

Эффективность и безопасность тройной терапии (элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор) у детей с муковисцидозом: 12-месячное наблюдение

Е.И.Кондратьева^{1,2}, Н.Д.Одинаева², Е.В.Паснова², И.Р.Фатхуллина^{1,2}, В.Д.Шерман¹ ✉

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1

Резюме

Наиболее эффективным препаратом для таргетной терапии муковисцидоза (МВ) на сегодняшний день является CFTR-модулятор элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. Он представляет собой комбинацию двух CFTR-корректоров и CFTR-потенциатора, корректирующих основной генетический дефект у пациентов с МВ, несущих в генотипе хотя бы один вариант, указанный в инструкции к препарату. В Российской Федерации дети с МВ в возрасте от 6 лет обеспечиваются таргетным препаратом за счет средств благотворительного фонда «Круг добра». **Целью** исследования явилось изучение эффективности и безопасности терапии CFTR-модулятором элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор у детей с МВ в течение 12 мес. наблюдения. **Материалы и методы.** Проанализированы данные пациентов ($n = 48$) в возрасте от 6 до 18 лет, включенные в раздел «Таргетная терапия» Регистра пациентов с МВ в Российской Федерации, получавших в 2021 г. таргетную терапию препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. Для изучения эффективности и безопасности терапии проводился мониторинг нутритивного статуса, потовой пробы, функции внешнего дыхания (ФВД), биохимических параметров крови, артериального давления, состояния хрусталика на фоне проводимой терапии. **Результаты.** На фоне терапии отмечено увеличение массы тела с $44,1 (\pm 8,8)$ до $50,1 (\pm 7,8)$ кг ($M \pm SD$) ($p < 0,001$), роста — со $158,2 (\pm 9,1)$ до $161,9 (\pm 8,7)$ см ($p < 0,001$); индекса массы тела — с $17,5 (\pm 2,3)$ до $19 (\pm 1,9)$ кг / м² ($p < 0,001$). Проводимость пота снизилась с $114,8 (\pm 17,4)$ ммоль / л NaCl на старте тройной терапии до $73,9 (\pm 20,6)$ ммоль / л NaCl ($p < 0,001$) через 12 мес. лечения. У 28,5 % пациентов отмечена нормализация потового теста (проводимость пота эквивалентна < 50 ммоль / л NaCl). Получены статистически значимые изменения показателей ФВД: значение форсированной жизненной емкости легких возросло с $72,8 (\pm 21,7)$ до $86,6 (\pm 24,4)$ %_{дож.} ($p < 0,001$), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду — с $67,2 (\pm 21,7)$ до $84,9 (\pm 28,9)$ %_{дож.} ($p < 0,001$). **Заключение.** По результатам анализа параметров переносимости терапии показан надежный профиль безопасности тройной терапии.

Ключевые слова: муковисцидоз, CFTR-модуляторы, таргетная терапия, потовый тест, функция внешнего дыхания, индекс массы тела, нежелательные побочные реакции.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Этическая экспертиза. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол № 4 от 19.04.21). При включении в исследование от родителей пациентов получено письменное разрешение, лицами в возрасте старше 15 лет подписано добровольное информированное согласие.

© Кондратьева Е.И. и соавт., 2024

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Паснова Е.В., Фатхуллина И.Р., Шерман В.Д. Эффективность и безопасность тройной терапии (элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор) у детей с муковисцидозом: 12-месячное наблюдение. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 218–224. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224

Efficacy and safety of triple therapy (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) in children with cystic fibrosis: 12-month follow-up

Elena I. Kondratyeva^{1,2}, Nuriniso D. Odinaeva², Ekaterina V. Pasnova², Irina R. Fatkhullina^{1,2}, Victoria D. Sherman¹ ✉

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region: ul. Komintern 124A, build. 1, Moskovskaya obl., Mytishchi, 141009, Russia

