

Влияние полиморфных вариантов генов I фазы биотрансформации ксенобиотиков на эффективность и безопасность терапии CFTR-модуляторами при муковисцидозе с учетом осложнений

Е.К.Жекайте^{1,2} ✉, Ю.Л.Мельяновская^{1,2}, Н.В.Балинова¹, Е.В.Лошкова¹, А.Ю.Воронкова^{1,2},
Е.И.Кондратьева^{1,2}

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

Полиморфизм генов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, является одним из наиболее распространенных наследуемых факторов риска, связанных с нежелательными реакциями (НР) на лекарственные препараты. **Целью** исследования являлось изучение влияния полиморфизма генов I фазы биотрансформации ксенобиотиков на эффективность и безопасность терапии CFTR-модуляторами при муковисцидозе (МВ) с учетом осложнений для оптимизации терапии. **Материалы и методы.** Проанализированы данные пациентов ($n = 301$; средний возраст – $11,1 \pm 3,8$ года), получавших лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор в 2022–2024 гг. Проведено исследование полиморфизма генов-ферментов, метаболизирующих лекарственные средства на этапе I: CYP2C9*3 (rs1057910; c.1075A>C; I359L), CYP2C9*2 (rs1799853; c.430 C>T; R144C), CYP2C19*2 (rs4244285; c.681G>A), CYP2C19*3 (rs4244285; c.681G>A), (rs4986893; c.636G>A; W212X), CYP2D6*4 (rs3892097; 1846G>A), CYP3A4*3 (rs4986910; M445T; c.1334 T>C), CYP3A4*1B (rs2740574; c.-392C>T). Исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизмов длин рестрикционных фрагментов или полиморфизмов длин амплифицированных фрагментов. **Результаты.** Через 1 год терапии CFTR-модуляторами ($p = 0,048$) лучшая прибавка массы тела показана у пациентов с генотипом GG полиморфного варианта CYP2D6*4 гена CYP2D6. У пациентов с генотипом AC полиморфного варианта CYP2C9*3 гена CYP2C9 продемонстрированы более высокие показатели массы тела, роста, индекса массы тела до терапии и через 1 год после ($p = 0,05$), а также лучшая прибавка в росте в динамике ($p = 0,010$) по сравнению с носителями генотипа AA, что свидетельствует о более высокой эффективности таргетной терапии у пациентов-носителей генотипа AC. У пациентов с генотипом GG полиморфного варианта CYP2D6*4 гена CYP2D6 и AA полиморфного варианта CYP2C19*2 гена CYP2C19 чаще наблюдались нежелательные НР и повышение уровня печеночных трансаминаз в сыворотке крови. У пациентов с циррозом печени чаще регистрировалось повышение уровня трансаминаз и НР на фоне приема таргетной терапии по сравнению с лицами без поражения печени. У пациентов с мекониевым илеусом в анамнезе отмечены более низкие показатели форсированной жизненной емкости легких через 1 год терапии, более высокие показатели аланинаминотрансферазы до / после терапии и аспаратаминотрансферазы – после терапии, а также лучшая прибавка в росте на терапии CFTR-модуляторами за 1 год ($p < 0,05$). **Заключение.** Определение генотипа полиморфизмов CYP2C9*3 гена CYP2C9, CYP2C19*2 гена CYP2C19, и CYP2D6*4 гена CYP2D6 важно для прогнозирования эффективности и безопасности (токсического воздействия на печень) таргетной терапии при МВ.

Ключевые слова: муковисцидоз, таргетная терапия, система цитохрома, полиморфизм, осложнения муковисцидоза.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Разработка медицинской технологии прогнозирования и оценки эффективности и безопасности терапии CFTR-модуляторами муковисцидоза» (номер госрегистрации 123052200007-4).

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным 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).

© Жекайте Е.К. и соавт., 2025

Для цитирования: Жекайте Е.К., Мельяновская Ю.Л., Балинова Н.В., Лошкова Е.В., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И. Влияние полиморфных вариантов генов I фазы биотрансформации ксенобиотиков на эффективность и безопасность терапии CFTR-модуляторами при муковисцидозе с учетом осложнений. *Пульмонология*. 2025; 35 (2): 177–188. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-177-188

Effect of polymorphic variants of genes involved in the phase I of xenobiotic biotransformation on the effectiveness and safety of therapy with CFTR modulators in cystic fibrosis with and without complications

Elena K. Zhekaite^{1,2} ✉, Yuliya L. Melyanovskaya^{1,2}, Natalia V. Balinova¹, Elena V. Loshkova¹,
Anna Yu. Voronkova^{1,2}, Elena I. Kondratyeva^{1,2}

- 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

Polymorphism of genes involved in drug metabolism is one of the most common inherited risk factors associated with adverse drug reactions. **The aim** of the study was to study the effect of the polymorphism of genes involved in the phase I of xenobiotic biotransformation on the efficacy and safety of CFTR modulator therapy in cystic fibrosis, taking into account the complications, in order to optimize therapy. **Methods.** The study included 301 patients with the average age of 11.1 ± 3.8 years who received lumacaftor/ivacaftor and elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in 2022–2024. Gene polymorphism was investigated for the following enzymes involved in the phase I of the drug metabolism: CYP2C9*3 (rs1057910; c.1075A>C; I359L), CYP2C9*2 (rs1799853; c.430 C>T; R144C), CYP2C19*2 (rs4244285; c.681G>A), CYP2C19*3 (rs4244285; c.681G>A), (rs4986893; c.636G>A; W212X), CYP2D6*4 (rs3892097; 1846G>A), CYP3A4*3 (rs4986910; M445T; c.1334 T>C), and CYP3A4*1B (rs2740574; c.-392C>T). The study was performed by PCR followed by RFLP analysis (restriction fragment length polymorphism) or AFLP analysis (amplified fragment length polymorphism). **Results.** Patients with the GG genotype of the CYP2D6*4 polymorphic variant of the *CYP2D6* gene showed better weight gain after one year of therapy with CFTR modulators ($p = 0.048$). Patients with the AC genotype of the CYP2C9*3 polymorphic variant of the *CYP2C9* gene demonstrated higher weight, height, and BMI before and one year after the therapy ($p < 0.05$), as well as better height gain over time ($p = 0.010$) compared to the carriers of the AA genotype, which indicates a higher efficacy of the targeted therapy in the AC genotype carriers. Patients with the GG genotype of the CYP2D6*4 polymorphic variant of the *CYP2D6* gene and the AA genotype of the CYP2C19*2 polymorphic variant of the *CYP2C19* gene more often had side effects and elevated serum liver transaminases. Patients with cirrhosis were more likely to have elevated transaminases and adverse events during the targeted therapy compared to the patients without any liver disease. Patients with a history of meconium ileus had lower FVC values after one year of therapy, higher ALT before/after therapy, and higher AST after therapy, and also showed better annual height gain during CFTR modulator therapy ($p < 0.05$). **Conclusion.** Determination of the genotype of polymorphisms CYP2C9*3 of the *CYP2C9* gene, CYP2C19*2 of the *CYP2C19* gene, and CYP2D6*4 of the *CYP2D6* gene may be important for predicting the efficacy and safety (toxic effects on the liver) of targeted therapy for cystic fibrosis.

Key words: cystic fibrosis, targeted therapy, cytochrome system, polymorphism, complications of cystic fibrosis.

Conflict of interest. The authors have not declared any conflict of interest.

Funding. The study was carried out as part of the research work “Development of a medical technology for predicting and assessing the effectiveness and safety of therapy with CFTR modulators for cystic fibrosis” (state registration number 123052200007-4).

Ethical review. The study was approved by the local ethics committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics” of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (protocol No.4 dated April 19, 2021).

