течение 12 мес применения препарата. Для оценки эффективности терапии была сформирована контрольная группа из 23 детей с муковисцидозом в возрасте 2–17 лет, являющихся носителями мутации F508del и другого патогенного варианта в компаунд-гетерозиготном состоянии, не получавших препарат ивакафтор + лумакафтор. В контрольной группе обследование проводилось на старте и через 12 мес наблюдения. **Результаты.** Состояние пациентов групп наблюдения на старте исследования оценивалось как среднетяжелое и тяжелое, бронхолегочный процесс находился в стадии неполной клинической ремиссии. В основной группе значительно снизился уровень аспаратаминотрансферазы, в контроле, напротив, отмечена тенденция к нарастанию этого показателя. Уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) снизился и достиг нормы в основной группе; относительный риск гиперфосфатаземии на фоне лечения снизился в 5 раз 0,187 (0,063–0,557). Уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и число пациентов с повышенным показателем ГГТП снизились (соответственно 24,65 и 19,69 МЕ/л; 61 и 13%). В контрольной группе уровень ГГТП повысился и ЩФ не нормализовалась. Показатели объема форсированного выдоха за первую секунду и форсированной жизненной емкости легких исходно были ниже в основной группе, через 12 мес различия сохранялись. Выявлена тенденция к снижению частоты тяжелой панкреатической недостаточности в основной группе — на 17,3%, в контроле — отсутствие изменений. Хлориды пота имели тенденцию к снижению в основной группе при отсутствии достижения нормативных значений. **Заключение.** Применение ивакафтор + лумакафтор показало больший клинический эффект в улучшении функционирования органов пищеварения: установлены снижение риска гиперфосфатаземии и значимое снижение числа пациентов с высоким уровнем ГГТП, отмечен стабильный уровень активности печеночных ферментов, выявлена тенденция к повышению активности панкреатической эластазы. Показана тенденция к снижению показателей хлоридов пота. Не отмечено изменений в показателях функции внешнего дыхания.

Ключевые слова: кистозный фиброз, ивакафтор + лумакафтор, трансмембранный регулятор проводимости, CFTR-модулятор

Для цитирования: Васенёва Ю.О., Вахлова И.В., Аверьянов О.Ю. Оценка эффективности использования CFTR-модулятора ивакафтор + лумакафтор у детей с муковисцидозом в Свердловской области (проспективное когортное наблюдение). Педиатрическая фармакология. 2024;21(4):309–319. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2772>

ОБОСНОВАНИЕ

Муковисцидоз — это моногенное заболевание, главным звеном патогенеза которого является повышение вязкости секрета экзокринных желез. В патологический процесс вовлекаются, в первую очередь, органы респираторной системы, желудочно-кишечного тракта. Мутация в гене CFTR, приводящая к развитию муковисцидоза, вызывает нарушение работы муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (cystic fibrosis

transmembrane conductance regulator; CFTR). CFTR является трансмембранным белком, который располагается на поверхности апикальной мембраны эпителиальных клеток и функционирует как хлорный канал. В результате нарушается транспорт анионов хлора через мембрану клетки, абсорбция катионов натрия увеличивается, вызывая поступление в клетку воды и обезвоживая слизь на поверхности секреторного эпителия. Вырабатываемый секрет становится густым и вязким [1].

Наиболее заметным результатом развития фармакотерапии муковисцидоза является современная стратегия таргетной терапии CFTR-модуляторами, направленная на восстановление структуры и функции белка CFTR [2, 3]. Восстановить работу белка CFTR при дефекте, обусловленном генотипом *F508del/F508del*, можно при сочетанном применении двух типов модуляторов — потенциаторов и корректоров [2].

Комбинированный препарат ивакафтор + лумакафтор имеет двойное действие: лумакафтор, являясь корректором, обеспечивает доставку белка CFTR к поверхностной мембране клеток, а потенциатор ивакафтор облегчает транспорт анионов хлора, так как он увеличивает возможности белка CFTR к открытию хлорных каналов на мембране [4].

По данным российских и зарубежных исследований, применение CFTR-модуляторов оказывает положительное влияние на нутритивный статус пациентов с муковисцидозом, улучшает показатели функции внешнего дыхания (ФВД) [3, 5]. Одной из ключевых целей применения таргетных препаратов является снижение числа бронхолегочных обострений, потребности в проведении парентеральной антибактериальной терапии [6]. В ряде зарубежных исследований отмечены также положительные эффекты в отношении снижения сывороточных уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатами-

нотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) на фоне приема ивакафтор + лумакафтор [7].

Для получения эффекта от применения таргетного препарата ивакафтор + лумакафтор у пациентов с муковисцидозом необходимо иметь данные о секвенировании всего гена *CFTR* у претендентов на данную терапию [6]. По данным литературы, 8–10% российских пациентов с *F508del* в гомозиготном состоянии имеют генотип *F508del/[L467F;F508del]*. Клиническое течение заболевания у пациентов с генотипом *F508del/[L467F;F508del]* тяжелое и не отличается от течения в когорте с гомозиготным *F508del*, хотя функция канала CFTR сохранена в меньшей мере [8].

Две одновременные мутации в одном и том же аллеле (комплексный аллель) могут снижать эффективность таргетной терапии за счет повышения патогенности друг друга. Кроме того, присутствие дополнительного *цис*-варианта может приводить к изменениям в структуре белка. Эти изменения в структуре белка, в свою очередь, могут привести к уменьшению или невозможности взаимодействия белка с модуляторами *CFTR*, что влечет за собой снижение эффективности модуляторов CFTR [8, 9].

Цель исследования

На основании изучения клинических, лабораторных, инструментальных данных оценить эффективность тера-

Yuliya O. Vasenyova^{1, 2}, Irina V. Vakhlova¹, Oleg Yu. Averyanov²

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

² Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

Evaluation of the Effectiveness of Using the CFTR Modulator Ivacaftor/Lumacaftor in Children with Cystic Fibrosis in the Sverdlovsk Region (Prospective Cohort Study)

