

# Таргетная терапия у взрослых больных муковисцидозом: влияние на течение инфекции нижних дыхательных путей и эффективность антибактериального лечения по данным регистра Российской Федерации

Е.Л.Амелина<sup>1</sup> ✉, Р.У.Кагазежев<sup>1</sup>, С.А.Красовский<sup>1,2</sup>, Е.И.Кондратьева<sup>2,3</sup>, А.Ю.Воронкова<sup>2,3</sup>,  
Н.Ю.Каширская<sup>2,4</sup>, А.А.Корнеев<sup>5</sup>

- <sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- <sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1
- <sup>3</sup> 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
- <sup>4</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2
- <sup>5</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

## Резюме

При терапии CFTR-модуляторами значительно улучшаются клинические показатели и качество жизни пациентов с муковисцидозом (МВ), однако влияние этих препаратов на микробный профиль респираторного тракта изучено недостаточно. **Целью** исследования явилась оценка изменений микробного профиля и клинических характеристик у взрослых пациентов с МВ на фоне патогенетической терапии, определение зависимости этих показателей от длительности приема CFTR-модуляторов. **Материалы и методы.** В исследование включены данные пациентов старше 18 лет, внесенные в российский регистр больных МВ, из национального регистра больных муковисцидозом за 2021–2023 гг. Анализировались микробиологические, функциональные и антропометрические показатели, а также информация о приеме CFTR-модуляторов и антибактериальных препаратов. **Результаты.** В исследование включены данные совершеннлетних пациентов ( $n = 1\ 141$ ; средний возраст – 25,32 года; 50,74 % – мужчины) за 2021–2023 гг. CFTR-модуляторы принимали 450 пациентов. Только в этой группе отмечено достоверное улучшение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $p < 0,001$ ) и увеличение индекса массы тела. *Pseudomonas aeruginosa* являлся доминирующим патогеном, чаще всего в форме хронического инфицирования. Группы по доминирующему патогену оставались стабильными, смена групп у 283 из 1 141 пациентов не была связана с приемом CFTR-модуляторов или его длительностью. В начале терапии CFTR-модуляторами (< 1 года) отмечено увеличение числа больных, получающих таблетированную антибактериальную терапию (АБТ). При более длительном приеме таргетных препаратов число курсов АБТ снижалось. **Заключение.** По данным национального регистра пациентов с МВ за 2021–2023 гг., число взрослых, получающих CFTR-модуляторы, увеличивается. При таргетной терапии значительно улучшаются респираторная функция и нутритивный статус, однако микробиологический профиль респираторного тракта пациентов старше 18 лет не изменился в первые годы лечения.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, CFTR-модуляторы, таргетная терапия, патогенетическое лечение, микробный профиль, регистр.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Работа выполнена при использовании данных регистра больных муковисцидозом Российской Федерации.

**Этическая экспертиза.** Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на использование их данных о состоянии здоровья для регистра Российской Федерации.

© Амелина Е.Л. и соавт., 2025

Для цитирования: Амелина Е.Л., Кагазежев Р.У., Красовский С.А., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Корнеев А.А. Таргетная терапия у взрослых больных муковисцидозом: влияние на течение инфекции нижних дыхательных путей и эффективность антибактериального лечения по данным регистра Российской Федерации. *Пульмонология*. 2025; 35 (2): 189–200. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-189-200

# Targeted therapy in adult patients with cystic fibrosis: impact on the course of lower respiratory tract infections and the effectiveness of antibacterial treatment according to the registry of the Russian Federation

Elena L. Amelina<sup>1</sup> ✉, Rezuan U. Kagazhev<sup>1</sup>, Stanislav A. Krasovskiy<sup>1,2</sup>, Elena I. Kondratyeva<sup>2,3</sup>, Anna Yu. Voronkova<sup>2,3</sup>, Nataliya Yu. Kashirskaya<sup>2,4</sup>, Alexander A. Korneev<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region: ul. Kominterny 124A, build. 1, Moskovskaya obl., Mytishchi, 141009, Russia

<sup>4</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)”: ul. Shepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia

<sup>5</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

## Abstract

CFTR modulators significantly improve clinical parameters and quality of life in people with cystic fibrosis (CF), but the effect of this treatment on the microbial profile of the respiratory tract has not been sufficiently studied. **The aim.** To assess changes in the microbial profile and clinical characteristics in adult CF patients during targeted therapy, to determine the correlation of these parameters with the duration of CFTR modulators treatment. **Methods.** The study included data on patients over 18 years of age from the national registry of patients with cystic fibrosis for 2021 – 2023. Data on microbiological, functional and anthropometric parameters of patients, as well as information on the use of CFTR modulators and antibiotics were analyzed. **Results.** The study included 1 141 adult patients, the average age was 25.32 years, the proportion of men was 50.74%. CFTR modulators were taken by 450 patients. Only in this group was a significant improvement in forced expiratory volume in the first second ( $p < 0.001$ ) and an increase in body mass index observed in 2021 – 2023. *Pseudomonas aeruginosa* is the dominant pathogen, most often in the form of chronic infection. The groups by the dominant pathogen remained stable; the change in groups in 283 of 1,141 patients was not associated with the use of CFTR modulators or its duration. At the beginning of therapy with CFTR modulators (less than one year), an increase in the number of patients receiving oral antibacterial therapy was noted. With a longer use of targeted therapies, the number of courses of antibacterial therapy decreases. **Conclusion.** According to the national registry of patients with cystic fibrosis for 2021 – 2023, the number of adults receiving CFTR modulators is increasing. Targeted therapy significantly improves respiratory function and nutritional status, but the microbiological profile of the respiratory tract of patients over 18 years of age did not change in the first years of treatment.

**Key words:** cystic fibrosis, CFTR modulators, targeted therapy, pathogenetic treatment, microbial profile, registry.

**Conflict of interests.** The authors did not declare any conflicts of interests.

**Funding.** The work was carried out using data from the cystic fibrosis patient registry 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. Written informed consent was obtained from each patient for the use of their health data for the registry of the Russian Federation.