© Zhekaite E.K. et al., 2025

For citation: Zhekaite E.K., Melyanovskaya Yu.L., Balinova N.V., Loshkova E.V., Voronkova A.Yu., Kondratyeva E.I. Effect of polymorphic variants of genes involved in the phase I genes of xenobiotic biotransformation on the effectiveness and safety of therapy with CFTR modulators in cystic fibrosis with and without complications. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (2): 177–188 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-177-188

Муковисцидоз (МВ) — тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, связанное с мутациями в гене *CFTR*, характеризующее полиорганной патологией — верхних и нижних дыхательных путей, желудочно-кишечного и репродуктивного тракта, поджелудочной железы, гепатобилиарной и эндокринной систем.

CFTR-модуляторы представляют собой класс лекарственных средств (ЛС), которые действуют путем улучшения внутриклеточного процессинга и / или функции дефектного белка CFTR, позволяя ему пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране [1]. Наиболее широко используемым одобренным модулятором является тройная комбинация элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. Другие одобренные схемы таргетной терапии включают в себя монотерапию ивакафтором и двойные комбинации — тезакафтор / ивакафтор и лумакафтор / ивакафтор.

F508del является самым распространенным генетическим вариантом (мутацией) гена *CFTR*, аллельная частота которого составляет 82 %. Эта мутация приводит к неправильной конфигурации белка CFTR, который блокируется в эндоплазматическом ретикуле, тем самым нарушается его транспортировка в апикальную мембрану. Белок становится мишенью и преждевременно разрушается протеасомами [2, 3].

Первым CFTR-модулятором для гомозигот по варианту F508del стал препарат лумакафтор / ивакафтор (VX-809+VX-770), одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration* — FDA) в 2015 г., зарегистрированный в РФ в декабре 2020 г. При терапии лумакафтором улучшается конформационная стабильность F508del-CFTR, что оказывает позитивное влияние на процессинг и миграцию зрелого белка к поверхности эпителиальных клеток, а при назначении потенциатора ивакафтора улучшается ионный транспорт через апикальную мембрану [4, 5].

По данным клинических исследований продемонстрировано, что применение комбинации лумакафтор / ивакафтор приносит пользу пациентам в виде улучшения нутритивного статуса, снижения частоты легочных обострений и госпитализаций, а также стабилизации функции легких [5].

Тройная комбинация потенциатора ивакафтора и 2 корректоров — элексакафтора и тезакафтора стала доступной для лечения более чем 90 % пациентов с МВ, у которых присутствует по крайней мере 1 аллель *CFTR*, чувствительный к этому препарату [6, 7]. Благодаря значительному улучшению антропометрических данных, функции легких и качества жизни, уменьшению легочных обострений, которые стали достижимы при тройной терапии, фиксированная

комбинация элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор в настоящее время признана стандартом лечения МВ [7]. На основе индивидуального моделирования человека как биологической системы с применением метода микросимуляции была рассчитана медиана (*Me*) продолжительности жизни, которая составила 71,6 года при старте в возрасте до 15 лет у гомозигот по варианту F508del с МВ в условиях получения таргетной терапии элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор и наилучшей поддерживающей терапии [8].

Большая часть ЛС, попав в организм человека, подвергается биотрансформации. Под действием ферментных систем I и II фазы биотрансформации ксенобиотиков (ФБК), локализованных преимущественно в печени, ЛС превращаются в активные или неактивные метаболиты, которые обеспечивают желаемый терапевтический эффект. Ферменты представляют собой белки, первичная структура которых закодирована последовательностью ДНК. Различия нуклеотидной последовательности определяют изменение активности ферментов, а значит, и скорости метаболизма лекарственных препаратов. Логично, что для достижения наибольшего эффекта таргетной терапии и сокращения количества нежелательных реакций (НР) при МВ необходимо учитывать и генетически детерминированные особенности метаболизма организма пациента при назначении схемы дозирования химиотерапевтических препаратов, что может иметь особенное значение для всей популяции пациентов с МВ.

Целью исследования являлось изучение влияния полиморфизма генов I ФБК на эффективность и безопасность терапии CFTR-модуляторами при МВ с учетом осложнений для оптимизации терапии.

Материалы и методы

Для оценки влияния на эффективность и безопасность таргетной терапии полиморфных вариантов генов-ферментов I ФБК проанализированы данные пациентов ($n = 301$; средний возраст — $11,1 \pm 3,8$ года), получавших в 2022–2024 гг. таргетную терапию препаратами лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор, включенных в раздел «Таргетная терапия» Регистра пациентов с МВ в Российской Федерации. В этой же группе пациентов оценивалось влияние осложнений на эффективность и безопасность таргетной терапии. Ивакафтор / лумакафтор получали 128 пациентов (60 мальчиков и 68 девочек; средний возраст — $10,3 \pm 4,1$ года), все гомозиготы по варианту F508del. Элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор принимали 173 ребенка (69 мальчиков, 104 девочки; средний возраст — $11,7 \pm 3,5$ года); у 93 пациентов выявлен генотип F508del / другой вариант, у 65 — F508del/F508del, у 15 — другой вариант / другой вариант.

Исследование одобрено локальным 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).

Согласно клиническим рекомендациям по таргетной терапии МВ, для оценки эффективности и безопасности таргетных препаратов лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор проводился очный осмотр пациента перед началом терапии и через 14 дней, далее — 1 раз в 3 мес. с фиксацией НР (оценивались длительность, тяжесть, связь с препаратом, изменение схемы терапии, применение симптоматической медикаментозной терапии).

Для оценки эффективности и безопасности терапии CFTR-модуляторами приведены данные следующих обследований на старте и через 1 год терапии:

- измерение антропометрических данных (рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ) (по *Quetelet* (масса (кг) / рост (м)²);
- спирометрия (у 279 детей оценивались показатели функции внешнего дыхания по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) (%_{долж.}). Исследование проводилось в соответствии с критериями Американского торакального (*American Thoracic Society* — ATS) и Европейского респираторного (*European Respiratory Society* — ERS) обществ [9, 10];
- биохимический анализ крови (аланинаминотрансферазы — АЛТ, аспаратаминотрансферазы — АСТ, ед. / л);
- билирубин общий, мкмоль / л;
- проводимость пота определялась на аппарате *Nanoduct* (ELI Tech Group, США).

Значения < 50 ммоль / л расценивались как нормальные, пограничный результат — 50–80 ммоль / л, положительный результат — > 80 ммоль / л [11, 12]. На старте и через 6 мес. терапии проводилась консультация офтальмолога (визометрия, офтальмоскопия, биомикроскопия глаза) с целью исключения катаракты.

Эффективность таргетной терапии определялась следующим образом:

- *низкая* (потовая проба снизилась менее чем на 20 ммоль / л, функция легких не изменилась или снизилась);
- *средняя* (показатели потовой пробы снизились более чем на 20 ммоль / л, но остались > 80 ммоль / л, функция легких увеличилась на 5–15 %);
- *высокая* (потовая проба < 80 ммоль / л, функция легких увеличилась > 15 %).

Безопасность таргетной терапии изучена на основании следующих методов обследования:

- определение в сыворотке крови трансаминаз (АЛТ и АСТ, ед. / л);
- определение в сыворотке крови общего билирубина (мкмоль / л);
- регистрация НР при приеме таргетной терапии.

Лабораторные методы. Молекулярно-генетический анализ проводился на тотальной ДНК, выделенной из лейкоцитов цельной крови. Изучение полиморфизма генов ФБК проводилось методом полимеразной цепной реакции и последующего полиморфизма длин

рестрикционных фрагментов или полиморфизма длин амплифицированных фрагментов анализа с использованием праймеров, выбранных для исследования.

Исследовались полиморфизмы следующих генов: *CYP2C9*–*CYP2C9**3 (rs1057910; с.1075A>C; I359L), *CYP2C9**2 (rs1799853; с.430C>T; R144C), *CYP2C19*–*CYP2C19**2 (rs4244285; с.681G>A), *CYP2C19**3 (rs4986893; с.636G>A; W212X), *CYP2D6*–*CYP2D6**4 (rs3892097; 1846G>A), *CYP3A4*–*CYP3A4**3 (rs4986910; M445T; с.1334T>C), *CYP3A4**1B (rs2740574; с.-392C>T).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS *Statistics 27*. В зависимости от вида распределения меры центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD) или Me (интерквартильный размах) / (Q1; Q3). Статистическая обработка проводилась с использованием критерия Манна–Уитни, критерия χ^2 , Краскела–Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение генотипов полиморфных вариантов генов I ФБК (*CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*) соответствовало равновесию Харди–Вайнберга.