Background. A modern achievement in the treatment of cystic fibrosis has been the discovery of small molecules that restore the processes of synthesis, transport to the membrane, and the work of the defective CFTR protein. Drugs whose action is aimed at restoring the function of the CFTR protein are called CFTR modulators. **The aim of the study is** the conduction of a comprehensive assessment of the effectiveness of CFTR modulator ivacaftor/lumacaftor therapy in children with cystic fibrosis based on the study of clinical, laboratory, and instrumental data. **Methods.** CFTR modulator ivacaftor/lumacaftor was received for 12 months by 23 children of the main group aged 2–17 years, who are homozygous carriers of the *F508del* mutation of the CFTR gene in the absence of the *L467F* complex allele. A control examination of the main group was conducted at the start of the study and then every 3 months for 12 months of drug administration. **Results.** The condition of the patients in the observation groups at the start of the study was assessed as moderate to severe, the bronchopulmonary process was in the stage of incomplete clinical remission. In the main group, the level of aspartate aminotransferase significantly decreased, in the control, on the contrary, there was a tendency for this indicator to increase. The level of alkaline phosphatase (alkaline phosphatase) decreased and reached normal in the main group; the relative risk of hyperphosphatasemia during treatment decreased by 5 times (0.187 (0.063–0.557)). The level of gamma-glutamyltranspeptidase (gamma-GTP) and the number of patients with elevated GGTP decreased (24.65 and 19.69 IU/l, respectively; 61 and 13%). In the control group, the level of gamma-GTP increased and the alkaline phosphatase did not normalize. The indicators of forced exhalation volume in the first second and forced vital capacity of the lungs were initially lower in the main group, after 12 months the differences remained. There was a tendency to decrease the frequency of severe pancreatic insufficiency in the main group by 17.3%, and no changes in the control group. Sweat chlorides tended to decrease in the main group in the absence of reaching the standard values. **Conclusion.** The usage of the CFTR modulator ivacaftor/lumacaftor showed a greater clinical effect in improving the functioning of the digestive organs: a decrease in the risk of hyperphosphatasemia and a significant decrease in the number of patients with high levels of gamma-GTP were established, a stable level of liver enzyme activity was noted, and a tendency to increase the activity of pancreatic elastase was revealed. The tendency to decrease the indicators of sweat chlorides is shown. There were no changes in the indicators of respiratory function.

Keywords: cystic fibrosis, ivacaftor/lumacaftor, transmembrane conductance regulator, CFTR modulator

For citation: Vasenyova Yuliya O., Vakhlova Irina V., Averyanov Oleg Yu. Evaluation of the Effectiveness of Using the CFTR Modulator Ivacaftor/Lumacaftor in Children with Cystic Fibrosis in the Sverdlovsk Region (Prospective Cohort Study). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(4):309–319. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2772>

пии CFTR-модулятором ивакафтор + лумакафтор у детей с муковисцидозом.

МЕТОДЫ
Дизайн исследования

Открытое проспективное сравнительное нерандомизированное исследование выполнено в период с ноября 2021 по октябрь 2022 г. на базе детского консультативно-диагностического центра ГАУЗ СО «ОДКБ» «Областного центра муковисцидоза» (г. Екатеринбург).

На I этапе исследования были сформированы группы наблюдения. Основную группу составили 23 ребенка в возрасте 2–17 лет, являющиеся гомозиготными носителями мутации *F508del* гена *CFTR* при отсутствии комплексного аллеля *L467F*, получавшие CFTR-модулятор ивакафтор + лумакафтор. Для оценки эффективности терапии была сформирована контрольная группа из 23 детей с муковисцидозом в возрасте 2–17 лет, носителей мутации *F508del* и другого патогенного варианта в компунд-гетерозиготном состоянии, не получавших препарат ивакафтор + лумакафтор. На II этапе проведено комплексное клиничко-anamнестическое и лабораторное обследование детей.

Оценка физического развития пациентов проводилась в соответствии с рекомендациями ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (2017) [10].

Лабораторные методы исследования включали биохимический анализ крови (с определением уровня АЛТ, АСТ, общего билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), ГГТП), определение уровня панкреатической эластазы в кале, исследование хлоридов пота с использованием анализатора Macroduct. Инструментальные методы исследования включали спирометрию (у пациентов в возрасте 6 лет и старше). Исследования проводились в основной группе перед началом лечения — на старте и далее ежеквартально в течение 12 мес наблюдения, в контрольной группе — на старте и через 12 мес (рис. 1). Все пациенты были осмотрены педиатром и узкими специалистами (пульмонологом, офтальмологом).

В основную группу исследования вошли 23 ребенка. **Критериями включения** в основную группу исследования являлись:

- установленный диагноз «муковисцидоз»;
- возраст пациентов 2–17 лет;
- генотип пациентов — гомозиготы по мутации *F508del* в гене *CFTR*;
- исключение носительства варианта *L467F* гена *CFTR* (NM_000492.3:c.1399C>T; NP_000483.3:p.(Leu467Phe)) в составе комплексного аллеля с мутацией *F508del*;
- назначение таргетного препарата ивакафтор + лумакафтор согласно инструкции;



Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

Примечание. ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; СОС_{25–75} — средняя объемная скорость выдоха; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ОБ — общий билирубин; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза; ЩФ — щелочная фосфатаза.
Note. FEV₁ (ОФВ₁) — forced expiratory volume for the first second; FVC (ФЖЕЛ) — forced vital capacity; FEF_{25–75} (СОС_{25–75}) — forced expiratory flow rate; ALT (АЛТ) — alanine aminotransferase; AST (АСТ) — aspartate aminotransferase; TB (ОБ) — total bilirubin; gamma-GTP — gamma-glutamyltranspeptidase; ALP (ЩФ) — alkaline phosphatase.

- получение препарата ивакафтор + лумакафтор непрерывно в течение 12 мес;
- отсутствие получения препарата ивакафтор + лумакафтор или других CFTR-модуляторов до включения в исследование.

Критерии исключения: достижение совершеннолетнего возраста и прекращение наблюдения в детском центре муковисцидоза.

Для оценки эффективности терапии CFTR-модулятором ивакафтор + лумакафтор в исследование была включена контрольная группа пациентов в количестве 23 человек.

Критериями включения пациентов в контрольную группу были:

- установленный диагноз «муковисцидоз»;
- возраст 2–17 лет;
- генотип пациентов — компаунд-гетерозиготы (*F508del* и другие известные патогенные варианты);
- отсутствие назначения препарата ивакафтор + лумакафтор.

У всех законных представителей детей и у детей старше 15 лет было взято информированное согласие на участие в исследовании.

Условия проведения исследования

Работа выполнена на кафедре госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Набор клинического материала проводился на базе ГАУЗ СО «ОДКБ» г. Екатеринбурга — в педиатрическом отделении, детском консультативно-диагностическом центре, Областном детском центре муковисцидоза.

Продолжительность исследования

В данную публикацию включены результаты первого этапа исследования (с ноября 2021 по октябрь 2022 г.). Наблюдение за пациентами продолжается.

Использованные диагностические методы

Клинический осмотр. Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза жизни и болезни, анализ жалоб пациента, объективное исследование (осмотр, пальпация, аускультация, измерение артериального давления, определение сатурации с использованием пульсоксиметра, измерение массы тела и роста с помощью весов и ростомера, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ)).

Оценка физического развития пациентов проводилась в соответствии с рекомендациями ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (2017) [10].

Лабораторные методы исследования включали биохимический анализ крови (с определением уровня АЛТ, АСТ, общего билирубина, ЩФ, ГГТП), определение уровня панкреатической эластазы в кале, исследование хлоридов пота с использованием анализатора Macroduct.

Исследование внешнесекреторной функции поджелудочной железы основывалось на определении панкреатической эластазы в кале. Оценка уровня эластазы проводилась с использованием метода иммуноферментного анализа кала. За тяжелую панкреатическую недостаточность принимали уровень эластазы в кале 100 мкг/л и менее.