© Amelina E.L. et al., 2025

For citation: Amelina E.L., Kagazhev R.U., Krasovskiy S.A., Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Kashirskaya N.Yu., Korneev A.A. Targeted therapy in adult patients with cystic fibrosis: impact on the course of lower respiratory tract infections and the effectiveness of antibacterial treatment according to the registry of the Russian Federation. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (2): 189–200 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-189-200

Муковисцидоз (МВ) – тяжелое наследственное ауто-сомно-рецессивное заболевание, характеризующееся высокой смертностью в детском и молодом возрасте при отсутствии адекватной терапии [1, 2]. Причиной заболевания является мутация гена *CFTR*, кодирующего регулятор трансмембранной проводимости МВ, приводящая к нарушению структуры и функции белка [2]. Ионные каналы становятся непроницаемыми для хлоридов, что увеличивает вязкость бронхиального секрета, нарушает мукоцилиарный клиренс и приводит к хроническому инфицированию дыхательных путей [2].

Основной причиной смерти при МВ является поражение дыхательной системы, обструкция респираторных путей, образование бронхоэктазов и их хроническое инфицирование патогенной бактериальной флорой [2, 3].

Накопленные за последние годы научные и клинические данные о МВ привели к созданию патогенетической терапии, которая значительно снижает прогрессирование легочной и внелегочной патологии, увеличивая тем самым продолжительность жизни пациентов с данным заболеванием [4, 5].

Главным фактором, ухудшающим состояние пациентов с МВ и определяющим прогрессирующее поражение легких, является инфекция нижних дыхательных путей. Патогенная бактериальная флора, заселяющая с раннего возраста респираторные пути, вызывает хронический инфекционно-воспалитель-

ный процесс, сопровождающийся прогрессирующим снижением легочной функции и развитием дыхательной недостаточности [6, 7].

Хроническая инфекция нижних дыхательных путей больных МВ представлена рядом специфических патогенов, воздействие которых на дыхательную систему приводит к быстрому прогрессирующему снижению респираторной функции, в основном это *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter species* и *Stenotrophomonas maltophilia*. Информация, полученная из национальных и международных регистров, свидетельствует о том, что по мере взросления пациентов частота инфицирования грамположительной флорой заметно снижается, а на 1-е место выходят грамотрицательные микроорганизмы [8–10].

Важным инструментом для оценки этих изменений стало создание в России в 2011 г. единого регистра больных МВ. Единый национальный регистр — это ежегодно обновляемая база данных, содержащая информацию о состоянии здоровья пациентов с МВ. Основной задачей регистра является накопление данных о состоянии здоровья пациентов, динамики этих показателей на фоне проводимого лечения. Одним из главных разделов, заполняемых в регистре, является динамический учет инфекции респираторного тракта; также в последние годы добавлен раздел, отражающий важнейшее достижение в программе лечения — учет приема новейшей патогенетической терапии. По результатам анализа этих данных возможно оценить воздействие таргетной терапии на течение хронической инфекции нижних дыхательных путей. Данный вопрос актуален, поскольку на сегодняшний день исследований, посвященных влиянию патогенетической терапии на характер бактериальной флоры и ее изменение, не только в мире, но и в России, немного [11, 12].

Главным достижением в лечении МВ явилось создание препаратов, воздействующих напрямую на дефект белка CFTR с помощью низкомолекулярных соединений, разработанных для восстановления работы хлорного канала CFTR — CFTR-модуляторов [13, 14]. По результатам плацебо-контролируемого исследования эффективности 3-компонентного CFTR-модулятора элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор продемонстрировано значительное (на 41,2 ммоль / л) снижение уровня хлоридов пота, увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) на 13,8 %<sub>исх.</sub>, уменьшение на 63 % числа респираторных обострений, увеличение индекса массы тела (ИМТ) в среднем на 1 кг / м<sup>2</sup> у пациентов 12 лет и старше с генотипом F508del / генетический вариант с минимальной функциональной активностью CFTR-канала [15]. По данным дальнейших исследований эта тенденция подтвердилась [16, 17], при этом характер изменения микробного профиля респираторного тракта на фоне использования таргетной терапии оценивается неоднозначно. Положительное воздействие CFTR-модуляторов на клинические и функциональные характеристики МВ доказано результатами значительного числа исследований, однако

до сих пор нет четкого понимания воздействия этих препаратов на хроническую инфекцию дыхательных путей пациентов [18].

В 2021–2023 гг. часть взрослых больных МВ в России получали патогенетическую терапию CFTR-модуляторами лумакафтор / ивакафтор + ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор.

Целью исследования являлась оценка изменений микробного профиля у взрослых пациентов с МВ на фоне патогенетической терапии и определение зависимости этих характеристик от длительности приема CFTR-модуляторов по данным российского регистра больных МВ.

## Материалы и методы

**Когорта.** Из регистра больных МВ Российской Федерации за 2021 [19], 2022 [20] и 2023 гг. (использованы подготовленные материалы за прошедший год) были отобраны взрослые пациенты ( $n = 1\,141$ ). Средний возраст пациентов на дату начала наблюдения составлял 25,32 года (95%-ный ДИ — 23,36–27,29), доля пациентов мужского пола — 50,74 %.

*Критерии включения:*

- установленные диагноз МВ и микробиологические характеристики;
- возраст — не моложе 18 лет.

*Критерии исключения из анализа:*

- неподтвержденный или сомнительный диагноз.

**Микробиологическая характеристика.** Регистр содержит качественные (номинальные) данные об обнаружении метициллин-резистентного (*Methicillin-resistant — MRSA*) и метициллин-чувствительного (*Meticillin-sensitive — MSSA*) *S. aureus*, *S. maltophilia*, *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.*, *B. cepacia complex*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* в мокроте пациентов.

При выявлении *MRSA*, *MSSA*, *S. maltophilia*, *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.*, *B. cepacia complex* и *H. influenzae* инфекция классифицировалась как интермиттирующая или хроническая. Обнаружение *E. coli* только констатировалось.

С точки зрения клинической значимости микроорганизмы объединялись в группы следующим образом:

- *S. aureus* в монокультуре или в сочетании с *S. maltophilia*, *H. influenzae* и / или *E. coli*;
- *P. aeruginosa* в монокультуре или в сочетании с *S. aureus*, *S. maltophilia*, *H. influenzae* и / или *E. coli*;
- *Achromobacter spp.* в монокультуре или в сочетании с *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *H. influenzae* и / или *E. coli*;
- *B. cepacia complex* в монокультуре или в микст-инфицировании с другой флорой.