Abstract

The most effective drug for targeted therapy of cystic fibrosis (CF) today is the CFTR modulator elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. It is a combination of two CFTR correctors and a CFTR potentiator that correct the main genetic defect in patients with CF who carry at least one genetic variant specified in the instructions for use of the drug. In the Russian Federation, children with CF at the age of 6 years and older are provided with a tar-

geted drug at the expense of the Circle of Kindness Charitable Foundation. **The aim** of the study was to investigate the efficacy and safety of therapy with the CFTR modulator elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis during 12 months of follow-up. **Methods.** The data of 48 patients aged 6 to 18 years who received targeted therapy with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in 2021 and were included in the “Targeted therapy” section of the Register of Patients with Cystic Fibrosis in the Russian Federation, were analyzed. To study the effectiveness and safety of the therapy, the patients’ nutritional status, sweat test, respiratory function, blood chemistry, blood pressure, and lens condition were monitored during the therapy. **Results.** During therapy, an increase in body weight was noted from 44.1 (± 8.8) to 50.1 (± 7.8) kg ($M \pm SD$) ($p < 0.001$); height, from 158.2 (± 9.1) to 161.9 (± 8.7) cm ($p < 0.001$); and BMI, from 17.5 (± 2.3) to 19 (± 1.9) kg / m² ($p < 0.001$). The conductivity of sweat decreased from 114.8 (± 17.4) at the start of triple therapy to 73.9 (± 20.6) mmol/l NaCl ($p < 0.001$) after 12 months of treatment. In 28.5%, the sweat test results returned to normal (the sweat conductivity was equivalent to < 50 mmol / l NaCl). Statistically significant changes in the indices of respiratory function were obtained: the forced vital capacity increased from 72.8%_{pred.} (± 21.7) to 86.6%_{pred.} (± 24.4) ($p < 0.001$), FEV₁ – from 67.2%_{pred.} (± 21.7) to 84.9%_{pred.} (± 28.9) ($p < 0.001$). **Conclusion.** Analysis of the tolerability showed a consistent safety profile of the triple therapy.

Key words: cystic fibrosis, CFTR modulators, targeted therapy, sweat test, respiratory function, body mass index, side effects.

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

Funding. The work was carried within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Ethical review. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association and approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (protocol No.4 of 04.19.21). Upon inclusion in the study, written permission was obtained from the parents of patients, and voluntary informed consent was signed by persons over the age of 15 years.

© Kondratyeva E.I. et al., 2024

For citation: Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Pasnova E.V., Fatkhullina I.R., Sherman V.D. Efficacy and safety of triple therapy (elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor) in children with cystic fibrosis: 12-month follow-up. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 218–224 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224

Муковисцидоз (МВ) — тяжелое наследственное заболевание, на примере которого можно отследить не только постепенный переход от фатальной детской патологии к хронической болезни взрослых, но и произошедшую за последнее десятилетие смену фокуса терапии с купирования симптомов заболевания на коррекцию последствий основного генетического дефекта с помощью таргетной терапии CFTR-модуляторами. Мутации гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), кодирующего одноименный белок, являющийся хлорным каналом, приводят к снижению секреции хлоридов и увеличению всасывания натрия с последующим осмотическим поглощением воды, провоцируя выделение вязкого секрета. Следствием данных электролитных нарушений является развитие хронического бронхита с прогрессирующим снижением легочной функции, патологии системы пищеварения, нутритивной недостаточности, бесплодия и т. д. [1, 2].

CFTR-модуляторы представляют собой низкомолекулярные терапевтические средства, предназначенные для устранения основной причины МВ. CFTR-корректоры, такие как элексакафтор и тезакафтор, улучшают процессинг CFTR и его транспортировку к эпителиальным поверхностям, тогда как CFTR-потенциатор, такой как ивакафтор, продлевает период активности CFTR хлорного канала [1, 3]. При назначении тройной комбинации CFTR-модуляторов у пациентов с МВ в возрасте 6 лет и старше, у которых в генотипе присутствует хотя бы один генетический вариант F508del, продемонстрированы эффективность и безопасность препарата [4, 5]. Носителями данного патогенного варианта в Российской Федерации по данным Регистра пациентов с МВ (2021) являются > 50 %, в Европе — около 60 %, в США — 85,5 % пациентов с МВ [6–9].

В Российской Федерации терапия CFTR-модуляторами стала доступна с 2021 г. благодаря поддержке детей с МВ Благотворительным фондом «Круг добра».

В 2023 г. препарат элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор зарегистрирован в Российской Федерации для терапии пациентов с 6-летнего возраста. Поскольку терапия CFTR-модуляторами потенциально является пожизненной, любые долгосрочные исследования ее эффективности и безопасности являются на сегодняшний день актуальными.