Молекулярно-генетическая диагностика проведена всем пациентам основной группы до начала исследования с целью исключения носительства комплексного аллеля *Leu467Phe*. В лаборатории молекулярно-генети-

ческой диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» методом качественно-го MLPA-анализа (метод мультиплексной амплификации лигазно-связанных проб) проведен поиск вариантов нуклеотидной последовательности *c.1521_1523delCTT (F508del; p.Phe508del)* и *c.1399C>T (L467F; p.Leu467Phe)* в экзоне 11 гена *CFTR* (NM_000492), кодирующего белок CFTR.

Инструментальные методы исследования включали проведение спирометрии с целью оценки ФВД с определением показателей объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), средней объемной скорости выдоха (СОС_{25–75}) у пациентов старше 6 лет.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

В качестве конфаундеров, способных исказить ожидаемые результаты исследования, можно отметить следующие переменные:

- несопоставимость генетических вариантов у основной и контрольной групп;
- небольшой размер выборки пациентов с проведением ФВД;
- малая доля выборки детей в основной группе (9 из 23) для проведения потового теста, являющегося объективным критерием эффективности проводимого лечения;
- отсутствие результатов оценки уровня хлоридов пота в контрольной группе в связи с невозможностью проведения теста по техническим причинам.

Этическая экспертиза

Тема научно-исследовательской работы и протокол исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 9 от 22.10.2021).

Включение в исследование проводилось при получении подписанного информированного добровольного согласия на обследование от родителя или законного представителя ребенка либо от ребенка, достигшего возраста 15 лет.

Статистические процедуры

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.

Использовали методы описательной статистики для анализа переменных с нормальным распределением (среднее значение *M*, стандартное отклонение *SD*, минимальное и максимальное значения) и непараметрических переменных (медиана *Me* [*IQR*]). Нормальность распределения определяли при помощи критерия Шапиро – Уилка. Сравнительный анализ для параметрических переменных проводили с использованием критерия Стьюдента, непараметрических независимых переменных — Манна – Уитни, непараметрических зависимых — Вилкоксона; для категориальных данных — критерия χ^2 Пирсона (χ^2) (если ожидаемая частота, соответствующая нулевой гипотезе, более 5), точного двустороннего критерия Фишера (*F*) (если ожидаемое явление принимает значение 5 и менее). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$, при расчете критерия Фишера указывался двусторонний критерий значимости *p*. Оценка эффективности терапии проводилась с использованием показателей ассоциации: для оценки величины эффекта медицинского вмешательства применяли показатель разности абсолютных

Таблица 1. Распределение пациентов по группам наблюдения
Table 1. Distribution of patients by observation groups

Показатель	Основная группа, n = 23	Контрольная группа, n = 23
	n (%)	n (%)
Пол		
Женский	11 (47,8)	10 (43,5)
Мужской	12 (52,2)	13 (56,5)
Возраст		
Me [IQR]	10,0 [6,0; 13,0]	10,0 [6,0; 12,0]
Min-max	3,0; 17,0	3,0; 15,0

рисков, или Absolute Risk Difference (RD, 95% ДИ) и относительного риска (OR, 95% ДИ); с этой целью использовали программу MedCalc.

РЕЗУЛЬТАТЫ
Участники исследования

В основную группу исследования включены 23 пациента в возрасте 2–17 лет с установленным диагнозом «муковисцидоз», являющиеся гомозиготами по генетическому варианту *F508del* при исключении носительства комплексного аллеля *F508del*, *L467F*, получавшие таргетный препарат ивакафтор + лумакафтор. В контрольную группу исследования включены 23 пациента в возрасте 2–17 лет с установленным диагнозом «муковисцидоз», являющиеся компаунд-гетерозиготами *F508del* и другого известного патогенного варианта, не получавшие препарат ивакафтор + лумакафтор.

Пациенты основной группы обеспечивались таргетным препаратом ивакафтор + лумакафтор за счет фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими, «Круг добра» [6].

Лекарственный препарат ивакафтор + лумакафтор зарегистрирован на территории Российской Федерации (№ ЛП-00652 от 02.12.2020) и применяется у пациентов с двухлетнего возраста, имеющих в генотипе мутацию *F508del* на двух аллелях в гене *CFTR* [6].

Из 23 пациентов основной группы наблюдения на момент начала терапии детей в возрасте от 2 до 5 лет было 4 человека (17,4%), от 6 до 11 лет — 13 человек (56,5%), от 12 до 17 лет — 6 пациентов (26,1%). Лица мужского пола составили 52,2% (n = 12), соответственно лица

женского пола — 47,8% (n = 11). Медиана возраста пациентов на старте таргетной терапии составила 10 [6,0–13,0] лет; наименьший возраст на момент начала лечения — 3 года, наибольший — 17 лет. В г. Екатеринбурге проживали 6 детей (26,1%), в городах Свердловской области — 17 детей (73,9%). Статус «ребенок-инвалид» имели 100% детей, одна пациентка (4,3%) имела паллиативный статус, 7 детей (30,4%) воспитывались в неполной семье. Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1).

Лекарственный препарат ивакафтор + лумакафтор назначался в соответствии с инструкцией по его применению с учетом возраста и массы тела ребенка [6].

Результаты диагностических тестов

Состояние всех 23 пациентов (100%) основной группы и 23 пациентов (100%) контрольной группы на момент старта исследования оценивалось как среднетяжелое или тяжелое, бронхолегочный процесс находился в стадии неполной клинической ремиссии. Сатурация кислорода у всех обследованных находилась в пределах нормы (95–100%).

Динамическая оценка физического развития на протяжении 1 года наблюдения выявила, что количество пациентов, имевших средние показатели роста, существенно не изменилось как в основной, так и в контрольной группах. Рост ниже среднего и низкорослость чаще, но не значимо (p = 0,765) через 12 мес стали встречаться в обеих группах исследования (рис. 2). Количество детей со средними значениями ИМТ (SD от –1 до +1) имело тенденцию к уменьшению к концу 1 года в обеих группах (с 43,55 до 39,1%, p = 0,546). Количество

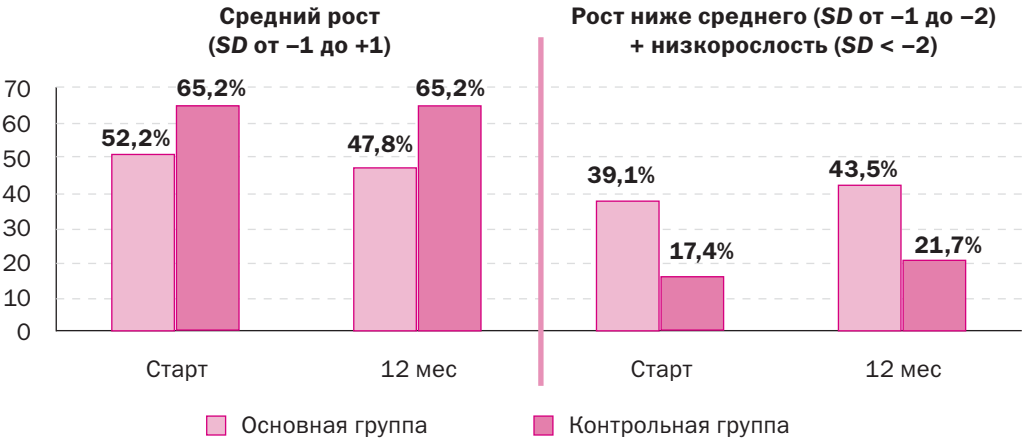


Рис. 2. Динамика роста пациентов основной и контрольной групп
Fig. 2. Growth dynamics of patients in the main and control groups