Для генов *CYP2C19* (*CYP2C19**3) и *CYP3A4* (*CYP3A4**1B) среди пациентов с МВ зарегистрирован только 1 генотип, исследования эффективности и безопасности не проводилось.

У пациентов с генотипом GG полиморфного варианта *CYP2D6**4 гена *CYP2D6* отмечена лучшая прибавка массы тела ($p = 0,046$), а также более высокие показатели печеночных трансаминаз через 1 год терапии и в динамике по сравнению с носителями генотипов AG и AA, что свидетельствует о более высокой эффективности таргетной терапии у пациентов-носителей генотипа GG (табл. 1).

У пациентов с генотипом AA полиморфного варианта *CYP2C19**2 гена *CYP2C19* установлены более высокие показатели АСТ до терапии CFTR-модуляторами и в динамике ($p = 0,015$,

Таблица 1

*Антропометрические, лабораторные и инструментальные показатели у пациентов с муковисцидозом через 1 год терапии CFTR-модуляторами лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор при разных генотипах полиморфного варианта CYP2D6*4 гена CYP2D6; Me (Q1; Q3)*

Table 1

*The anthropometric, laboratory and instrumental characteristics of patients with cystic fibrosis after one year of therapy with CFTR modulators lumacaftor/ivacaftor and elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in different genotypes of the polymorphic variant CYP2D6*4 of the CYP2D6 gene; Me (Q1; Q3)*

Показатель		Генотип			p
		AA (1)	AG (2)	GG (3)	
		10 (3,3 %)	77 (25,7 %)	214 (71 %)	
Масса тела, кг	До	30,0 (25,0–51,0)	33,0 (25,5–49,0)	31,9 (24,4–44,7)	0,705
	После	40,0 (28,0–50,1)	36,0 (27,7–50,0)	37,7 (29,0–50,0)	0,949
	$\Delta_{\text{До-после}}$	2,9 (2,0–5,5)	3,4 (2,0–5,5)	4,0 (2,5–6,3)	$p_{3-2} = 0,046$
Рост, см	До	145,5 (130,0–161,0)	145,0 (128,5–162,0)	143,0 (128,0–157,0)	0,517
	После	152,0 (138,0–170,0)	147,0 (133,5–163,5)	148,0 (133,5–161,4)	0,674
	$\Delta_{\text{До-после}}$	2,0 (0,0–6,0)	4,0 (1,5–6,0)	5,0 (2,5–6,0)	0,224
ИМТ, кг / м ²	До	16,1 (13,9–18,7)	16,1 (14,9–18,0)	16,1 (14,8–18,0)	0,810
	После	17,1 (15,3–18,0)	17,4 (15,6–19,1)	17,7 (15,6–19,3)	0,573
	$\Delta_{\text{До-после}}$	0,8 (0,0–1,3)	0,7 (0,2–1,5)	1,1 (0,3–1,9)	0,152
Потовая проба, ммоль / л	До	112,5 (108,0–122,0)	114,0 (104,0–121,0)	113,0 (102,0–122,0)	0,956
	После	91,0 (76,5–100,5)	76,0 (63,5–89,3)	78,0 (58,0–97,0)	0,899
	$\Delta_{\text{До-после}}$	30,5 (55,0–1,0)	31,5 (48,5–15,0)	33,0 (49,0–15,0)	0,930
АЛТ, ед. / л	До	21,5 (15,0–27,0)	20,0 (16,0–25,0)	21,8 (15,0–30,0)	0,448
	После	20,0 (15,8–28,3)	20,0 (16,0–25,0)	23,0 (17,0–34,0)	$p_{3-2} = 0,044$
	$\Delta_{\text{До-после}}$	5,0 (0,2–7,0)	0,0 (–4,0–6,5)	0,0 (–6–10,0)	$p_{3-2} = 0,050$
АСТ, ед. / л	До	21,0 (17,8–25,0)	25,0 (21,9–33,0)	27,0 (22,0–35,0)	0,112
	После	23,0 (20,0–34,8)	25,0 (20,3–27,8)	28,0 (22,0–36,0)	$p_{3-2} = 0,006$
	$\Delta_{\text{До-после}}$	3,0 (0,0–7,0)	–1,0 (–8,0–4,0)	0,0 (–4,9–6,7)	$p_{3-2} = 0,003$
Билирубин общий, ммоль / л	До	6,3 (5,0–7,8)	5,9 (4,7–8,0)	6,5 (5,0–9,0)	0,489
	После	8,9 (5,9–18,0)	7,7 (5,3–9,4)	7,9 (5,0–12,0)	0,968
	$\Delta_{\text{До-после}}$	0,1 (0,0–10,0)	1,7 (–0,1–4,0)	0,6 (–1,1–4,0)	0,411

Начало. Окончание табл. 1 см. на стр. 181

Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 180

ФЖЕЛ, % _{дож.}	До	88,0 (79,0–97,0)	92,0 (78,5–98,0)	87,0 (70,0–99,5)	0,519
	После	98,0 (90,3–100,3)	96,0 (83,8–105,5)	90,0 (80,0–103,0)	0,189
	$\Delta_{\text{До-после}}$	4,0 (–2,0–12,7)	6,0 (0,0–12,0)	11,0 (–4–31,0)	0,629
ОФВ ₁ , % _{дож.}	До	90,5 (64,0–96,0)	88,0 (73,5–98,5)	84,0 (68,0–98,0)	0,563
	После	101,0 (90,3–107,7)	94,0 (79–105,5)	87,0 (74,1–103,3)	0,067
	$\Delta_{\text{До-после}}$	11,0 (5,0–24,0)	8,0 (–2,1–17,5)	5,0 (–4,0–14,0)	0,309

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; p – уровень значимости различий, применялся критерий Краскела–Уоллиса.

Note: p , Kruskal – Wallis criterion.

$p = 0,019$) и АЛТ на старте терапии ($p = 0,04$) по сравнению с носителями генотипов AG и GG, что свидетельствует о более высокой эффективности таргетной терапии у группы пациентов-носителей генотипа AA (табл. 2).

У пациентов с генотипом AC полиморфного варианта CYP2C9*3 гена CYP2C9 выявлены более

высокие показатели массы тела ($p = 0,002$), роста ($p = 0,001$), ИМТ ($p = 0,030$) до терапии и через 1 год после ($p = 0,003$, $p = 0,003$, $p = 0,008$), а также лучшая прибавка в росте в динамике ($p = 0,010$) по сравнению с носителями генотипа AA, что свидетельствует о более высокой эффективности таргетной терапии у пациентов-носителей генотипа AC (табл. 3).