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности терапии CFTR-модулятором элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор у детей с МВ в течение 12 мес. наблюдения.

Материалы и методы

Проанализированы данные пациентов в возрасте 6–18 лет, получавших в 2021 г. таргетную терапию препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор, включенные в раздел «Таргетная терапия» Регистра пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации.

В течение 12 мес. пациенты ($n = 48$) в возрасте от 6 до 18 лет, включая лиц 6–12 лет массой тела < 30 кг ($n = 2$), получали CFTR-модулятор элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. Абсолютное большинство ($n = 46$) составили пациенты в возрасте старше 12 лет. Среди получавших таргетную терапию выявлены гетерозиготные носители варианта F508del ($n = 44$), гомозиготные носители F508del ($n = 2$) и носители генотипа с комплексным аллелем F508del;L467F/F508del ($n = 2$) (табл. 1).

Эффективность таргетной терапии изучена на основании следующих методов обследования:

- осмотр пациента;
- измерение антропометрических показателей (рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ) по *Quetelet* (масса тела (кг) / рост (м)²) и шкале *Anthro plus* Всемирной организации здравоохранения);
- спирометрия: измерение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема фор-

Таблица 1
Распределение пациентов по возрасту и дозировке препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор
Table 1
Distribution of patients by age and dosage of elexacafтор/tezacafтор/ivacafтор

Дозировка, режим приема	Возраст, годы	Масса тела, кг	n	Генотип
Элексакафтор 50 мг / тезакафтор 25 мг / ивакафтор 37,5 мг 2 таблетки утром, ивакафтор 75 мг 1 таблетка вечером	6–12	< 30	2	F508del / другой вариант
Элексакафтор 100 мг / тезакафтор 50 мг / ивакафтор 75 мг в таблетках, 2 таблетки утром, ивакафтор 150 мг вечером	≥ 12		46	F508del / другой вариант (n = 42) F508del/F508del;L467F (n = 2) F508del/F508del (n = 2)

сированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), %_{долж.} в соответствии с критериями Американского торакального (*American Thoracic Society* – ATS) и Европейского респираторного (*European Respiratory Society* – ERS) обществ;

- потовая проба методом определения проводимости пота на аппарате *Nanoduct* (Вескор, США).

Безопасность таргетной терапии изучалась на основании:

- осмотра, сбора анамнеза;
- определения уровня аминотрансфераз, общего билирубина в биохимическом анализе крови;
- измерения артериального давления;
- результатов обследования органа зрения на предмет катаракты (консультация врача-офтальмолога, офтальмоскопия, визометрия, биомикроскопия глаза).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26 (IBM, США). Данные анализировались на соответствие распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения. В зави-

симости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах). Использовался критерий Колмогорова–Смирнова. При сравнении средних значений или медиан применялся t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При изучении эффективности терапии статистически значимые изменения на фоне проводимого лечения были получены в отношении всех изучаемых показателей здоровья пациентов (табл. 2).

На фоне таргетной терапии отмечено увеличение массы тела ($M \pm SD$) с 44,1 ($\pm 8,8$) до 50,1 ($\pm 7,8$) кг ($p < 0,001$), роста – со 158,2 ($\pm 9,1$) до 161,9 ($\pm 8,7$) см ($p < 0,001$); ИМТ – с 17,5 ($\pm 2,3$) до 19 ($\pm 1,9$) кг / м² ($p < 0,001$).

Установлены существенные изменения показателей потовой пробы в виде снижения проводимости со 114,8 ($\pm 17,4$) ммоль / л NaCl на старте тройной

Таблица 2
Динамика антропометрических, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с муковисцидозом от старта до 12-го месяца терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор

Table 2
Anthropometric, laboratory, and instrumental parameters of patients with cystic fibrosis from the start to 12 months of therapy with elexacafтор/tezacafтор/ivacafтор

Показатель	День терапии	n	M	SD	p
Масса тела, кг	1-й (старт)	48	44,1	8,8	0,001
	12 мес.	48	50,1	7,8	
Рост, см	1-й (старт)	48	158,2	9,1	0,001
	12 мес.	48	161,9	8,7	
ИМТ	1-й (старт)	48	17,5	2,3	0,001
	12 мес.	48	19,0	1,9	
Потовый тест, ммоль / л	1-й (старт)	48	114,8	17,4	0,001
	12 мес.	48	73,9	20,6	
ФЖЕЛ, % _{долж.}	1-й (старт)	48	72,8	21,7	0,001
	12 мес.	48	86,6	24,4	
ОФВ ₁ , % _{долж.}	1-й (старт)	48	67,2	22,2	0,001
	12 мес.	48	84,9	28,9	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; p – t-критерий Стьюдента.