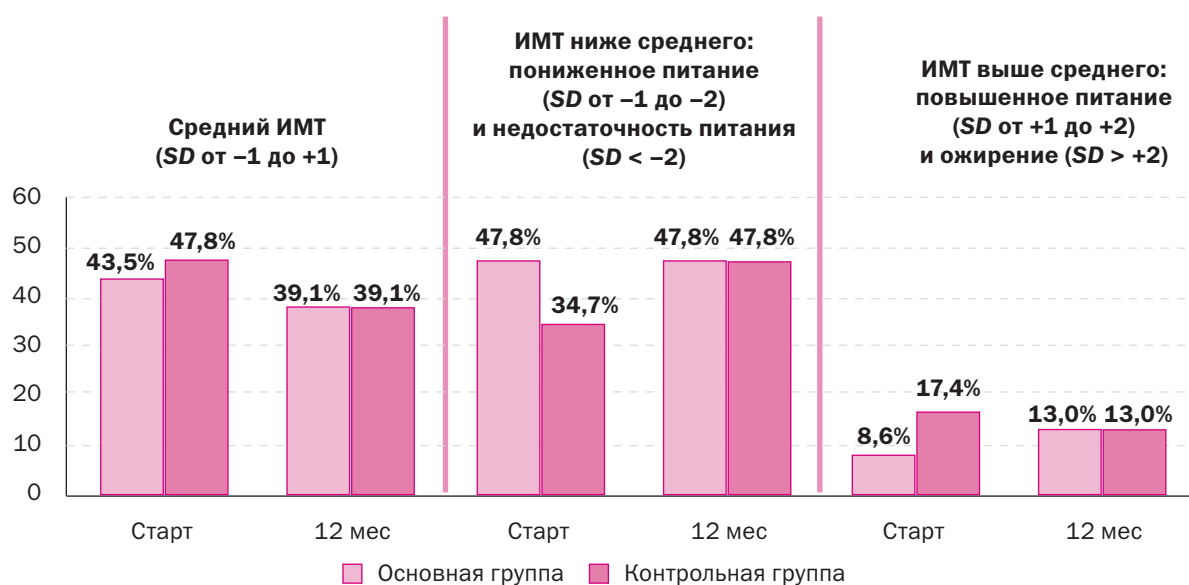


Рис. 3. Динамика ИМТ пациентов основной и контрольной групп
Fig. 3. Dynamics of BMI in patients of the main and control groups

детей с пониженным питанием (SD от -1 до -2) и недостаточностью питания ($SD < -2$) являлось стабильным в основной группе и незначительно ($p = 0,807$) увеличилось в контрольной группе. Дети с повышенным питанием на старте наблюдения встречались несколько чаще в контрольной, чем в основной группе ($p = 0,767$); в динамике число детей с повышенным ИМТ в основной группе увеличилось ($p = 0,224$), а в контрольной, наоборот, снизилось ($p = 0,168$) (рис. 3). Таким образом, динамика изменений в показателях физического развития в обеих группах наблюдения носила тенденциозный характер. В конечной точке исследования, через 12 мес, значимые различия в показателях физического развития между основной и контрольной группами отсутствовали.

При исследовании биохимических показателей крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ) ни у одного из пациентов основной группы не было зафиксировано повышения активности АЛТ и АСТ > 5 верхних границ нормы или сочетания повышения АСТ > 3 и общего билирубина > 2 верхних границ нормы, потребовавшего отмены лечения препаратом [6].

При количественной оценке значений показателя АЛТ в основной группе значимые изменения через 1 год лечения не выявлены. В контрольной группе отмечено значимое повышение уровня АЛТ через 12 мес ($p = 0,036$), но при этом показатель оставался в пределах референсных значений.

Уровень АСТ как на старте наблюдения, так и через 12 мес был значимо выше в основной группе. В то же время в динамике у пациентов основной группы он не изменялся, а в контрольной группе, напротив, статистически значимо повышался ($p = 0,011$).

Отмечено значимое снижение уровня общего билирубина в основной группе (начиная уже с 3 мес приема препарата). В контрольной группе отмечен противоположный результат — выявлена тенденция к повышению общего билирубина через 12 мес мониторинга ($p < 0,073$). Через 12 мес в основной группе общий билирубин стал значимо более низким ($p < 0,016$), чем на старте.

В основной группе отмечено достоверное снижение ЩФ через 12 мес лечения ($p = 0,000$), что привело к нормализации уровня фермента. В контрольной группе уровень ЩФ не менялся и оставался выше референс-

ных значений. Показатели фермента на старте не различались, через 12 мес в основной группе отмечена тенденция к более низким значениям, чем в контроле ($p < 0,064$).

Значимые различия в показателях ГГТП на старте наблюдения и через 12 мес между группами отсутствовали. При этом определено достоверное снижение ГГТП в динамике через 12 мес в основной группе ($p < 0,001$); в контроле уровень ГГТП был стабилен (табл. 2).

При оценке доли пациентов с повышенными значениями АЛТ в динамике наблюдения, а также при сравнении контрольной и основной групп на старте и через 12 мес значимых различий выявлено не было. Количество пациентов с повышенной АСТ в обеих группах значимо не менялось; на старте частота повышенной АСТ была незначимо выше в основной группе (критерий Фишера, $p = 0,053$, $p > 0,05$), однако через 12 мес это преобладание стало достоверным (критерий Фишера, $p = 0,012$).

В основной группе на фоне лечения гипербилирубинемия отмечалась реже, в отличие от контрольной группы, где через 12 мес наблюдения выявлена тенденция к преобладанию детей с гипербилирубинемией ($p < 0,054$).

Число пациентов с высоким уровнем ЩФ через 12 мес в основной группе существенно снизилось ($p = 0,000$) и стало значимо меньше, чем в группе контроля ($p = 0,000$) (табл. 3). Таким образом, при назначении таргетной терапии относительный риск гиперфосфатаземии снижался в 5 раз ($OR = 0,187$ ($0,063-0,557$)), или на 56,6 ($RD = 56,6\%$ ($28,65-73,68$)).

Количество пациентов с повышенным уровнем ГГТП на старте существенно превалировало в основной группе ($p < 0,001$), в процессе лечения значимо снижалось ($p = 0,003$), в то же время к 12 мес лечения, несмотря на более низкую частоту, достоверно не отличалось от такового в группе контроля (табл. 4).