Группам присваивалось название, соответствующее доминирующему бактериальному патогену.

Помимо микробиологических характеристик, анализ включал данные о приеме пациентами CFTR-модуляторов, назначении ингаляционных, внутривенных и таблетированных антибактериальных препаратов (АБП), а также результаты измерения ОФВ<sub>1</sub> и определения ИМТ.

Статистический анализ проводился с использованием библиотек *Python* 3.10.12. Ассоциация между категориальными переменными устанавливалась путем анализа таблиц сопряженности с проведением  $\chi^2$ -теста и последующим вычислением отношения шансов (ОШ). Сравнение значений количественных показателей нескольких независимых групп пациентов проводилось путем применения критерия Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением групп апостериорным тестом Данна. Коррекция  $p$ -значений, полученных в результате множественного тестирования гипотез, проводилась с помощью поправки Бонферрони. При тестировании статистических гипотез был задан уровень значимости  $\alpha$ , равный 0,05. Для характеристики разброса значений статистических величин применялся 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Для иерархической кластеризации данных о микробиологических характеристиках пациентов применялся алгоритм невзвешенной попарной группировки с усреднением и использованием евклидова расстояния в качестве меры близости между микробиологическими профилями пациентов.

## Результаты

**Когорта.** В российский регистр в 2021–2023 гг. были включены совершеннолетние пациенты ( $n = 1\,141$ ) с установленными микробиологическими характеристиками. Данные о 703 пациентах охватывают весь период наблюдения (2021–2023).

**CFTR-модуляторы.** Число пациентов, принимавших CFTR-модуляторы, значительно увеличилось за весь период наблюдения. Всего в анализ включены 450 пациентов, получавших таргетные препараты (рис. 1А).

Прием CFTR-модуляторов был статистически значимо связан с увеличением ИМТ (см. рис. 1В) и ОФВ<sub>1</sub> (см. рис. 1С). Несмотря на более выраженное увеличение данных показателей в группах пациентов, принимавших CFTR-модуляторы > 1 года, статистически значимой разницы в изменении ИМТ и ОФВ<sub>1</sub> между группами пациентов, различающихся по длительности приема препаратов таргетной терапии, не установлено.

**Микробиологическая характеристика.** При иерархической кластеризации данных о микробиологических характеристиках пациентов выявлены преобладающие бактериальные профили. В образцах пациентов доминирует *P. aeruginosa*, сохраняющаяся в виде хронической инфекции. У ряда пациентов наблюдаются признаки эрадикации бактериальных патогенов на различных временных точках. Тепловая карта также позволяет наблюдать первичное выявление микроорганизмов и переход инфекции из интермиттирующей формы в хроническую (рис. 2А).

Благодаря классификации микробиологических профилей путем выделения доминирующего бактериального патогена большая часть пациентов была отнесена к группам *S. aureus* и *P. aeruginosa*. Доля каждой группы в когорте остается примерно постоянной на всех временных точках за период наблюдения. У ряда пациентов патогены не выявлены (см. рис. 2Д).

Объединение микробиологических характеристик пациентов, отнесенных в группы по доминирующему бактериальному патогену, позволило сформировать профили данных групп. Так, *MSSA* занимает наибольшую долю в группе *S. aureus* и часто дополняет сигнатуры других групп. Профиль группы *P. aeruginosa* практически полностью формируют *P. aeruginosa* и *MSSA* в соотношении 2 : 1.