Note: p – Student's t-test.

терапии до $73,9 (\pm 20,6)$ ммоль / л NaCl ($p < 0,001$) через 12 мес. лечения. У 28,5 % пациентов произошла нормализация потового теста (проводимость пота эквивалентна < 50 ммоль / л NaCl).

По данным спирометрии продемонстрирован существенный прирост показателей функции внешнего дыхания (ФВД). Так, показатели ФЖЕЛ возросли с $72,8 (\pm 21,7)$ до $86,6 (\pm 24,4)$ %_{долж.} ($p < 0,001$), ОФВ₁ – с $67,2 (\pm 21,7)$ до $84,9 (\pm 28,9)$ %_{долж.} ($p < 0,001$).

Динамика изменений ИМТ, потового теста и показателей ФВД в течение 12 мес. проводимой терапии представлена на рис. 1–3.

При анализе биохимических показателей в рамках оценки безопасности терапии установлено, что увеличение медианы показателя аланинаминотрансферазы (АЛТ) составило 1,3 ед. / л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) снизилась на 2,4 ед. / л, прирост общего билирубина – 1,6 мкмоль / л (табл. 3). Пациентов, у которых концентрация АЛТ и / или АСТ превышала более чем в 3 раза верхнюю границу нормы в сочетании с содержанием билирубина, более чем в 2 раза превышающим верхнюю границу нормы, не выявлено. Изменение среднего показателя систолического артериального давления по сравнению с исходным уровнем было незначительным (см. табл. 3). Существенного повышения уровня артериального давления ни у одного пациента не зафиксировано.

За весь период наблюдения ни у одного пациента не зафиксировано развития катаракты.

В табл. 4 представлены наиболее распространенные (частота встречаемости > 1 %) нежелательные реакции, частота которых несколько менялась в динамике. Так, увеличение объема мокроты, усиление кашля и появление кожной сыпи отмечено в основном в 1-й месяц терапии, а нарушение сна, усталость, запоры стали чаще отмечаться после 3-го месяца лечения. В основном нежелательные реакции проходили самостоятельно, в ряде случаев применялись терапевтические средства, например, при кожной сыпи и диарее. Отмены препарата не потребовалось ни у одного из пациентов.

Обсуждение

По результатам проведенного исследования при терапии CFTR-модулятором элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор показаны существенные статистически значимые изменения важнейших показателей здоровья пациентов 6–18 лет, таких как нутритивный статус (масса тела, рост, ИМТ), ФВД, а также показателя функции CFTR хлорного канала – потовой пробы. Полученные данные полностью совпадают с результатами ранее проведенных аналогичных исследований на других популяциях пациентов с МВ.

Так, по результатам многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы с участием пациентов ($n = 403$) в возрасте 12 лет и старше с генотипами F508del/вариант с минимальной функцией CFTR выявлено, что через 24 нед. терапии в группе пациентов, получавших CFTR-модулятор элексакафтор / тезака-

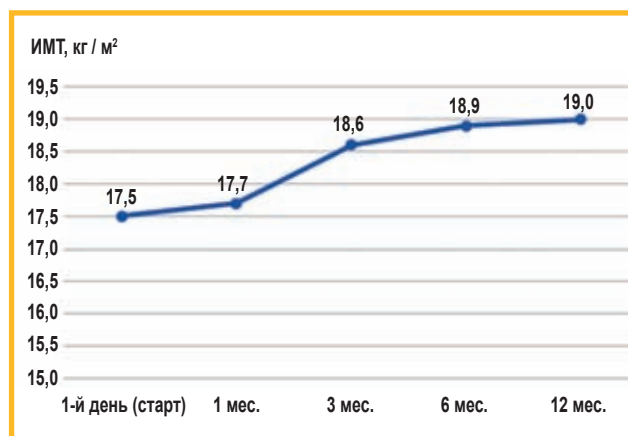


Рис. 1. Динамика индекса массы тела на фоне терапии
Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Figure 1. Changes in the body mass index during therapy