Таблица 2
*Антропометрические, лабораторные и инструментальные показатели у пациентов с муковисцидозом через 1 год терапии CFTR-модуляторами лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор при разных генотипах полиморфного варианта CYP2C19*2 гена CYP2C19; Me (Q1; Q3)*

Table 2

*The anthropometric, laboratory and instrumental characteristics of patients with cystic fibrosis and with different genotypes of the polymorphic variant CYP2C19*2 of the CYP2C19 gene after one year of therapy with CFTR modulators lumacaftor/ivacaftor and eluxacaftor/tezacaftor/ivacaftor; Me (Q1; Q3)*

Показатель		Генотип			p
		AA (1)	AG (2)	GG (3)	
		12 (4 %)	66 (22 %)	213 (74 %)	
Масса тела, кг	До	39,4 (30,2–46,8)	33,0 (25,0–49,0)	31,6 (24,8–45,0)	0,549
	После	48,0 (32,3–50,3)	37,2 (28,0–52,3)	37,0 (28,0–50,0)	0,580
	$\Delta_{\text{До-после}}$	4,8 (3,3–7,1)	4,0 (2,5–6,0)	4,0 (2,2–6,0)	0,661
Рост, см	До	156,5 (143,0–161,0)	142,5 (127,0–162,0)	142,0 (128,5–157,0)	0,418
	После	160,0 (148,3–163,3)	148,0 (133,0–164,0)	147,3 (134,0–160,0)	0,486
	$\Delta_{\text{До-после}}$	3,5 (2,0–5,0)	5,0 (2,5–6,0)	4,0 (2,0–6,0)	0,304
ИМТ, кг / м ²	До	16,1 (15,5–18,3)	16,3 (15,2–18,4)	16,1 (14,7–18,0)	0,590
	После	18,1 (15,5–19,3)	17,6 (16,0–19,5)	17,6 (15,4–19,1)	0,887
	$\Delta_{\text{До-после}}$	1,2 (0,2–2,1)	0,7 (0,1–1,7)	1,0 (0,3–1,8)	0,474
Потовая проба, ммоль / л	До	113,5 (102,0–122,0)	110,5 (101,0–119,0)	113,0 (103,0–122,0)	0,641
	После	78,0 (66,0–88,0)	70,0 (57,0–89,5)	78,0 (58,0–98,0)	0,734
	$\Delta_{\text{До-после}}$	32,0 (39,5–24,0)	37,0 (53,0–14,0)	31,0 (49,0–15,0)	0,999
АЛТ, ед. / л	До	29,5 (17,0–36,5)	22,5 (16,0–21,0)	20,0 (15,0–27,0)	$p_{3-1} = 0,019$
	После	22,0 (18,5–31,5)	21,0 (16,0–32,0)	22,0 (16,6–32,0)	0,463
	$\Delta_{\text{До-после}}$	0,5 (–8,5–7,5)	–1,3 (–7,0–5,5)	2,0 (–4,9–8,0)	0,128
АСТ, ед. / л	До	32,0 (19,0–43,0)	27,4 (24,0–34,0)	25,0 (20,5–33,9)	$p_{3-1} = 0,015$
	После	29,0 (20,5–42,5)	25,0 (23,0–32,0)	27,0 (21,0–34,4)	0,948
	$\Delta_{\text{До-после}}$	0,5 (–2,5–4,0)	–1,5 (–8,0–3,0)	0,0 (–5,0–6,0)	$p_{3-1} = 0,007$
Билирубин общий, ммоль / л	До	7,7 (5,0–15,0)	6,5 (4,9–9,0)	6,3 (5,0–8,3)	0,438
	После	8,6 (5,7–17,9)	9,4 (6,1–14,8)	7,1 (5,0–10,3)	0,077
	$\Delta_{\text{До-после}}$	0,0 (–0,4–7,9)	3,0 (–0,7–7,5)	0,8 (–1,0–3,5)	0,596

Начало. Окончание табл. 2 см. на стр. 182

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 181

ФЖЕЛ, % _{допж.}	До	83,0 (71,0–93,5)	94,0 (74,0–101,0)	88,0 (72,0–99,0)	0,402
	После	84 (82–93)	93,5 (80,8–104,3)	92,0 (81,0–103,0)	0,473
	$\Delta_{\text{До-после}}$	5,0 (–2,5–10,0)	3,0 (–2,0–11,0)	6,0 (–1,0–13,5)	0,466
ОФВ ₁ , % _{допж.}	До	81,0 (77,5–85,0)	89,0 (70,0–103,0)	83,5 (68,0–96,0)	0,292
	После	84 (82–93)	93,5 (80,8–104,3)	92,0 (81,0–103,0)	0,753
	$\Delta_{\text{До-после}}$	7,0 (2,5–18,0)	4,0 (–4,0–18,0)	6,0 (–3,0–15,0)	0,604

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; p – уровень значимости различий, применялся критерий Краскела–Уоллиса.

Note: p , level of significance of the differences, the Kruskal – Wallis test was used.

Таблица 3
Антропометрические, лабораторные и инструментальные показатели у пациентов с муковисцидозом через 1 год терапии CFTR-модуляторами лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор при разных генотипах полиморфного варианта CYP2C9*3 гена CYP2C9; Me (Q1; Q3)

Table 3
The anthropometric, laboratory and instrumental characteristics of patients with cystic fibrosis and with different genotypes of the polymorphic variant CYP2C9*3 of the CYP2C9 gene after one year of therapy with CFTR modulators lumacaftor/ivacaftor and elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; Me (Q1; Q3)

Показатель		Генотип			p
		AA	AC	CC	
		264 (87,7 %)	34 (11,3 %)	3 (1 %)	
Масса тела, кг	До	31,7 (24,9–44,0)	47,1 (28,0–51,0)	19,4 (16,4–21,9)	$p_{1-2} = 0,002$
	После	37,0 (28,1–49,0)	49,0 (34,3–56,5)	22,5 (19,5–25,0)	$p_{1-2} = 0,003$
	$\Delta_{\text{До-после}}$	4,0 (2,4–6,0)	4,3 (2,2–6,0)	3,1 (2,7–3,1)	0,849
Рост, см	До	142,0 (128,3–156,7)	162,0 (135,0–167,0)	117,0 (105,8–120,0)	$p_{1-2} = 0,001$
	После	147,0 (133,4–160,0)	164,0 (142,5–169,5)	124,0 (114,0–124,5)	$p_{1-2} = 0,003$
	$\Delta_{\text{До-после}}$	5,0 (2,0–6,2)	3,0 (1,0–5,0)	7,0 (4,5–8,3)	$p_{1-2} = 0,010$
ИМТ, кг / м ²	До	16,1 (14,7–17,8)	17,9 (15,4–19,4)	14,9 (14,6–15,5)	$p_{1-2} = 0,030$
	После	17,4 (15,5–19,1)	19,3 (17,0–20,0)	14,6 (14,5–16,1)	$p_{1-2} = 0,008$
	$\Delta_{\text{До-после}}$	1,0 (0,2–1,8)	0,8 (0,3–2,4)	0,4 (0,1–1,0)	0,566
Потовая проба, ммоль / л	До	114,0 (103,0–122,0)	109,0 (100,0–116,0)	123,0 (108,5–127,5)	0,107
	После	76,0 (58,0–97,0)	80,5 (71,3–89,8)	123,0 (93,5–125,5)	0,435
	$\Delta_{\text{До-после}}$	34,0 (49,5–16,00)	26,0 (39,0–14,0)	4,0 (17,0–2,0)	0,236
АЛТ, ед. / л	До	21,0 (16,0–29,0)	19,0 (14,0–27,0)	16,0 (12,5–24,5)	0,057
	После	22,3 (16,7–32,0)	20,0 (14,5–25,0)	23,0 (19,5–72,5)	0,452
	$\Delta_{\text{До-после}}$	0,0 (–6–7,8)	2,0 (–4–5,0)	14,0 (–1,5–60,0)	0,460
АСТ, ед. / л	До	27,0 (22,0–34,0)	24,0 (17,0–30,0)	32,0 (28,5–36,5)	0,096
	После	27,0 (21,5–35,0)	25,0 (17,9–33,4)	31,0 (21,0–149,5)	$p_{1-2} = 0,046$
	$\Delta_{\text{До-после}}$	0,0 (–5,0–5,0)	0,5 (–5,0–4,0)	–10,0 (–12,0 –113,0)	0,293
Билирубин общий, ммоль / л	До	6,4 (5,0–8,6)	6,8 (4,9–9,0)	5,7 (5,3–5,8)	0,544
	После	7,5 (5,0–11,5)	8,6 (7,5–11,3)	6,2 (5,5–6,6)	0,690
	$\Delta_{\text{До-после}}$	0,9 (–1,0–4,2)	2,3 (–0,5–4,2)	0,5 (0,3–0,9)	0,247
ФЖЕЛ, % _{допж.}	До	88,0 (72,0–99,0)	92,0 (84,0–102,0)	94,0	0,095
	После	91,1 (80,0–102,0)	99,5 (86,0–108,0)	104,0	0,840
	$\Delta_{\text{До-после}}$	5,0 (–2,0–13,0)	4,0 (–1,0–11,5)	10,0	0,095
ОФВ ₁ , % _{допж.}	До	84,0 (68,0–98,0)	90,0 (75,0–98,5)	96,0	0,330
	После	90,0 (74,3–102)	90,5 (82,0–103,8)	110,0	0,231
	$\Delta_{\text{До-после}}$	6,5 (–3,0–16,0)	3,0 (–7,5–15,0)	14,0	0,507

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; p – уровень значимости различий, применялся критерий Краскела–Уоллиса.