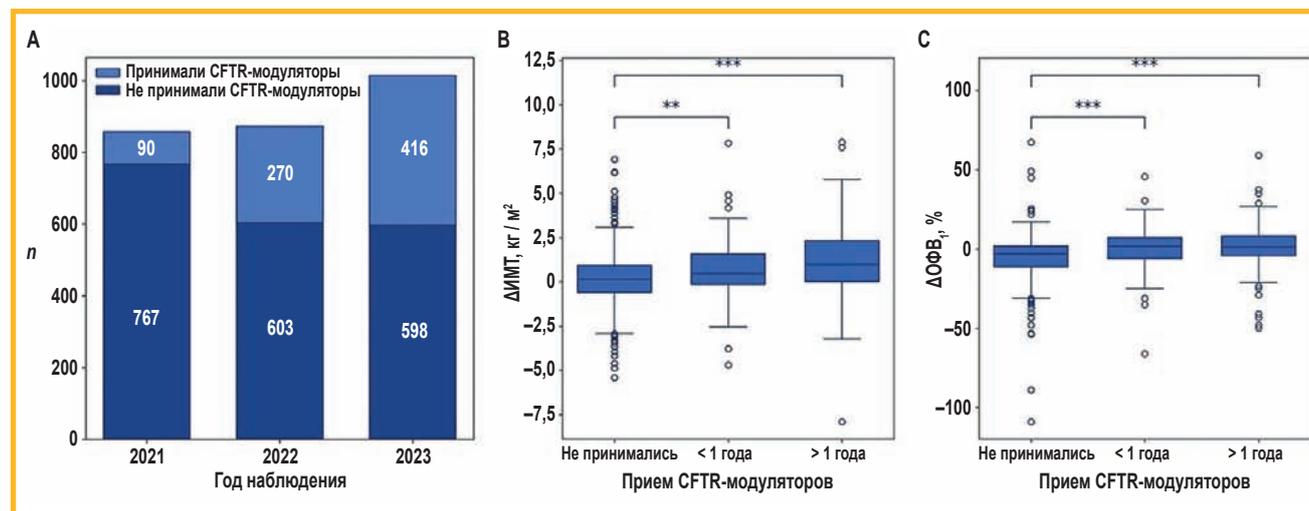


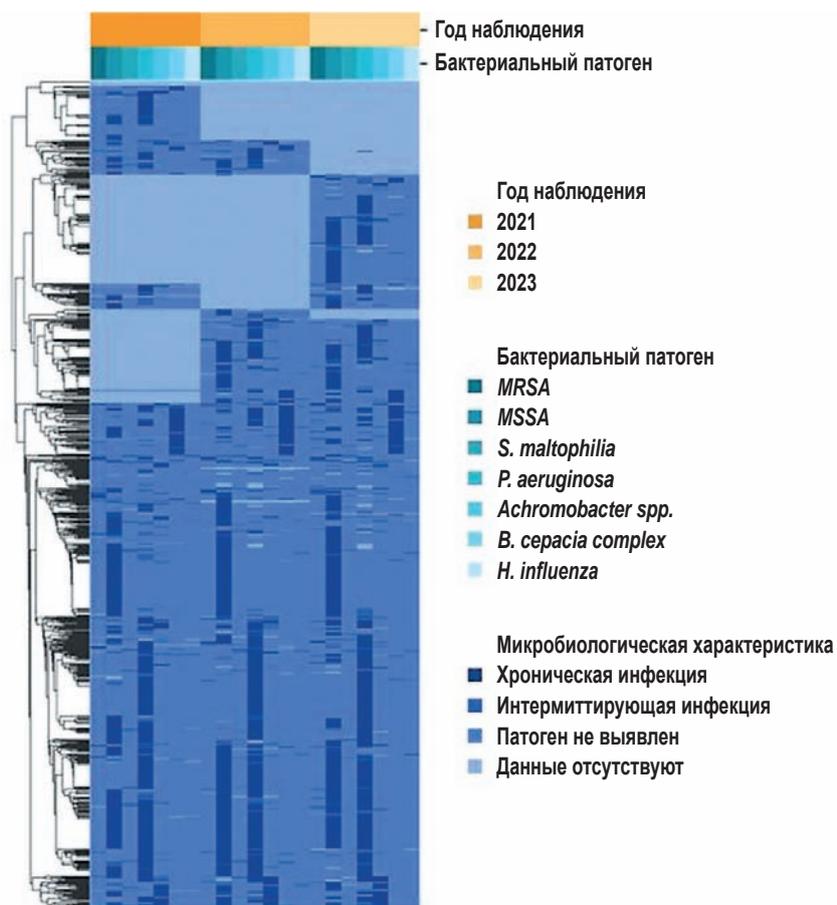
Рис. 1. Общие характеристики приема CFTR-модуляторов: А – распределение пациентов, принимавших ( $n = 450$ ) и не принимавших ( $n = 691$ ) CFTR-модуляторы, по годам наблюдения (в случае регистрации данных пациента на разных временных точках на график наносились сведения о пациенте, актуальные на каждый момент наблюдения); В – изменение индекса массы тела в зависимости от длительности приема CFTR-модуляторов; С – изменение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду в зависимости от длительности приема CFTR-модуляторов

Примечание: \*\* –  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* –  $p \leq 0,001$ ; ИМТ – индекс массы тела; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

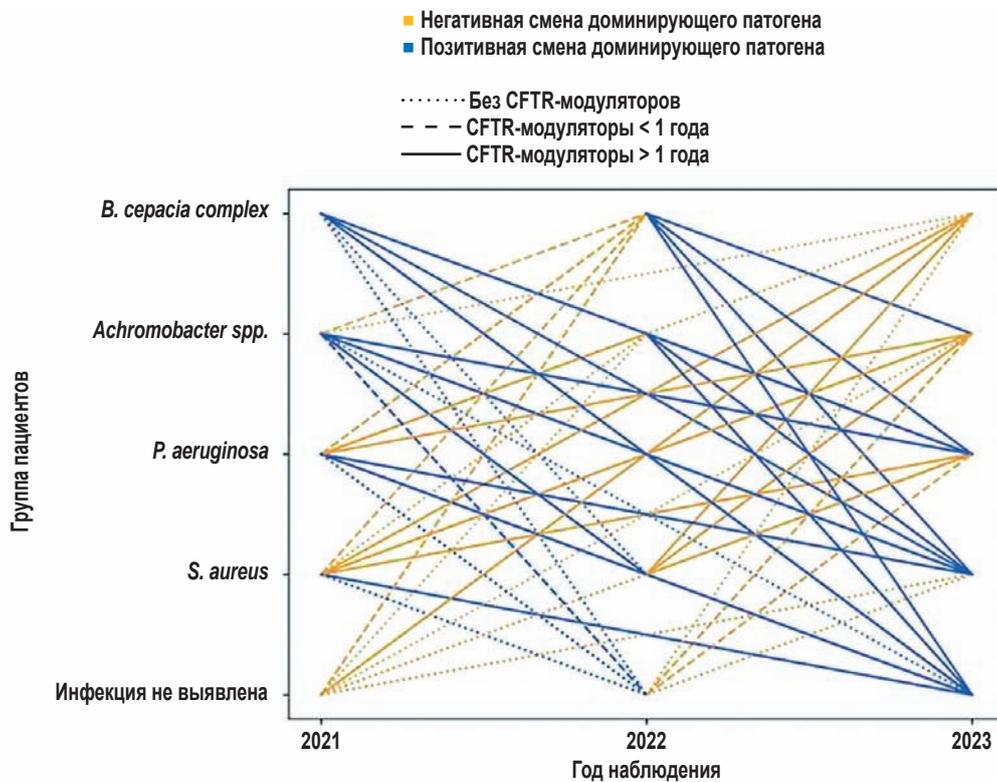
Figure 1. General characteristics of CFTR modulator use: A, distribution of patients who took ( $n = 450$ ) and did not take ( $n = 691$ ) CFTR modulators by years of observation (if the patient's data were registered at different time points, the patient data relevant for each observation point were plotted on the graph); B, change in the body mass index depending on the duration of CFTR modulator use; C, change in the forced expiratory volume in 1 second depending on the duration of CFTR modulator use

Note: \*\*,  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*,  $p \leq 0,001$ .