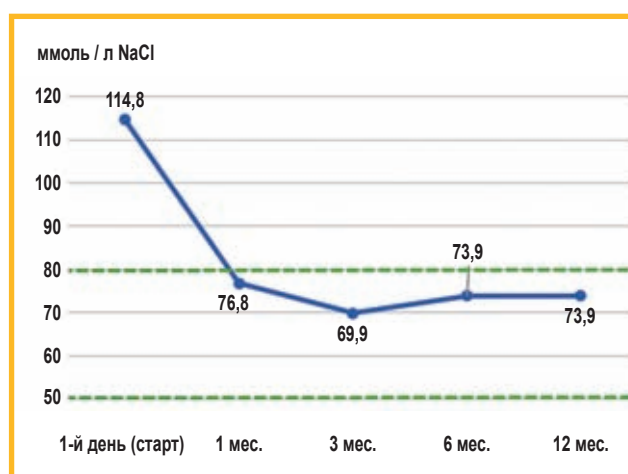


Рис. 2. Динамика потового теста на фоне терапии

Figure 2. Changes in the the sweat test results during therapy

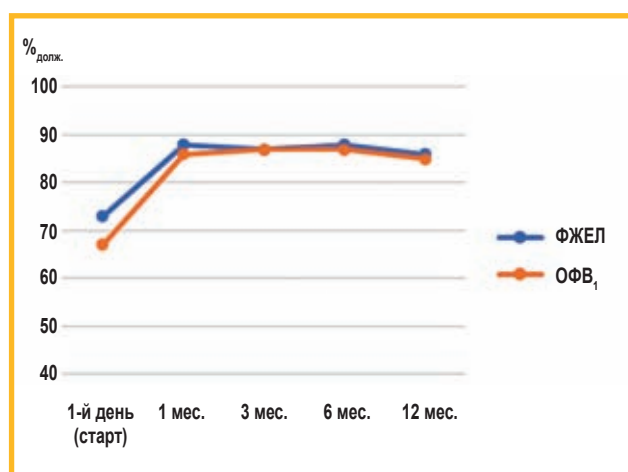


Рис. 3. Динамика показателей спирометрии на фоне терапии
Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure 3. Changes in the spirometry indicators during therapy

фтор / ивакафтор, произошло снижение концентрации хлоридов на $41,8$ ммоль / л ($p < 0,001$), а прирост ОФВ₁ составил $13,8$ % по сравнению с группой получавших плацебо ($p < 0,001$) [10].

Таблица 3
Динамика биохимических показателей безопасности и показателей артериального давления на фоне терапии препаратом элексафтор / тезакафтор / ивакафтор

Table 3
Biochemical safety indicators and blood pressure values during therapy with elhexacaptor/tezacaptor/ivacaptor

Показатель	День терапии	n	Q1	Me	Q3	M	SD	p
АЛТ, ед. / л	1-й (старт)	48	11,0	18,5	30,8	–	–	0,654
	12 мес.	48	15,0	19,8	30,5	–	–	
АСТ, ед. / л	1-й (старт)	48	17,1	23,7	39,9	–	–	0,043
	12 мес.	48	16,7	21,3	30,8	–	–	
Общий билирубин, мкмоль / л	1-й (старт)	48	6,0	7,6	10,4	–	–	0,013
	12 мес.	48	7,5	9,2	13,6	–	–	
САД, мм рт. ст.	1-й (старт)	48	–	–	–	106,4	8,0	0,011
	12 мес.	48	–	–	–	110,8	8,9	
ДАД, мм рт. ст.	1-й (старт)	48	–	–	–	66,1	6,5	0,81
	12 мес.	48	–	–	–	66,5	8,9	

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление; p – t-критерий Стьюдента.

Note: p – Student's t-test.