Note: p , level of significance of the differences, the Kruskal – Wallis test was used.

Эффективность таргетной терапии не зависела от наличия осложнений (рис. 1).

У пациентов с циррозом печени на фоне приема таргетной терапии чаще отмечались повышенные трансаминазы ($p = 0,003$) (рис. 2) и НР (рис. 3) ($p = 0,014$) по сравнению с пациентами без поражения печени.

Показатели общего билирубина были выше у пациентов с циррозом и лиц с поражением печени без цирроза по сравнению с детьми без поражения пече-

ни. Уровень трансаминаз также значимо различался у пациентов с циррозом по сравнению с детьми без поражения печени ($p < 0,05$) (рис. 4).

Через 1 год терапии у пациентов с мекониевым илеусом в анамнезе наблюдались более низкие показатели ФЖЕЛ ($p = 0,013$), более высокие показатели АЛТ до / после терапии ($p = 0,010 / 0,016$) и АСТ – после терапии ($p = 0,027$), а также лучшая прибавка в росте на терапии CFTR-модуляторами за 1 год ($p = 0,038$) (табл. 4).

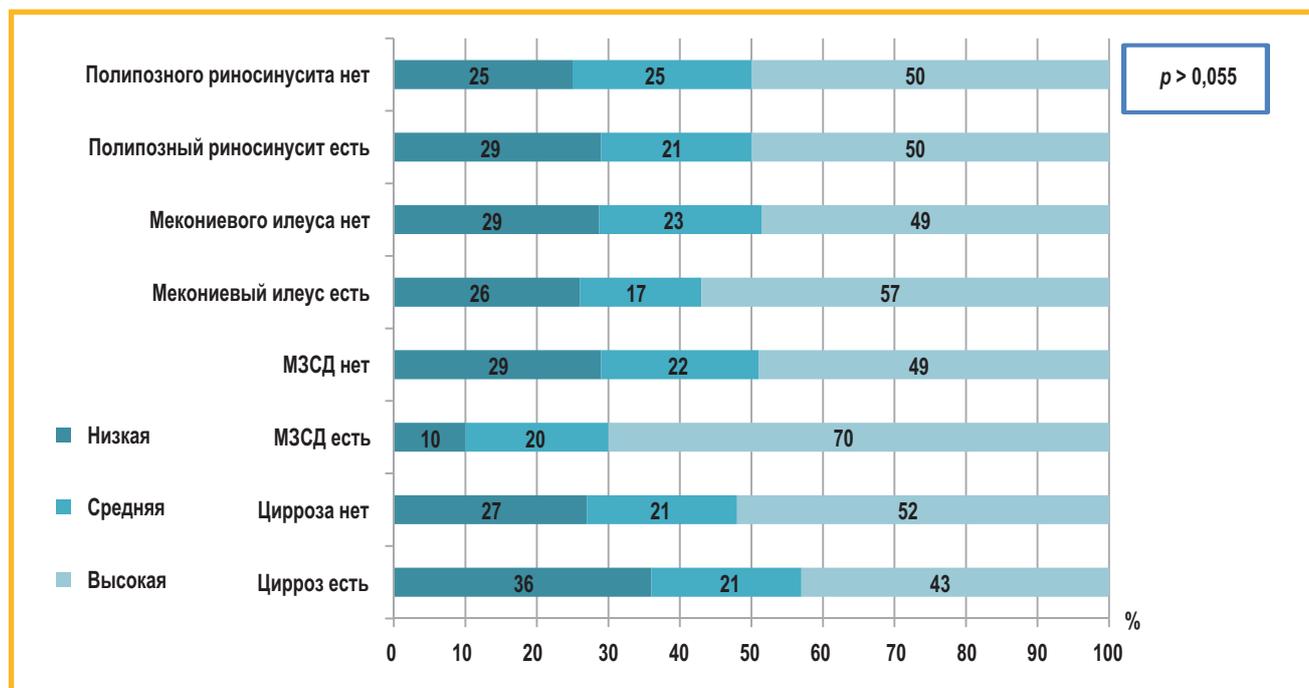


Рис. 1. Эффективность таргетной терапии в зависимости от осложнений
Примечание: МЗСД – муковисцидоз-зависимый сахарный диабет; p – χ^2 Пирсона.
Figure 1. Efficiency of targeted therapy depending on the presence of complications
Note: p , Pearson's χ^2 test.

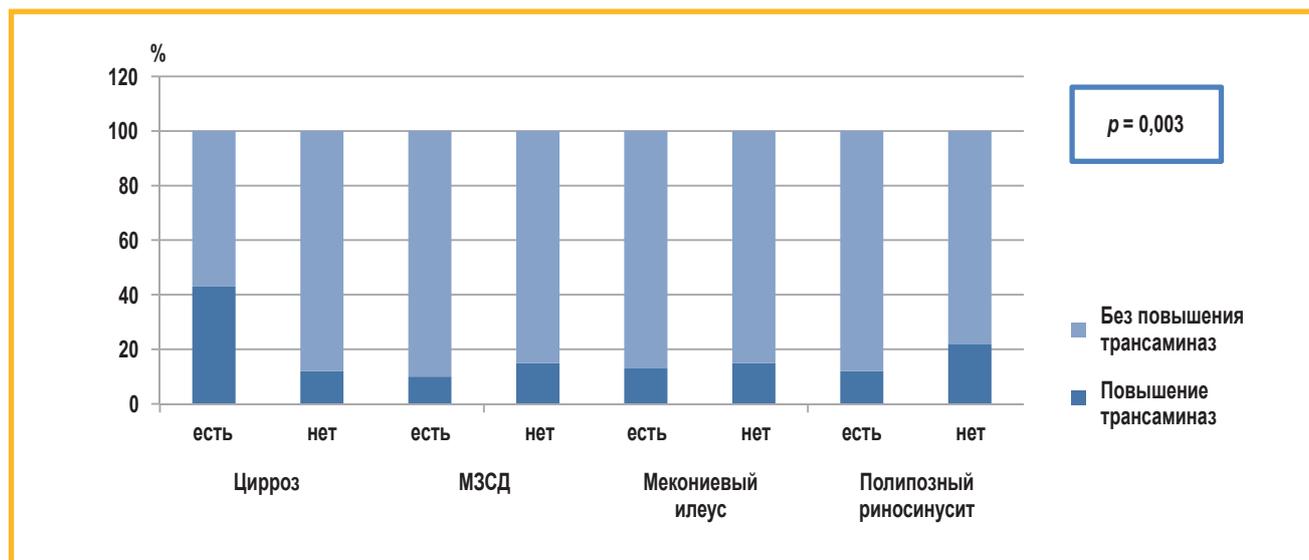


Рис. 2. Повышение трансаминаз при таргетной терапии в зависимости от осложнений
Примечание: МЗСД – муковисцидоз-зависимый сахарный диабет; p – χ^2 Пирсона.
Figure 2. Increased transaminases on targeted therapy, depending on the complications
Note: p , Pearson's χ^2 test.