A



B



Начало рис. 2. Окончание см. на стр. 194

Окончание рис. 2. Начало см. на стр. 193

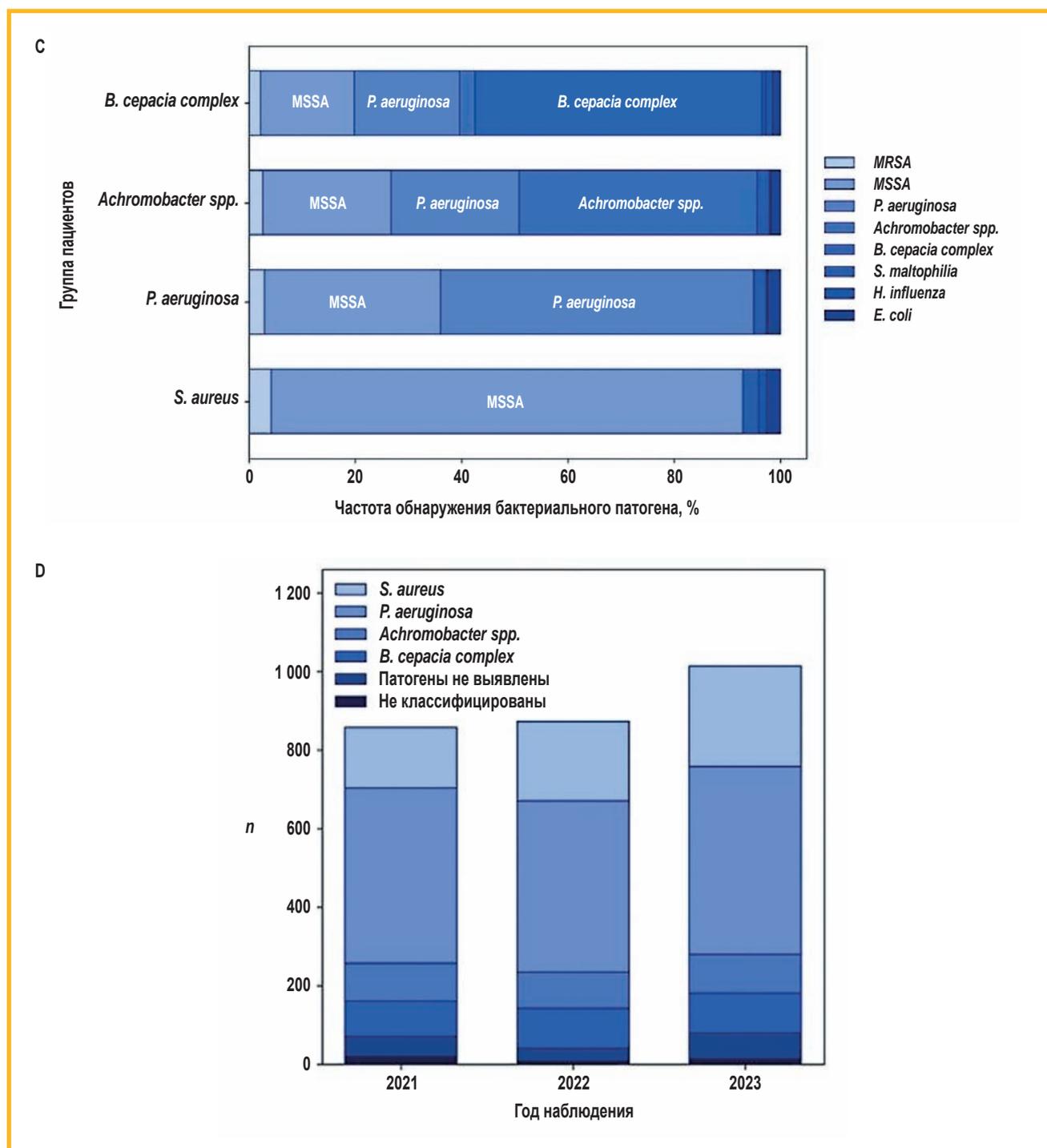


Рис. 2. Микробиологические характеристики пациентов ( $n = 1\,141$ ): А – развернутые микробиологические профили всех пациентов, включенных в анализ; В – смена группы по доминирующему патогену на фоне таргетной терапии и при ее отсутствии; С – микробиологическая структура групп инфицированных пациентов; D – распределение групп инфицированных, неинфицированных и не классифицированных взрослых пациентов по годам наблюдения (в случае регистрации данных пациента на разных временных точках на график наносились сведения о пациенте, актуальные на каждый момент наблюдения)

Figure 2. Microbiological characteristics of the patients ( $n = 1,141$ ): A, detailed microbiological profiles of all patients included in the analysis; B, change in the group by dominant pathogen with and without targeted therapy; C, microbiological structure of the groups of infected patients; D, distribution of the groups of infected, uninfected and unclassified adult patients by years of observation (if the patient's data were registered at different time points, information about the patient relevant for each observation point was plotted on the graph)

Представители этих же бактерий вносят значительный вклад в сигнатуру группы *Achromobacter spp.* с соответствующим доминирующим патогеном. Стоит отметить, что *Achromobacter spp.* редко обнаружива-

ется в микст-инфекции с *B. cepacia complex*; *MRSA*, *S. maltophilia*, *H. influenzae* и *E. coli* можно назвать относительно редко встречающимися патогенами у взрослых пациентов с МВ (см. рис. 2С).

Среди классифицированных пациентов идентифицированы лица ( $n = 283$ ), которые хотя бы 1 раз за период наблюдения сменили группу по доминирующему бактериальному агенту. Смена группы в сторону клинически более неблагоприятной считалась «негативной», тогда как эрадикация доминирующего патогена с благоприятным изменением микробиологической характеристики рассматривалась в качестве «позитивной» (см. рис. 2В).

При анализе таблиц сопряженности не установлена связь между приемом CFTR-модуляторов и направлением смены доминирующего патогена. Длительность приема CFTR-модуляторов также не была ассоциирована с направлением смены доминирующего патогена.

**Антибактериальная терапия.** Назначение препаратов для системной (внутривенной и таблетированной) антибактериальной терапии (АБТ) было статистически значимо связано с группой пациентов по доминирующему бактериальному патогену ( $p < 0,001$  в обоих тестах) (рис. 3А, В).

Из всех случаев назначения АБТ только назначение таблетированных АБП в группе *P. aeruginosa* было статистически значимо связано с приемом CFTR-модуля-

торов ( $p < 0,05$ ). В данном случае АБП наиболее часто назначались пациентам, принимавшим CFTR-модуляторы  $< 1$  года, тогда как длительный прием CFTR-модуляторов был ассоциирован со снижением частоты назначения таблетированных АБП (см. рис. 3Д).

Тенденция к увеличению частоты назначения АБП пациентам, принимавшим CFTR-модуляторы  $< 1$  года, наблюдается также вне зависимости от принадлежности пациентов к группам по доминирующему бактериальному патогену. Пациентам, принимавшим CFTR-модуляторы  $> 1$  года, внутривенные АБП назначались значительно реже лиц, принимавших препараты таргетной терапии  $< 1$  года ( $p < 0,05$ ; ОШ – 0,56; 95%-ный ДИ – 0,35–0,87) (см. рис. 3С).