Исследование хлоридов пота проводилось только у детей основной группы: среднее содержание (M (SD)) составило 120,26 (13,99) ммоль/л, размах значений — 89,0–139,0 ммоль/л. Оценка потового теста в динамике была осуществлена только у 9 пациентов. Через 3 и 6 мес лечения M (SD) хлоридов пота обнаружило отчетливую тенденцию к снижению — соответственно

Таблица 2. Биохимические показатели у детей основной и контрольной групп в динамике наблюдения
Table 2. Biochemical parameters in children of the main and control groups in the dynamics of observation

Показатель, диапазон нормы	Me [Q ₁ –Q ₃]				p
	Основная группа, n = 23		Контрольная группа, n = 23		
	Старт	Через 12 мес	Старт	Через 12 мес	
АЛТ (7–40 МЕ/л)	19 [17–47]	23 [16–35]	15,0 [10,0–28,0]	20,0 [13,0–26,0]	1 : 2 = 0,693 1 : 3 = 0,049 3 : 4 = 0,036 2 : 4 = 0,212
АСТ (10–40 МЕ/л)	35 [29–57]	37 [27–48]	23,0 [18,0–29,0]	24,0 [20,0–32,0]	1 : 2 = 0,369 1 : 3 = 0,003 3 : 4 = 0,011 2 : 4 = 0,004
ОБ (5,0–21,0 мкмоль/л)	7,4 [5,5–9,0]	5,5 [4,8–8,1]	7,0 [5,8–10,5]	7,8 [5,8–22,0]	1 : 2 = 0,029 1 : 3 = 0,687 3 : 4 = 0,073 2 : 4 = 0,016
ЩФ (119–193 МЕ/л)	291,2 [240,3–376,8]	177,5 [157,6–191,1]	280,0 [197,70–399,0]	243,70 [167,20–309,00]	1 : 2 = 0,000 1 : 3 = 0,248 3 : 4 = 0,176 2 : 4 = 0,064
ГГТП (5–15 МЕ/л)	17,0 [11,0–27,0]	11,0 [8,0–15,0]	11,0 [10,0–14,0]	13,0 [9,0–17,0]	1 : 2 = 0,001 1 : 3 = 0,162 3 : 4 = 0,546 2 : 4 = 0,362

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ОБ — общий билирубин; ЩФ — щелочная фосфатаза; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза.
Note. ALT (АЛТ) — alanine aminotransferase; AST (АСТ) — aspartate aminotransferase; TB (ОБ) — total bilirubin; ALP (ЩФ) — alkaline phosphatase; gamma-GTP — gamma-glutamyltranspeptidase.

Таблица 3. Связь между уровнем щелочной фосфатазы и применением CFTR-модулятора ивакафтор + лумакафтор
Table 3. The association between the level of alkaline phosphatase and the usage of the CFTR modulator ivacaftor/lumacaftor

Показатель	No/total (%)		p (F)	RD, % 95% ДИ	OR, % 95% ДИ
	Основная группа	Контрольная группа			
Гиперфосфатазия (уровень ЩФ в сыворотке крови выше 193 МЕ/л)	3/23 (13)	16/23 (69,6)	0,000	56,6 28,65–73,68	0,187 0,063–0,557

Примечание. ЩФ — щелочная фосфатаза.
Note. ALP (ЩФ) — alkaline phosphatase.

Таблица 4. Количество пациентов с измененными биохимическими показателями (выше референсных значений) у детей основной и контрольной групп в динамике наблюдения
Table 4. The number of patients with altered biochemical parameters (above the reference values) in children of the main and control groups in the dynamics of observation

Показатель	n (%)				p (F)
	Основная группа, n = 23		Контрольная группа, n = 23		
	Старт	Через 12 мес	Старт	Через 12 мес	
АЛТ (> 40 МЕ/л)	6 (26,1)	3 (13,0)	2 (8,7)	1 (4,35)	1 : 2 = 0,459 1 : 3 = 0,242 3 : 4 = 0,617 2 : 4 = 0,608
АСТ (> 40 МЕ/л)	6 (26,1)	8 (34,8)	1 (4,35)	1 (4,35)	1 : 2 = 0,749 1 : 3 = 0,095 3 : 4 = 1,0 2 : 4 = 0,021
ОБ (> 21,0 мкмоль/л)	2 (8,7)	0	2 (8,7)	4 (17,4)	1 : 2 = 0,489 1 : 3 = 1,0 3 : 4 = 0,665 2 : 4 = 0,109
ЩФ (> 193 МЕ/л)	17 (73,9)	3 (13,0)	18 (78,3)	16 (69,6)	1 : 2 = 0,000 1 : 3 = 1,0 3 : 4 = 0,738 2 : 4 = 0,000
ГГТП (> 15 МЕ/л)	14 (60,9)	4 (17,4)	3 (13,0)	7 (30,4)	1 : 2 = 0,005 1 : 3 = 0,002 3 : 4 = 0,284 2 : 4 = 0,491

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ОБ — общий билирубин; ЩФ — щелочная фосфатаза; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза.
Note. ALT (АЛТ) — alanine aminotransferase; AST (АСТ) — aspartate aminotransferase; TB (ОБ) — total bilirubin; ALP (ЩФ) — alkaline phosphatase; gamma-GTP — gamma-glutamyltranspeptidase.

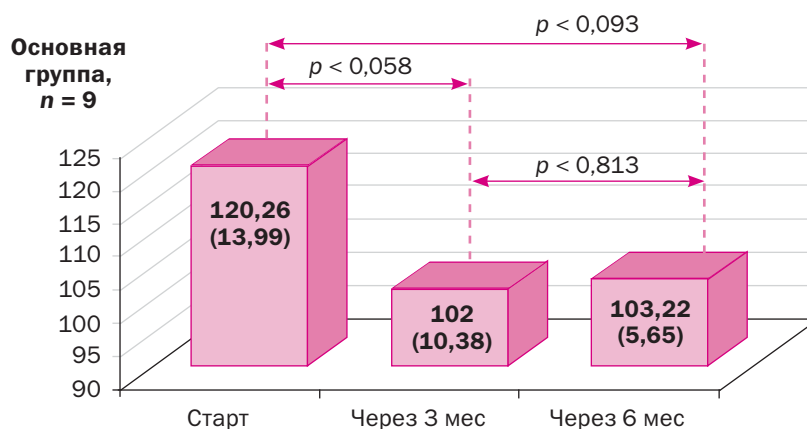
Уровень хлоридов пота в динамике, $M (SD)$, ммоль/л

Рис. 4. Уровень хлоридов пота в динамике
Fig. 4. The level of sweat chlorides in dynamics

102,0 (10,38) ммоль/л ($p < 0,058$) и 103,22 (5,65) ммоль/л ($p < 0,093$). При этом нормализации значений не произошло ни в одном случае (размах — 97,0–115,0 ммоль/л) (рис. 4).

При оценке ФВД установлено, что на старте наблюдения такие показатели, как ОФВ₁ (%), ФЖЕЛ (%), ФЖЕЛ (л) были значительно ниже в основной группе, чем в контрольной, что отражало тяжесть состояния легочной функции у детей основной группы. В динамике лечения через 12 мес в основной группе только показатель ФЖЕЛ (л) имел тенденцию к повышению ($p < 0,068$). В контрольной группе отмечалась тенденция к снижению ОФВ₁ (%) ($p < 0,067$) и ФЖЕЛ (%) ($p < 0,057$). В конечной точке исследования

в основной группе показатель ОФВ₁ (%) все же был значительно ниже ($p < 0,035$), а остальные показатели не отличались от таковых в группе контроля (табл. 5).