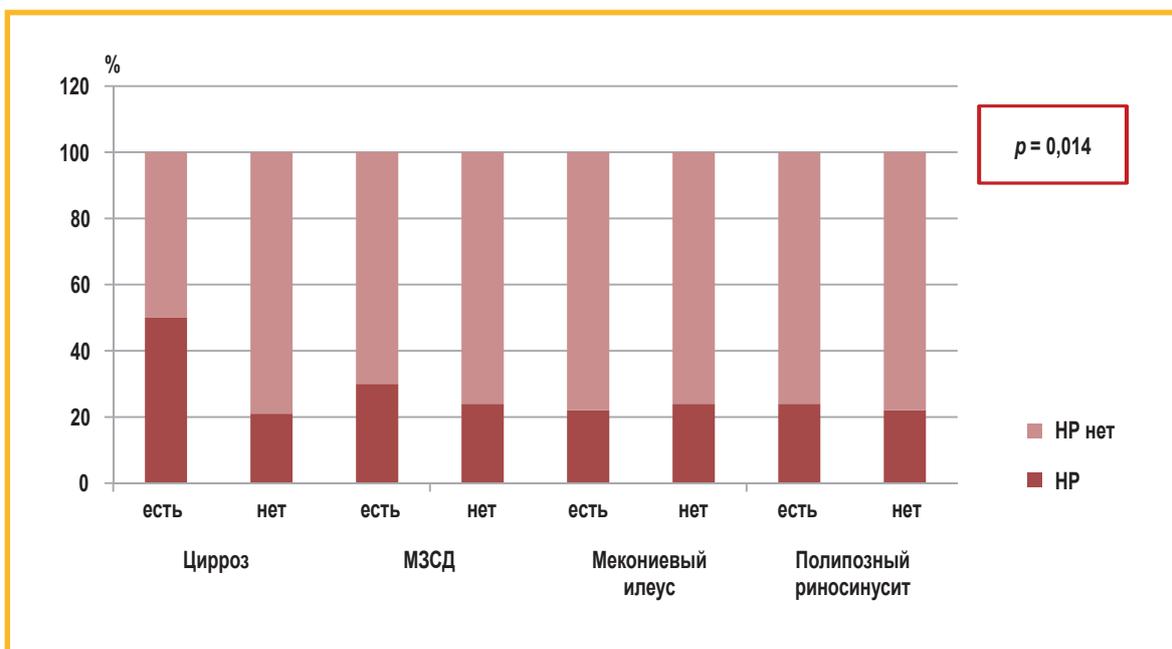


Рис. 3. Наличие нежелательных реакций при таргетной терапии в зависимости от осложнений
 Примечание: МЗСД – муковисцидоз-зависимый сахарный диабет; НР – нежелательные реакции; p – χ^2 Пирсона.
 Figure 3. Side effects during the targeted therapy, depending on the complications
 Note: p , Pearson's χ^2 test.

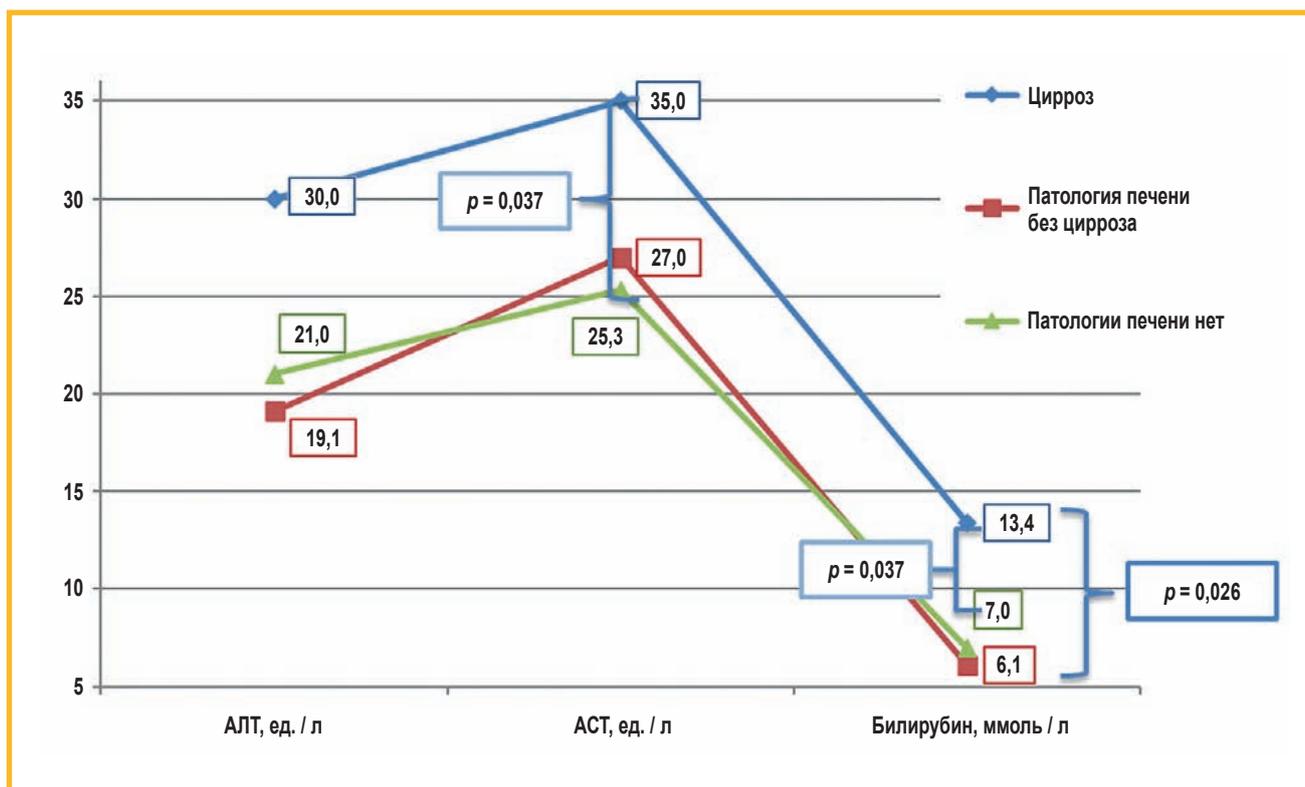


Рис. 4. Лабораторные показатели у пациентов с муковисцидозом через 1 год приема таргетной терапии при патологии печени
 Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; p – критерий Манна–Уитни.
 Figure 4. The laboratory parameters of cystic fibrosis patients with liver pathology after one year of CFTR-modulator therapy
 Note: p , Mann – Whitney criterion.

Данных о влиянии муковисцидоз-зависимого сахарного диабета, хронического синусита на показатели динамического наблюдения при таргетной терапии не получено.

Обсуждение

По данным многочисленных работ зарубежных авторов изучалось влияние полиморфизма генов-фермен-

Таблица 4
 Антропометрические, лабораторные и инструментальные показатели у пациентов с муковисцидозом до и через 1 год приема таргетной терапии при наличии мекониевого илеуса в анамнезе; $M \pm m$

Table 4
 The anthropometric, laboratory and instrumental characteristics of cystic fibrosis patients with a history of meconium ileus before and after a year of targeted therapy; $M \pm m$