Назначение внутривенных и таблетированных АБП было статистически значимо связано с повышением ИМТ у пациентов, принимавших CFTR-модуляторы, причем длительный прием CFTR-модуляторов был ассоциирован с наибольшим приростом ИМТ. Прием CFTR-модуляторов не влиял на изменение ИМТ при отсутствии внутривенной и таблетированной АБТ (рис. 4А, В).

Аналогичная закономерность наблюдалась при анализе изменений ОФВ<sub>1</sub>, однако длительный прием

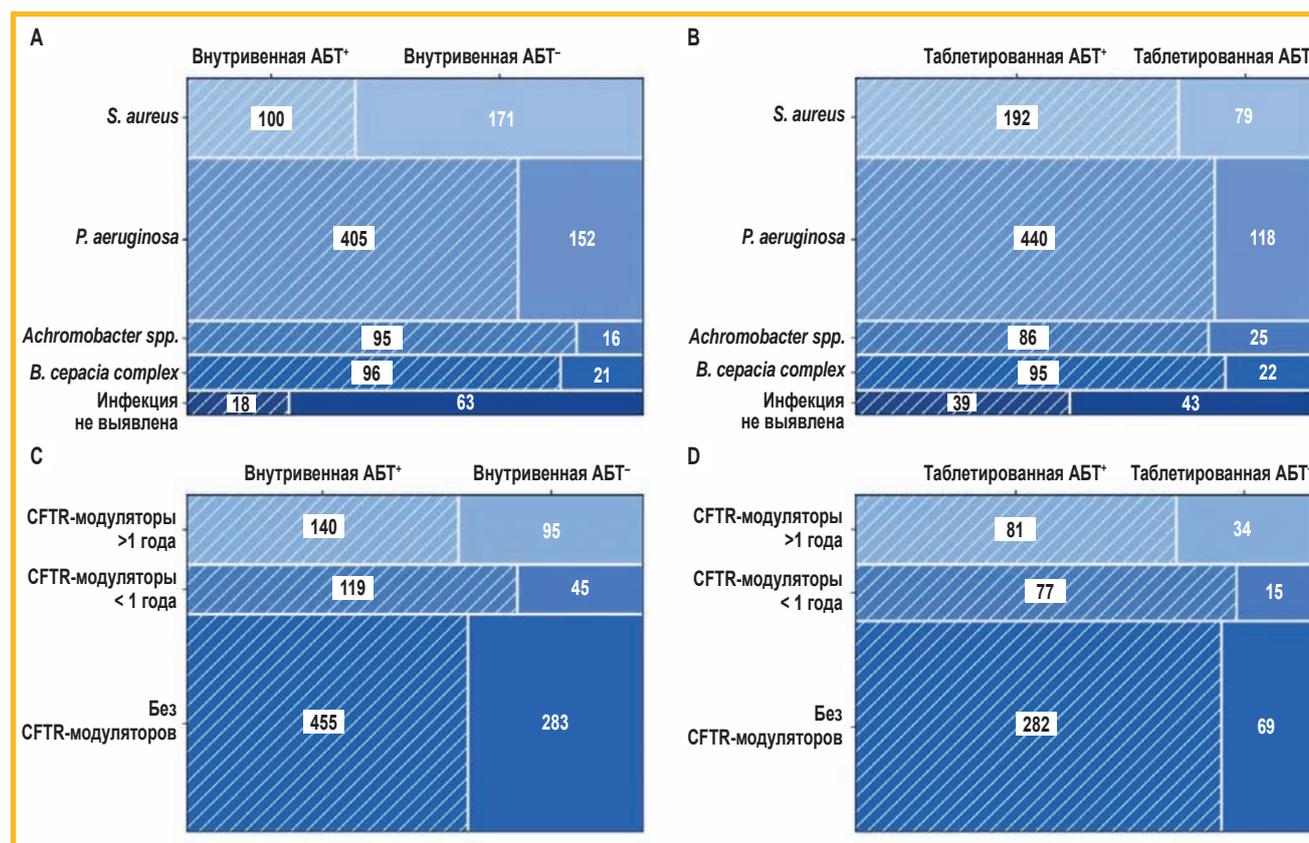


Рис. 3. Назначение препаратов антибактериальной терапии (число пациентов): А – распределение случаев назначения внутривенной антибактериальной терапии по группам пациентов; В – распределение случаев назначения таблетированной антибактериальной терапии по группам пациентов; С – распределение случаев назначения внутривенной антибактериальной терапии пациентам в зависимости от приема CFTR-модуляторов; Д – распределение случаев назначения таблетированной антибактериальной терапии пациентам из группы *P. aeruginosa* в зависимости от приема CFTR-модуляторов

Примечание: АБТ – антибактериальная терапия.

Figure 3. Prescription of antibacterial therapy drugs (number of patients): A, distribution of the prescriptions of intravenous antibacterial therapy by patient groups; B, distribution of the prescriptions of oral antibacterial therapy by patient groups; C, distribution of the prescriptions of intravenous antibacterial therapy to patients depending on the intake of CFTR modulators; D, distribution of the prescriptions of oral antibacterial therapy to patients from the *P. aeruginosa* group depending on the intake of CFTR modulators