Анализ частоты встречаемости измененных показателей ФВД подтвердил результаты, полученные при оценке количественных данных: в динамике наблюдения в основной группе достоверно увеличилось количество детей с низким показателем ОФВ₁ в процентном измерении — с 64,7% ($n = 11$) до 94,1% ($n = 16$), $p = 0,034$. Таким образом, через 12 мес частота бронхиальной обструкции — сниженные показатели ОФВ₁ и СОС_{25–75} в процентном измерении — была значительно выше в основной группе, чем в контроле: соответственно 94,1% ($n = 16$)

Таблица 5. Показатели функции внешнего дыхания у детей основной и контрольной групп в динамике наблюдения
Table 5. Indicators of respiratory function in children of the main and control groups in the dynamics of observation

Показатель	Me [Q ₁ –Q ₃]				p
	Основная группа, n = 17		Контрольная группа, n = 21		
	Старт	Через 12 мес	Старт	Через 12 мес	
ОФВ ₁ , % (N > 80%)	55,7 [46,6–86,2]	68,7 [54,5–75,2]	77,7 [71,2–90,2]	72,25 [62,9–84,6]	1 : 2 = 0,687 1 : 3 = 0,027 3 : 4 = 0,067 2 : 4 = 0,035
ОФВ ₁ , л	1,32 [0,94–1,48]	1,4 [0,9–2,08]	1,72 [1,2–2,44]	1,69 [1,35–2,14]	1 : 2 = 0,210 1 : 3 = 0,061 3 : 4 = 0,911 2 : 4 = 0,177
ФЖЕЛ, % (N > 80%)	62,0 [52,6–89,2]	68,6 [64,5–78,6]	80,60 [72,6–95,1]	76,65 [65,95–86,10]	1 : 2 = 0,723 1 : 3 = 0,031 3 : 4 = 0,057 2 : 4 = 0,084
ФЖЕЛ, л	1,4 [1,14–1,88]	1,60 [1,15–2,18]	1,88 [1,49–2,77]	1,86 [1,58–2,54]	1 : 2 = 0,586 1 : 3 = 0,031 3 : 4 = 0,737 2 : 4 = 0,084
СОС _{25–75} , % (N > 80%)	95,1 [61,5–113,0]	78,2 [51,3–97,0]	103,5 [79,0–121,4]	90,55 [79,0–104,25]	1 : 2 = 0,177 1 : 3 = 0,256 3 : 4 = 0,126 2 : 4 = 0,158
СОС _{25–75} , л	1,45 [1,16–3,24]	1,78 [0,98–3,39]	2,67 [1,43–3,58]	2,61 [1,62–3,54]	1 : 2 = 0,214 1 : 3 = 0,256 3 : 4 = 0,455 2 : 4 = 0,397

Примечание. ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; СОС_{25–75} — средняя объемная скорость выдоха.

Note. FEV₁ (ОФВ₁) — forced expiratory volume for the first second; FVC (ФЖЕЛ) — forced vital capacity; FEF_{25–75} (СОС_{25–75}) — forced expiratory flow rate.

и 38,1% ($n = 8$), $p = 0,000$; 58,8% ($n = 10$) и 23,8% ($n = 5$), $p = 0,029$.

Исследование внешнесекреторной функции поджелудочной железы базировалось на определении панкреатической эластазы в кале. Медиана ($Me [Q_1 - Q_3]$) эластазы в основной группе составила 15,0 [5,0–36,0] мкг/г, размах значений — 15,0–494,0; в контрольной — 15,0 [15,0–152,0] мкг/г, размах значений — 15,0–500,0, что в целом свидетельствовало о тяжелой степени панкреатической недостаточности у детей обеих групп. В динамике через 12 мес уровень эластазы не изменился в обеих группах: в основной составил 15,0 [15,0–84,0] мкг/г ($p < 0,198$), в контроле — 15,0 [15,0–15,0] мкг/г ($p < 0,109$).

На старте терапии тяжелая панкреатическая недостаточность отмечалась у 95,7% ($n = 22$) пациентов основной группы (размах значений составлял от 15 до 63 мкг/г максимально), что было значительно чаще, чем в контрольной группе — 73,9% ($n = 17$), $p = 0,041$.

Через 12 мес наблюдения частота тяжелой панкреатической недостаточности достоверно не изменилась в обеих группах: в основной группе отмечена тенденция к снижению — с 95,7% ($n = 22$) до 78,3% ($n = 18$), $p < 0,08$; в контрольной группе несколько повысилась — с 73,9% ($n = 17$) до 82,6% ($n = 19$), $p = 0,722$; различия между группами в конечной точке исследования отсутствовали — 78,3% ($n = 18$) и 82,6% ($n = 19$), $p = 1,0$.

Среди нежелательных явлений, наблюдаемых у 7 из 23 пациентов (30,4%), отмечались гастроинтестинальные симптомы, такие как боли спастического характера в эпигастальной и околопупочной области, проходившие самостоятельно либо купировавшиеся однократным приемом спазмолитиков.

Появление разжиженного стула у четырех пациентов (16,7%), по всей видимости, было связано с повышением в рационе питания жиров и своевременно нескорректированной дозой микросферических ферментов. Вышеуказанные жалобы купировались в течение нескольких дней на фоне использования увеличенной дозы панкреатина в виде минимикросфер и не требовали отмены таргетной терапии.

Ухудшение общего самочувствия на фоне терапии не отмечал ни один из пациентов. В 82,6% случаев (19 пациентов) отмечалось усиление кашля в первые 10–14 дней приема ивакафтор + лумакафтор, у 5 пациентов (21,7%) — обильное отхождение мокроты со сгустками в первые дни приема препарата. После 2–4 нед терапии кашель и отхождение мокроты у всех пациентов (100%) уменьшились. Нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы в виде эпизодов повышения артериального давления не было зафиксировано ни в одном случае. При оценке состояния органа зрения совместно с офтальмологом в динамике ни у одного из пациентов не было выявлено такого осложнения терапии, как катаракта.

Одним из критериев эффективности таргетной терапии являлась оценка частоты госпитализаций, связан-

ных с обострением бронхолегочного процесса. За 12 мес наблюдения в основной группе только одному пациенту (4,3%) понадобилась госпитализация по поводу внебольничной правосторонней сегментарной пневмонии; в контрольной группе — в 11 случаях (47,83%) наблюдалось обострение бронхолегочного процесса, потребовавшего лечения в условиях стационара. Таким образом, использование таргетной терапии снижало риск обострений бронхолегочного процесса, требовавших госпитализации, в 11 раз, или на 43,5% (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Применение ивакафтор + лумакафтор показало больший клинический эффект в улучшении функционирования органов пищеварения: установлено уменьшение признаков холестаза — снижение риска гиперфосфатаземии, значимое снижение числа пациентов с высоким уровнем ГТПП; выявлена тенденция к повышению активности панкреатической эластазы; отмечен стабильный уровень активности печеночных ферментов, в отличие от группы детей без применения CFTR-модулятора, где наблюдался значимый рост показателей АЛТ и АСТ. Установлено выраженное снижение риска госпитализаций, связанное с применением CFTR-модулятора ивакафтор + лумакафтор. Выявлена тенденция к снижению показателей хлоридов пота. Не отмечено существенных изменений в оценке ФВД и показателях физического развития.