Показатель	Мекониевый илеус в анамнезе (n = 43)	Мекониевый илеус в анамнезе отсутствует (n = 258)	p	
Масса тела, кг	До	33,5 ± 12,6	35,3 ± 13,9	0,202
	После	38,2 ± 13,9	39,6 ± 14,8	0,250
	$\Delta_{\text{До-после}}$	4,7 ± 2,9	4,4 ± 3,2	0,274
Рост, см	До	141,0 ± 19,6	142,4 ± 20,9	0,238
	После	146,2 ± 18,9	146,8 ± 19,8	0,333
	$\Delta_{\text{До-после}}$	5,2 ± 2,8	4,4 ± 3,4	0,038
ИМТ, кг / м ²	До	16,2 ± 2,4	16,7 ± 2,6	0,139
	После	17,2 ± 2,6	17,7 ± 2,9	0,186
	$\Delta_{\text{До-после}}$	0,96 ± 1,19	1,07 ± 1,34	0,383
Потовая проба, ммоль / л	До	111,9 ± 16,3	111,0 ± 15,3	0,480
	После	76,2 ± 21,7	78,7 ± 24,7	0,283
	$\Delta_{\text{До-после}}$	35,7 ± 22,8	32,2 ± 23,8	0,191
АЛТ, ед. / л	До	30,7 ± 27,6	24,9 ± 18,4	0,010
	После	32,7 ± 25,2	29,9 ± 34,1	0,016
	$\Delta_{\text{До-после}}$	2,0 ± 22,5	5,0 ± 32,3	0,394
АСТ, ед. / л	До	35,4 ± 28,9	28,9 ± 15,6	0,027
	После	36,9 ± 35,2	33,7 ± 37,6	0,167
	$\Delta_{\text{До-после}}$	1,5 ± 37,7	4,8 ± 37,8	0,170
Билирубин общий, ммоль / л	До	7,9 ± 4,9	7,8 ± 5,8	0,315
	После	10,6 ± 7,0	10,5 ± 9,9	0,059
	$\Delta_{\text{До-после}}$	2,7 ± 6,0	2,7 ± 9,1	0,297
ФЖЕЛ, % долж.	До	81,8 ± 20,8	85,5 ± 21,4	0,181
	После	84,4 ± 20,9	92,1 ± 18,8	0,013
	$\Delta_{\text{До-после}}$	2,7 ± 14,1	6,7 ± 14,2	0,078
ОФВ ₁ , % долж.	До	80,3 ± 25,3	82,1 ± 23,5	0,417
	После	84,5 ± 25,3	88,8 ± 21,7	0,316
	$\Delta_{\text{До-после}}$	4,3 ± 16,4	6,7 ± 14,9	0,234

Примечание: p – уровень значимости различий, применялся критерий Манна–Уитни.

Note: p, Mann – Whitney criterion.

тов ФБК на развитие токсических поражений печени, прежде всего на фоне противомикробной терапии и лечения онкологических заболеваний [13] и других НР [14], а также неэффективности терапии при использовании антипсихотических, противосудорожных и кардиогенных препаратов [15–17].

По данным анализа эффективности и безопасности у носителей различных генотипов генов *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* у пациентов с генотипом АС гена полиморфного варианта *CYP2C9*3* гена *CYP2C9* через 1 год терапии выявлены более высокие показатели массы тела ($p = 0,003$), роста ($p = 0,003$) и ИМТ ($p = 0,008$), в т. ч. статистически значимые отличия в прибавке роста ($p = 0,010$) по сравнению с носителями генотипа АА, что свидетельствует о более высокой

эффективности таргетной терапии у пациентов данной группы. В исследовании 2018 г. в отношении полиморфизма гена *CYP2C9* (1075A>C; I359L) отмечено повышение частоты аллеля *CYP2C9*3* и генотипа АС в группе больных с ОФВ₁ > 80 %, т. е. частота «медленного» аллеля С преобладала в группе пациентов с нормальной функцией легких, что обусловлено ролью «медленных» метаболитов в достижении более высокой концентрации антибактериальных и противовоспалительных препаратов, что может влиять на прогрессирование бронхолегочного процесса [18, 19]. Это позволяет предположить и более высокую концентрацию CFTR-модуляторов.

У пациентов с генотипом АА полиморфного варианта *CYP2C19*2* гена *CYP2C19* чаще выявлялось по-

вышение печеночных трансаминаз в сыворотке крови по сравнению с носителями генотипов GG и AG.

По данным исследования влияния полиморфизма гена *CYP2C19* на скорость метаболизма ингибиторов протонной помпы (ИПП) продемонстрирована значимая связь между концентрацией ИПП и генетическим полиморфизмом гена *CYP2C19*: фенотипы *CYP2C19*1/*2*, *CYP2C19*1/*3* и *CYP2C19*2/*2*, *CYP2C19*3/*3*, *CYP2C19*2/*3* связаны со снижением клиренса и повышением концентрации ИПП в плазме, что обуславливает более успешную терапию по сравнению с *CYP2C19*1/*1*, в т. ч. при инфекции *Helicobacter pylori* и эрозивном эзофагите [20, 21], при этом повышенная эффективность была сопряжена с риском повышенной токсичности, как в представленном исследовании. Для носителей аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* характерна низкая активность *CYP2C9*, что приводит к снижению скорости биотрансформации ЛС, метаболизирующихся данным изоферментом, и повышению их концентрации в плазме крови. Гетерозиготные носители аллельных вариантов *CYP2C9*1/*2*, *CYP2C9*1/*3* и гомозиготные носители аллельных вариантов *CYP2C9*2/*2*, *CYP2C9*3/*3*, *CYP2C9*2/*3* – медленные метаболизаторы по *CYP2C9*. Именно у этой категории пациентов наиболее часто возникают НПЯ при применении ЛС, метаболизирующихся *CYP2C9*, таких как непрямые антикоагулянты, нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные сахароснижающие ЛС (производные сульфонилмочевины). Это продемонстрировано и в представленном исследовании. Для повышения безопасности терапии у пациентов, относящихся к медленным метаболизаторам по *CYP2C9*, необходимо либо выбрать другие ЛС, в метаболизме которого не принимает участие *CYP2C9*, либо назначить меньшую дозу ЛС – субстрата *CYP2C9* [22].

У пациентов с циррозом печени на фоне приема таргетной терапии чаще наблюдались повышение трансаминаз ($p = 0,003$) и НР ($p = 0,014$) по сравнению с лицами без поражения печени. Повышение трансаминаз и общего билирубина наблюдалось у пациентов с поражением печени без цирроза ($p < 0,05$).

Более низкие показатели увеличения показателей ФЖЕЛ ($p < 0,05$) отмечались у пациентов с мекониевым илеусом в анамнезе, что указывает на влияние данного осложнения МВ на нутритивный статус и функцию легких в данной когорте.

Заключение

Полиморфизм генов ФБК влияет на эффективность и безопасность терапии препаратами лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. Учитывая ежедневный пожизненный прием CFTR-модуляторов, разработка рекомендаций по дозированию таргетных препаратов с учетом различных генотипов генов *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, а также наличию осложнений (поражение печени с циррозом и без такового, мекониевого илеуса), является необходимостью.

Литература

- De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: a disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020; 109 (5): 893–899. DOI: 10.1111/apa.15155.
- Marson F.A.L., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): e37–38. DOI: 10.1016/s2213-2600(16)30188-6.
- Veit G., Avramescu R.G., Chiang A.N. et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol. Biol. Cell.* 2016; 27 (3): 424–433. DOI: 10.1091/mbc.e14-04-0935.
- Konstan M.W., McKone E.F., Moss R.B. et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (2): 107–118. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30427-1.
- Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del. *Пульмонология.* 2019; 29 (2): 235–238. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238.
- 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.
- 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.
- Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G. et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 607–614. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.02.004.
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
- Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir J.* 2005; 26 (2): 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
- Polgar G., Promadhat V. Pulmonary function testing in children: Techniques and standards. Philadelphia: W.B.Saunders Co; 1971.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_2
- Ateş N.A., Tursen U., Tamer L. et al. Glutathione S-transferase polymorphisms in patients with drug eruption. *Arch. Dermatol. Res.* 2004; 295 (10): 429–433. DOI: 10.1007/s00403-003-0446-z.
- Roy P.D., Majumder M., Roy B. Pharmacogenomics of anti-TB drugs-related hepatotoxicity. *Pharmacogenomics.* 2008; 9 (3): 311–321. DOI: 10.2217/14622416.9.3.311.
- Wedi B. Definitions and mechanisms of drug hypersensitivity. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2010; 3 (4): 539–551. DOI: 10.1586/ecp.10.32.
- Kuo C.H., Lu C.Y., Shih H.Y. et al. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (43): 16029–16036. DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16029.
- Van der Merwe N., Bouwens C.S., Pienaar R. et al. CYP2D6 genotyping and use of antidepressants in breast cancer patients: test development for clinical application. *Metab. Brain Dis.* 2012; 27 (3): 319–326. DOI: 10.1007/s11011-012-9312-z.
- Новоселова О.Г., Петрова Н.В., Кондратьева Е.И. и др. Влияние полиморфизма генов I-й фазы метаболизма ксенобиотиков на эффективность антибактериальной терапии у пациентов с муковисцидозом, гомозиготных по мутации F508DEL гена CFTR. *Педиатрия.* 2018; 97 (1): 94–98. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-94-98.
- Грибакина О.Г., Колыванов Г.Б., Литвин А.А. и др. Фармакокинетические взаимодействия лекарственных веществ, метаболизируемых изоферментом цитохрома P450 CYP2C9. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2016; (1): 21–32. Доступно на: <https://www.pharmacokinetica.ru/jour/article/view/157>
- Zhao X., Zhang Z., Lu F. et al. Effects of CYP2C19 genetic polymorphisms on the cure rates of *H. pylori* in patients treated with the

proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 938419. DOI: 10.3389/fphar.2022.938419.