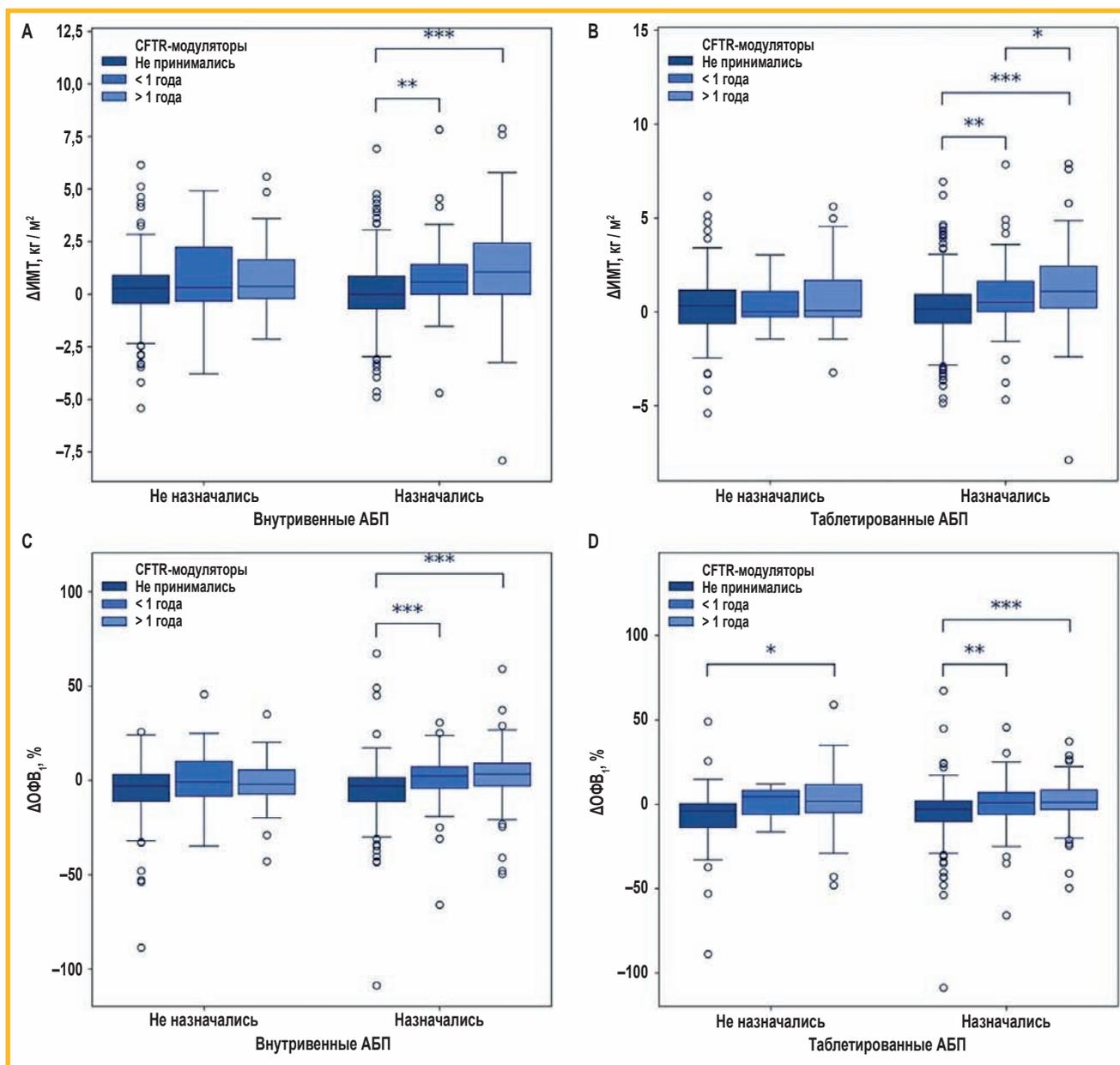


Рис. 4. Совместное влияние антибактериальных препаратов и CFTR-модуляторов на нутритивный статус и респираторную функцию пациентов: А – изменение индекса массы тела при назначении внутривенных антибактериальных препаратов в зависимости от приема CFTR-модуляторов; В – изменение индекса массы тела при назначении таблетированных антибактериальных препаратов в зависимости от приема CFTR-модуляторов; С – изменение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду при назначении внутривенных антибактериальных препаратов в зависимости от приема CFTR-модуляторов; D – изменение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду при назначении таблетированных антибактериальных препаратов в зависимости от приема CFTR-модуляторов  
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АБП – антибактериальные препараты; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Figure 4. Combined effect of antibacterial drugs and CFTR modulators on the nutritional status and respiratory function: A, change in the body mass index upon prescription of intravenous antibacterial drugs depending on the intake of CFTR modulators; B, change in the body mass index upon prescription of oral antibacterial drugs depending on the intake of CFTR modulators; C, change in the forced expiratory volume in 1 second upon prescription of intravenous antibacterial drugs depending on the intake of CFTR modulators; D, change in the forced expiratory volume in 1 second upon prescription of oral antibacterial drugs depending on the intake of CFTR modulators  
Note: \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; \*\*\*,  $p < 0.001$ .

CFTR-модуляторов был связан с приростом ОФВ<sub>1</sub> независимо от назначения таблетированных АБП (см. рис. 4С, D).

## Обсуждение

Данное исследование представляет собой первый анализ микробного профиля и клинических показателей

у взрослых пациентов с МВ, принимающих патогенетическую терапию в Российской Федерации.

Обеспечение таргетными препаратами больных МВ в РФ имеет свои особенности. Дети с МВ регулярно получают CFTR-модуляторы от Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в т. ч. редкими, – «Круг добра», тогда как доступ взрослых пациентов к этим

препаратам остается ограниченным. Обеспечение пациентов старше 18 лет, нуждающихся в патогенетическом лечении, производилось на региональном уровне и было неполным. В представленной когорте из взрослых пациентов ( $n = 1\ 141$ ) целевую терапию в 2021–2023 гг. получали 450 человек. Следует отметить несомненную положительную динамику: число пациентов, принимающих CFTR-модуляторы, увеличилось с 90 (2021) до 416 (2023).

В исследуемой группе отмечено статистически значимое увеличение ИМТ ( $p < 0,001$ ) (см. рис. 1B) и улучшение ОФВ<sub>1</sub> ( $p < 0,001$ ) (см. рис. 1C) на фоне приема CFTR-модуляторов, тогда как у пациентов, не принимавших патогенетическую терапию, такого прироста в данных показателях не наблюдалось. Эти данные совпадают с отчетами клинических испытаний и наблюдательных исследований, по данным которых продемонстрировано значительное положительное влияние CFTR-модуляторов на респираторную функцию и нутритивный статус пациентов с МВ [12, 21, 22].

По данным регистра в микробиологическом профиле у взрослых пациентов продемонстрировано преобладание в качестве доминирующего патогена *P. aeruginosa* над *S. aureus*, а также присутствие других неферментирующих грамотрицательных патогенов, таких как *B. cepacia complex* и *Achromobacter spp.* (см. рис. 2C, 2D), которые определяют хроническую респираторную инфекцию у подростков и взрослых с МВ [23].