Интерпретация результатов исследования

По данным зарубежных исследований, отмечена эффективность препарата ивакафтор + лумакафтор при терапии пациентов-гомозигот *F508del*/всех возрастных групп [4]. В ряде исследований [2, 5] показана положительная связь между применением ивакафтор + лумакафтор у детей с муковисцидозом и показателями роста ребенка. При проведении данного исследования не установлено отчетливого влияния препарата на интегральный показатель физического развития — ИМТ. Продemonстрировано отсутствие значимых различий в физическом развитии между группами в конечной точке исследования. В то же время выявлена тенденция к увеличению числа детей с повышенным ИМТ в группе, получавшей таргетное лечение (с 8,6 до 13,0%), в отличие от группы контроля, где количество таких детей, наоборот, снизилось (с 17,4 до 13,0%). Количество детей с пониженным питанием и недостаточностью питания в основной группе не менялось, а в контрольной группе увеличилось с 34,7 до 47,8%. Не исключено, что при продолжении лечения указанные тенденции в изменении массы тела и роста будут трансформироваться в закономерность.

Опубликованные ранее результаты, полученные в ходе проспективного лонгитюдного многоцентрового исследования на основе данных Регистра пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации, свиде-

Таблица 6. Связь между частотой госпитализаций и применением CFTR-модулятора ивакафтор + лумакафтор
Table 6. The association between the frequency of hospitalizations and the usage of the CFTR modulator ivacaftor/lumacaftor

Показатель	No/total (%)		p (F)	RD, % 95% ДИ	OR, % 95% ДИ
	Основная группа	Контрольная группа			
Число обострений бронхолегочного процесса, потребовавших госпитализации	1/23 (4,4)	11/23 (47,8)	0,001	43,5 18,52–63,02	11 1,543–78,395

тельствуют о том, что применение препарата ивакафтор + лумакафтор способствует достоверному повышению ОФВ₁, при этом ФЖЕЛ достоверно не изменяется [5]. Результаты настоящего исследования по оценке ФВД явились неоднозначными и лишь частично совпадающими с мнениями авторитетных специалистов [5]. Так, в конечной точке исследования — через 12 мес — не было получено значимых различий между группами, получавшими и не получавшими таргетный препарат, по показателям ОФВ₁, ФЖЕЛ, СОС_{25–75}. Частично этот результат можно объяснить возрастом начала терапии, более тяжелым поражением системы органов дыхания у детей, являющихся гомозиготными носителями мутации *F508del* гена *CFTR*, которым была назначена терапия ивакафтор + лумакафтор, — более низким уровнем показателей бронхиальной проводимости и жизненной емкости легких на старте.

В то же время необходимо отметить, что пациенты контрольной группы по своему генотипу являлись компаунд-гетерозиготами (*F508del* и другие известные патогенные варианты), что, возможно, объясняет меньшую степень поражения органов дыхания у данных детей на старте наблюдения.

О большей тяжести состояния свидетельствуют и значения панкреатической эластазы, которая значительно чаще была снижена до уровня тяжелой внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (< 100 мкг/г) в основной группе, чем в контрольной. Однако через 12 мес частота тяжелой панкреатической недостаточности в группах не различалась. Данный результат позволяет предположить положительное влияние препарата у детей основной группы и может свидетельствовать о неуклонном прогрессировании поражения поджелудочной железы в течение 12 мес при отсутствии приема *CFTR*-модулятора ивакафтор + лумакафтор в контрольной группе.

Оценка показателей потового теста на фоне терапии обнаружила лишь отчетливую тенденцию к снижению при отсутствии нормализации значений, то есть достижения показателя до 80 ммоль/л, у всех обследованных.

Одной из ключевых целей применения ивакафтор + лумакафтор является снижение частоты легочных обострений и замедление прогрессирования заболевания [6].

Результаты данного исследования позволяют отметить, что использование таргетной терапии значительно снижало риск обострений бронхолегочного процесса, требовавших госпитализации (RD = 43,5% (18,52–63,02)). Несмотря на то, что в данном исследовании не получено результатов, подтверждающих улучшение показателей ФВД на фоне проведения таргетной терапии, снижение числа обострений у пациентов основной группы позволяет говорить, что наряду с основным эффектом *CFTR*-модулятора — снижением вязкости мокроты — существует опосредованный эффект препарата ивакафтор + лумакафтор — уменьшение активности воспалительного процесса, вносящий определенный вклад в улучшение клиренса воздухоносных путей у пациентов с муковисцидозом.

В ряде зарубежных исследований отмечены положительные эффекты в отношении снижения сыровоточных уровней АЛТ, АСТ и ГГТП после начала приема ивакафтор + лумакафтор [7, 11]. Результаты данного исследования частично согласуются с этими выводами. Показатели АЛТ и АСТ были стабильны на протяжении года у пациентов основной группы, в контроле, напротив, отмечен динамический подъем значений АЛТ и АСТ через 12 мес наблюдения. Отсутствие повышения уровня трансаминаз в основной группе позволило пациентам получать

препарат в необходимой дозировке в течение всего времени наблюдения. Значимая нормализация показателей холестаза (ЩФ, ГГТП) произошла у пациентов основной группы в течение 12 мес получения ивакафтор + лумакафтор. У пациентов контрольной группы, напротив, в течение всего времени наблюдения сохранялась стойкая гиперфосфатаземия.

В качестве факторов, ограничивающих интерпретацию результатов исследования, следует отметить несопоставимость генетических вариантов у основной и контрольной групп, затруднения в проведении исследования ФВД и оценке полученных результатов у детей дошкольного возраста. Несопоставимость генетических вариантов мутаций гена *CFTR* противоречит правилам проведения сравнительного анализа по типу исследования «случай – контроль», предполагающего идентичность исходного показателя. В данном исследовании генотипы в обеих группах являются неидентичными.

С другой стороны, этическая сторона вопроса, не позволяющая лишить возможности проведения таргетной терапии детей-гомозигот по мутации *F508del*, определила выбор детей контрольной группы с другим генотипом, не имеющих показаний для назначения препарата ивакафтор + лумакафтор.

В данный момент исследование продолжается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными показателями для оценки эффективности таргетной терапии при муковисцидозе, которые изучаются в клинических исследованиях, в том числе многоцентровых, являются изменения ФВД, результаты потового теста, биохимические показатели, динамика физического развития, отражающая состояние нутритивного статуса ребенка. В данном исследовании проведен сравнительный анализ динамики клинических, лабораторных и инструментальных показателей между детьми с муковисцидозом, получавшими и не получавшими *CFTR*-модулятор ивакафтор + лумакафтор.