21. Arévalo Galvis A., Trespalacios Rangel A.A., Otero Regino W. Personalized therapy for *Helicobacter pylori*: CYP2C19 genotype effect on first-line triple therapy. *Helicobacter.* 2019; 24 (3): e12574. DOI: 10.1111/hel.12574.
 22. He S.M., Zhou Z.W., Li X.T., Zhou S.F. Clinical drugs undergoing polymorphic metabolism by human cytochrome P450 2C9 and the implication in drug development. *Curr. Med. Chem.* 2011; 18 (5): 667–713. DOI: 10.2174/092986711794480131.
- Поступила: 15.01.25**
Принята к печати: 22.02.25
- ## References
1. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: a disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020; 109 (5): 893–899. DOI: 10.1111/apa.15155.
 2. Marson F.A.L., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): e37–38. DOI: 10.1016/s2213-2600(16)30188-6.
 3. Veit G., Avramescu R.G., Chiang A.N. et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol. Biol. Cell.* 2016; 27 (3): 424–433. DOI: 10.1091/mbc.e14-04-0935.
 4. Konstan M.W., McKone E.F., Moss R.B. et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (2): 107–118. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30427-1.
 5. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Shumkova G.L., Krylova N.A. [Targeted therapy for CF patients with F508del/F508del genotype]. *Pul'monologiya.* 2019; 29 (2): 235–238. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238 (in Russian).
 6. 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.
 7. 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.
 8. Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G. et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 607–614. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.02.004.
 9. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. [Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry]. *Pul'monologiya.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 (in Russian).
 10. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
 11. Polgar G., Promadhat V. Pulmonary function testing in children: Techniques and standards. Philadelphia: W.B.Saunders Co; 1971.
 12. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/pre-view-cr/372_2 (in Russian).
 13. Ateş N.A., Tursen U., Tamer L. et al. Glutathione S-transferase polymorphisms in patients with drug eruption. *Arch. Dermatol. Res.* 2004; 295 (10): 429–433. DOI: 10.1007/s00403-003-0446-z.
 14. Roy P.D., Majumder M., Roy B. Pharmacogenomics of anti-TB drugs-related hepatotoxicity. *Pharmacogenomics.* 2008; 9 (3): 311–321. DOI: 10.2217/14622416.9.3.311.
 15. Wedi B. Definitions and mechanisms of drug hypersensitivity. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2010; 3 (4): 539–551. DOI: 10.1586/ecp.10.32.
 16. Kuo C.H., Lu C.Y., Shih H.Y. et al. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (43): 16029–16036. DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16029.
 17. Van der Merwe N., Bouwens C.S., Pienaar R. et al. CYP2D6 genotyping and use of antidepressants in breast cancer patients: test development for clinical application. *Metab. Brain Dis.* 2012; 27 (3): 319–326. DOI: 10.1007/s11011-012-9312-z.
 18. Novoselova O.G., Petrova N.V., Kondratyeva E.I. et al. [Effect of polymorphism of genes of the 1st phase of xenobiotic metabolism on the effectiveness of antibacterial therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508DEL mutation of the CFTR gene]. *Pediatriya.* 2018; 97 (1): 94–98. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-94-98 (in Russian).
 19. Gribakina O.G., Kolyvanov G.B., Litvin A.A. et al. [Pharmacokinetic interactions of drugs metabolized by cytochrome P450 isoenzyme CYP2C9]. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2016; 1: 21–362. Available at: <https://www.pharmacokinetika.ru/jour/article/view/157> (in Russian).
 20. Zhao X., Zhang Z., Lu F. et al. Effects of CYP2C19 genetic polymorphisms on the cure rates of *H. pylori* in patients treated with the proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 938419. DOI: 10.3389/fphar.2022.938419.
 21. Arévalo Galvis A., Trespalacios Rangel A.A., Otero Regino W. Personalized therapy for *Helicobacter pylori*: CYP2C19 genotype effect on first-line triple therapy. *Helicobacter.* 2019; 24 (3): e12574. DOI: 10.1111/hel.12574.
 22. He S.M., Zhou Z.W., Li X.T., Zhou S.F. Clinical drugs undergoing polymorphic metabolism by human cytochrome P450 2C9 and the implication in drug development. *Curr. Med. Chem.* 2011; 18 (5): 667–713. DOI: 10.2174/092986711794480131.

Received: January 15, 2025

Accepted for publication: February 22, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Жекайте Елена Кястутисовна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела 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.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (SPIN-код: 2978-5075; Scopus ID: 57216849405; Web of Science Researcher ID: K-2207-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Elena K. Zhekaitė, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (SPIN-code: 2978-5075; Scopus ID: 57216849405; Web of Science Researcher ID: K-2207-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Мельяновская Юлия Леонидовна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного науч-

ного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; старший научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (SPIN-код: 5828-0122; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Yuliya L. Melyanovskaya, Candidate of Medicine, Senior 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; Senior Researcher, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (SPIN-code: 5828-0122; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Балинова Наталья Валерьевна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: balinovs@mail.ru (РИНЦ ID: 158176; WoS Researcher ID: P-9082-2016; Scopus ID: 24460426800; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9493-6544>)

Natalia V. Balinova, Candidate of Biology, Senior Researcher, Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: balinovs@mail.ru (ПИНЦ ID: 158176; WoS Researcher ID: P-9082-2016; Scopus ID: 24460426800; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9493-6544>)

Лошкова Елена Владимировна — д. м. н., доцент, 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.: (495) 324-20-24; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-код: 9242-5976; Researcher ID: S-3698-2016; Scopus Author ID: 23980606400; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3043-8674>)

Elena V. Loshkova, Doctor of Medicine, Associate Professor, Leading Researcher, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: elenafpk@mail.ru (495) 324-20-24; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-код: 9242-5976; Researcher ID: S-3698-2016; Scopus Author ID: 23980606400; Researcher ID: S-3698-2016; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3043-8674>)

Воронкова Анна Юрьевна — 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; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: voronkova111@yandex.ru (SPIN-код: 2294-6675; Scopus Author ID: 57189352251; Web of Science Researcher ID: M-7191-2014; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Anna Yu. Voronkova, Candidate of Medicine, Leading 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; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: voronkova111@yandex.ru (SPIN-code: 2294-6675; Scopus Author ID: 57189352251; Web of Science Researcher ID: M-7191-2014; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, заместитель директора Центра муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; руководитель научно-клинического отдела 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»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-код: 9535-9331; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region; Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Diseases of the Respiratory System Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-code: 9535-9331; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021)

Участие авторов

Жекайте Е.К. — дизайн исследования, создание базы данных, интерпретация данных, написание текста

Мельяновская Ю.Л. — редактирование текста

Балинова Н.В. — редактирование текста

Лошкова Е.В. — редактирование текста

Воронкова А.Ю. — редактирование текста

Кондратьева Е.И. — идея, разработка концепции и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Zhekaite E.K. — development of the design of the study, creation of the database, interpretation of the data, writing the text

Melyanovskaya Yu.L. — text editing

Balinova N.V. — text editing

Loshkova E.V. — text editing

Voronkova A.Yu. — text editing

Kondratyeva E.I. — idea, development of the concept and design of the study, analysis and interpretation of the data, text editing

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