Таблица 4
Частота встречаемости нежелательных побочных реакций на фоне терапии; %

Table 4
Frequency of adverse events during therapy; %

Вид нежелательных побочных реакций	Сроки появления, дни				
	1–14-й	14–30-й	30–90-й	90–180-й	180–360-й
Усиление кашля, увеличение мокроты	5	11	2	2	2
Головная боль	2	2	–	2	–
Боль в животе	2	6	2	3	3
Диарея	2	–	–	3	3
Кожная сыпь	3	4	2	–	2
Повышение печеночных проб	–	3	2	1	1
Субфебрилитет / лихорадка	–	3	–	2	3
Усталость	–	–	–	1	5
Нарушение сна	–	–	–	1	2
Запор	–	–	–	–	3

Аналогичные результаты получены португальскими исследователями при ретроспективной оценке состояния пациентов ($n = 45$), получавших тройную терапию в течение 6 мес. Средний показатель потовой пробы снизился на 45 ммоль / л ($p < 0,001$), ОФВ₁ – возрос на 11,6 % по сравнению с исходным ($p < 0,001$), ИМТ увеличился на 8 % ($p < 0,001$) [11].

Нормализация показателей потовой пробы установлена у 28,5 % пациентов, в то время как в долгосрочном 96-недельном исследовании эффективности и безопасности тройной терапии у детей старше 6 лет этот показатель колебался от 9,1 % у гетерозиготных носителей варианта F508del и варианта, относящегося к I классу нарушений, до 38,5 % – среди гомозигот по варианту F508del [12].

Таким образом, продемонстрирован положительный долгосрочный профиль безопасности у детей

в возрасте старше 6 лет, который согласуется с ранее установленным профилем безопасности тройной терапии [13].

Необходимо отметить существенное преимущество эффективности тройной терапии по сравнению с таковой при назначении комбинации лумакафтор / ивакафтор для гомозиготных носителей F508del [14]. По данным исследования Е.И. Кондратьевой и соавт. российской популяции пациентов применение двойной терапии не сопровождалось нормализацией или значительным снижением потовой пробы, а также отсутствовало увеличение функции легких.

Заключение

По результатам исследования показана высокая эффективность тройной терапии препаратом элексака-

фтор / тезакафтор / ивакафтор, которая проявлялась в виде улучшения основных показателей здоровья российских пациентов при наблюдении в течение 12 мес. Серьезных нежелательных явлений у пациентов изучаемой группы не отмечено.

Литература

1. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (1): 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
2. Bardin E., Pastor A., Semeraro M. et al. Modulators of CFTR. Updates on clinical development and future directions. *Eur. J. Med. Chem.* 2021; 213: 113195. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113195.
3. Van Goor F., Hadida S., Grootenhuys P.D.J. et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106 (44): 18825–18830. DOI: 10.1073/pnas.0904709106.
4. Barry P.J., Mall M.A., Álvarez A. et al. Triple therapy for cystic fibrosis Phe508del-gating and-residual function genotypes. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385 (9): 815–825. DOI: 10.1056/NEJMoa2100665.
5. Boyle M.P., De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (2): 158–163. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70057-7.
6. Keating D., Marigowda G., Burr L. et al. VX-445–tezacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (17): 1612–1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1807120.
7. Красовский С.А., Старинова А.Ю., Воронкова Е.Л. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. СПб: Благотворительный фонд «Острова»; 2023. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf
8. Cystic Fibrosis Foundation. 2019 Patient Registry: Annual Data Report. 2020. Available at: <https://www.cff.org/>
9. ECFS. ECFS Patient Registry. Annual Report. 2021. Available at: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>
10. Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P. et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (19): 1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
11. Ribeiro A.S., Azevedo P., Lopes C., Veloso P. Sweat chloride concentration as a surrogate marker of CFTR modulator therapy response. *Eur. Respir. J.* 2023, 62 (Suppl. 67): PA2157. DOI: 10.1183/13993003.congress-2023.pa2157.
12. Wainwright C., McColley S.A., McNally P. et al. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged ≥ 6 years with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a phase 3, open-label clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 208 (1): 68–78. DOI: 10.1164/rccm.202301-0021OC.
13. Zemanick E.T., Taylor-Cousar J.L., Davies J. et al. A phase 3 open-label study of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis and at least one F508del allele. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (13): 1522–1532. DOI: 10.1164/rccm.202102-0509OC.
14. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Воронкова А.Ю. и др. Эффективность таргетной терапии лумакафтором/ивакафтором у детей при муковисцидозе (12-месячное наблюдение).