Результаты исследования свидетельствуют о выраженном снижении риска — в 11 раз (ОР [95% ДИ] = 11 [1,543–78,395]) — госпитализаций, связанных с обострением бронхолегочного процесса, на фоне применения препарата ивакафтор + лумакафтор; положительном влиянии таргетной терапии на функционирование органов пищеварения в виде снижения показателей синдрома холестаза — нормализации ЩФ, ГГТП, уменьшения гипербилирубинемии, стабилизации уровня показателей печеночных ферментов, улучшения показателей внешнейсекреторной функции поджелудочной железы. Кроме того, установлена тенденция к снижению показателей хлоридов пота и увеличению количества детей с повышенными значениями ИМТ.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам ГАУЗ СО «ОДКБ» за совместное динамическое наблюдение пациентов групп исследования: руководителю Областного детского центра муковисцидоза ГАУЗ СО «ОДКБ» И.П. Шуляк; заведующей педиатрическим отделением ГАУЗ СО «ОДКБ» Л.И. Бахаревой; врачу-пульмонологу педиатрического отделения ГАУЗ СО «ОДКБ» О.А. Бегляниной.

EXPRESSION OF APPRECIATION

The team of authors expresses gratitude to the staff of the GAU SB "CSTO" for the joint dynamic observation of patients of the study groups: I.P. Shulyak, head of the Regional Children's Center for Cystic Fibrosis of the GAU SB

"CSTO"; L.I. Bakhareva, head of the pediatric department of the GAU SB "CSTO"; O.A. Beglyanina, pulmonologist of the pediatric department of the GAU SB "CSTO".

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.О. Васенёва — концепция и дизайн исследования, формирование групп наблюдения, клиническое ведение пациентов, проведение оценки клиничко-анамнестических и лабораторных характеристик, организация забора биологического материала, формирование электронной базы данных, участие в написании текста рукописи, проведение статистической обработки с последующей интерпретацией полученных результатов, участие в редактировании текста статьи для публикации.

И.В. Вахлова — концепция и дизайн исследования, формирование групп наблюдения, консультирование пациентов, проведение оценки клиничко-анамнестических и лабораторных характеристик, участие в написании текста рукописи, проведение статистической обработки с последующей интерпретацией полученных результатов, участие в редактировании текста статьи для публикации.

О.Ю. Аверьянов — организация диспансерного наблюдения пациентов на базе детского консультативно-диагностического центра ГАУЗ СО «ОДКБ» «Областного центра муковисцидоза».

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Yuliya O. Vasenyova — the concept and design of the study, the formation of observation groups, clinical management of patients, assessment of clinical and anamnestic and laboratory characteristics, organization of biological material

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. — 2021. — 225 с. [Kistoznyi fibroz (mukovitsidoz): Clinical guidelines. 2021. 225 p. (In Russ). Доступно по: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf>. Ссылка активна на 05.07.2024.
2. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del // Пульмонология. — 2019. — Т. 29. — № 2. — С. 235–238. — doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238> [Amelina EL, Krasovskiy SA, Shumkova GL, Krylova NA. Targeted therapy for CF patients with F508del/F508del genotype. Russian Pulmonology. 2019;29(2):235–238. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238>]
3. Kuk K, Taylor-Cousar JL. Lumacaftor and ivacaftor in the management of patients with cystic fibrosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Respir Dis*. 2015;9(6):313–326. doi: <https://doi.org/10.1177/1753465815601934>
4. Sagel SD, Khan U, Heltshe SL, et al. Clinical Effectiveness of Lumacaftor/Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR. A Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(1):75–83. doi: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202002-144OC>
5. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Воронкова А.Ю. и др. Эффективность таргетной терапии ивакафтор+лумакафтор у детей при муковисцидозе (12-месячное наблюдение) // Архив педиатрии и детской хирургии. — 2023. — Т. 1. — № 1. — С. 50–58. — doi: <https://doi.org/10.31146/2949-4664-apps-1-1-50-58> [Kondratieva EI, Odinaeva ND, Voronkova AYU, et al. Efficacy of targeted therapy with lumacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis (12-month follow-up). *Archives of Pediatrics and*

sampling, formation of an electronic database, writing, statistical processing with subsequent interpretation of the results obtained, editing.

Irina V. Vakhlova — the concept and design of the study, the formation of observation groups, patient counseling, assessment of clinical, anamnestic and laboratory characteristics, writing, statistical processing with subsequent interpretation of the results obtained, editing.

Oleg Yu. Averyanov — organization of dispensary observation of patients on the basis of the children's consultative and diagnostic center of the Autonomous Public Health Care Institution in the Sverdlovsk Region "RCCH" "Regional Center of cystic fibrosis".

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Ю.О. Васенёва

<https://orcid.org/0009-0002-8869-108X>

И.В. Вахлова

<https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

Pediatric Surgery. 2023;1(1):50–58. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/2949-4664-apps-1-1-50-58>

6. Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза): методические рекомендации. — 2023. — 90 с. [Targetnaya terapiya kistoznogo fibroza (mukovitsidoza): Guidelines. 2023. 90 p. (In Russ).] Доступно по: https://ostrovaru.com/wp-content/uploads/2023/07/targetnaya_terapiya_mv_metodrekom_2023.pdf. Ссылка активна на 05.07.2024.

7. Levitte S, Fuchs Y, Wise R, Sellers ZM. Effects of CFTR modulators on serum biomarkers of liver fibrosis in children with cystic fibrosis. *Hepatol Commun*. 2023;7(2):e0010. doi: <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000010>

8. Kondratyeva E, Efremova A, Melyanovskaya Y, et al. Evaluation of the Complex p.[Leu467Phe;Phe508del] CFTR Allele in the Intestinal Organoids Model: Implications for Therapy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10377. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms231810377>

9. Chevalier B, Hinzpeter A. The influence of CFTR complex alleles on precision therapy of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2020;19(Suppl 1):S15–S18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.12.008>

10. Оценка физического развития детей и подростков: методические рекомендации. — М.; 2017. — 54 с. [Otsenka fizicheskogo razvitiya detei i podrostkov: Guidelines. Moscow; 2017. 54 p. (In Russ).] Доступно по: https://depzdrav.tomsk.gov.ru/uploads/ckfinder/290/userfiles/files/15-2_10_2-8090%20%D0%BE%D1%82%2023_11_2017.pdf?ysclid=ly8kvdacgu44900707. Ссылка активна на 05.07.2024.

11. Drummond D, Dana J, Berteloot L, et al. Lumacaftor-ivacaftor effects on cystic fibrosis-related liver involvement in adolescents with homozygous F508 del-CFTR. *J Cyst Fibros*. 2022;21(2):212–219. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.07.018>

Статья поступила: 04.03.2024, принята к печати: 16.08.2024

The article was submitted 04.03.2024, accepted for publication 16.08.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Васенёва Юлия Олеговна [Yuliya O. Vasenyova, MD]; адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3, Repina Str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation]; **телефон:** +7 (343) 214-86-52; **e-mail:** yulya.vasenyova@yandex.ru

Вахлова Ирина Вениаминовна, д.м.н., профессор [Irina V. Vakhlova, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** vachlova-61@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 8073-3185

Аверьянов Олег Юрьевич [Oleg Yu. Averyanov, MD]; e-mail: averianovoy@mis66.ru