Архив педиатрии и детской хирургии. 2023;1 (1): 50–58. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-1-1-50-58.

Поступила: 12.01.24
Принята к печати: 29.02.24

References

1. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (1): 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
2. Bardin E., Pastor A., Semeraro M. et al. Modulators of CFTR. Updates on clinical development and future directions. *Eur. J. Med. Chem.* 2021; 213: 113195. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113195.
3. Van Goor F., Hadida S., Grootenhuys P.D.J. et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106 (44): 18825–18830. DOI: 10.1073/pnas.0904709106.
4. Barry P.J., Mall M.A., Álvarez A. et al. Triple therapy for cystic fibrosis Phe508del-gating and-residual function genotypes. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385 (9): 815–825. DOI: 10.1056/NEJMoa2100665.
5. Boyle M.P., De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (2): 158–163. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70057-7.
6. Keating D., Marigowda G., Burr L. et al. VX-445–tezacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (17): 1612–1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1807120.
7. Krasovsky S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Yu. et al., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2021]. St. Petersburg: Blagotvoritel'nyy fond "Ostrova"; 2023. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf (in Russian).
8. Cystic Fibrosis Foundation. 2019 Patient Registry: Annual Data Report. 2020. Available at: <https://www.cff.org/>
9. ECFS. ECFS Patient Registry. Annual Report. 2021. Available at: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>
10. Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P. et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (19): 1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
11. Ribeiro A.S., Azevedo P., Lopes C., Veloso P. Sweat chloride concentration as a surrogate marker of CFTR modulator therapy response. *Eur. Respir. J.* 2023, 62 (Suppl. 67): PA2157. DOI: 10.1183/13993003.congress-2023.pa2157.
12. Wainwright C., McColley S.A., McNally P. et al. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged ≥ 6 years with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a phase 3, open-label clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 208 (1): 68–78. DOI: 10.1164/rccm.202301-0021OC.
13. Zemanick E.T., Taylor-Cousar J.L., Davies J. et al. A phase 3 open-label study of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis and at least one F508del allele. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (13): 1522–1532. DOI: 10.1164/rccm.202102-0509OC.
14. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Voronkova A.Yu. et al. [Efficacy of targeted therapy with lumacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis (12-month follow-up)]. *Arhiv pediatrii i detskoy khirurgii.* 2023; 1 (1): 50–58. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-1-1-50-58. (in Russian).

Received: January 12, 2024

Accepted for publication: February 29, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской

области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)
Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education

of the Russian Federation; Deputy Director for Research, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Одинаева Нурино Джумаевна — д. м. н., профессор, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 237-02-23; e-mail: nig05@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/-0000-0001-5214-8072>)

Nuriniso D. Odinaeva, Doctor of Medicine, Professor, Director, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (499) 237-02-23; e-mail: nig05@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/-0000-0001-5214-8072>)

Паснова Екатерина Витальевна — руководитель образовательного центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 237-02-23; e-mail: repjeva.katerina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0317-0502>)

Ekaterina V. Pasnova, Head of the educational center, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (499) 237-02-23; e-mail: repjeva.katerina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0317-0502>)

Фатхуллина Ирина Ринатовна — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая отделением муковисцидоза

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: irina_hatmulina@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

Irina R. Fatkhullina, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Cystic Fibrosis Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: irina_hatmulina@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

Шерман Виктория Давидовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)

Viktoriya D. Sherman, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)

Участие авторов

Кондратьева Е.И. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, утверждение окончательного варианта статьи

Одинаева Н.Д. — участие в разработке концепции и дизайна

Паснова Е.В. — редактирование текста

Фатхуллина И.Р. — сбор и обработка материала

Шерман В.Д. — анализ и интерпретация полученных данных, написание текста статьи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Kondratyeva E.I. — concept and design of the study, analysis of the data obtained, approval of the final version of the article

Odinaeva N.D. — participation in the development of the concept and design

Pasnova E.V. — text editing

Fatkhullina I.R. — collection and processing of material

Sherman V.D. — analysis and interpretation of the data obtained, writing the text of the article

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.