Представленный микробиологический профиль у взрослых пациентов очень устойчив. Из 1 141 взрослых пациентов за 3 года наблюдения только у 283 произошла смена доминирующего бактериального патогена. Эти изменения были вызваны в равной степени эрадикацией доминирующей бактерии с переходом к прогностически более благоприятному микробному пейзажу или инфицированием неблагоприятным патогеном с изменением микробного профиля в неблагоприятную сторону. Следует отметить, что прием CFTR-модуляторов или длительность целевой терапии не явились фактором, влияющим на улучшение или ухудшение состава микробиологического профиля пациентов (рис. 2B).

В международных публикациях встречаются противоречивые сообщения по этой теме. Так, *C. Harvey et al.* сообщается, что CFTR-модуляторы могут снижать бактериальную нагрузку и восстанавливать бактериальное разнообразие, свойственное здоровой микробиоте [24]. В более ранней статье на эту тему *G. B. Rogers et al.*, напротив, показано, что при лечении CFTR-модулятором ивакафтор вероятность положительного результата культуры с характерными для МВ микроорганизмами, такими как *S. aureus*, не отмечается [25]. В нескольких наблюдениях *in vitro* и *in vivo* показано, что CFTR-модуляторы не приводят к изменению чувствительности бактерий к АБП [26]. Всеми авторами, дискутирующими на эту тему, указывается на небольшое число исследований и малые когорты пациентов в существующих работах.

Также следует учитывать, что у взрослых пациентов наблюдаются более тяжелое структурное повреж-

дение респираторного тракта и сформированные бронхоэктазы [27], при этом риск развития хронических инфекций увеличивается, затрудняется дренаж бронхиального дерева и эрадикация бактериальных патогенов у взрослых пациентов с МВ [28], поэтому вероятность изменения микробного состава респираторного тракта уменьшается при лечении CFTR-модуляторами у больных МВ 18 лет и старше.

При анализе проведенной системной (таблетированной и внутривенной) АБТ выявлено, что пациенты, инфицированные *P. aeruginosa* и другими неферментирующими грамотрицательными патогенами, в значительно большем числе случаев получали внутривенную терапию, что отражает тяжесть течения заболевания у пациентов этой группы и ограниченный выбор энтеральных противосинегнойных препаратов (см. рис. 3A).

При приеме CFTR-модуляторов < 1 года отмечено увеличение числа больных, получающих системную АБТ, что может быть связано с усилением респираторной симптоматики (кашель, увеличение количества мокроты) на фоне форсированного дренажа бронхиального дерева в начале целевой терапии или проведением курса АБТ перед началом приема целевых препаратов для максимальной стабилизации состояния пациента. При проведении патогенетического лечения > 1 года установлена тенденция к снижению курсов АБТ (см. рис. 3C, D).

Также установлено, что при назначении CFTR-модуляторов в комбинации с препаратами системной АБТ обеспечивался наилучший прирост показателей респираторной функции и нутритивного статуса пациентов (см. рис. 4A–D). Вероятно, при усилении дренажа бронхиального дерева на фоне целевой терапии повышалась эффективность АБП в отношении бактериальных патогенов, что приводило к разрешению инфекционно-воспалительного процесса и облегчению состояния пациентов.

## Заключение

Таким образом, по данным регистра российских пациентов с МВ (2021–2023) число взрослых больных МВ, получающих CFTR-модуляторы, существенно возрастает. При целевой терапии значительно улучшаются показатели респираторной функции и нутритивного статуса пациентов. Микробиологический профиль респираторного тракта больных МВ 18 лет и старше не претерпел значительных изменений на фоне целевой терапии в течение первых лет лечения. Однако назначение CFTR-модуляторов тесно связано с эффективностью АБТ и улучшением состояния пациентов. Таким образом, необходимо увеличивать число взрослых с МВ, получающих целевую терапию, и расширять исследования по оценке ее влияния на здоровье и жизнь пациентов.

## Литература

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. Ratjen F., Bell S.C., Rowe S.M. et al. Cystic Fibrosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2015; 1: 15010. DOI: 10.1038/nrdp.2015.10.
3. Scialo F., Amato F., Cerna G. et al. Lung microbiome in Cystic Fibrosis. *Life (Basel)*. 2021; 11 (2): 94. DOI: 10.3390/life11020094.
4. Perrem L., Ratjen, F. Anti-inflammatories and mucociliary clearance therapies in the age of CFTR Modulators. *Pediatr. Pulmonol.* 2019; 54 (Suppl. 3): 46–55. DOI: 10.1002/ppul.24364.
5. Pillarisetti N., Williamson E., Linnane B. et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (1): 75–81. DOI: 10.1164/rccm.201011-1892OC.
6. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Кондратьева Е.И. и др. Респираторная инфекция нижних дыхательных путей у больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014). *Пульмонология*. 2016; 26 (4): 421–435. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-421-435.
7. Blanchard A.C., Waters V.J. Microbiology of cystic fibrosis airway disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 40 (6): 727–736. DOI: 10.1055/s-0039-1698464.
8. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю. и др. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 171–181. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181.
9. ECFS Patient Registry. 2022 Annual Data Report. Available at: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report\\_2022\\_ECF-SPR\\_20240603.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2022_ECF-SPR_20240603.pdf)
10. Cystic Fibrosis Foundation. 2023 Patient Registry Annual Data Report. Available at: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry>
11. Schaupp L., Addante A., Völler M. et al. Longitudinal effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on sputum viscoelastic properties, airway infection and inflammation in patients with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2023; 62 (2): 2202153. DOI: 10.1183/13993003.02153-2022.
12. Красовский С.А., Кагазев Р.У., Зоненко О.Г. и др. Эффективность применения лумакафтора / ивакафтора у взрослых пациентов с муковисцидозом на протяжении года лечения. *Медицинский совет*. 2023; (4): 102–108. DOI: 10.21518/ms2023-069.
13. Heijerman H.G.M., McKone E.F., Downey D.G. et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
14. De Boeck K., Munck A., Walker S. et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (6): 674–680. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.09.005.
15. Middleton P.G., Mall M.A., Drevinek P. et al. Elxacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (19): 1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
16. O’Shea K.M., O’Carroll O.M., Carroll C. et al. Efficacy of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (2): 2003079. DOI: 10.1183/13993003.03079-2020.
17. Turcios N.L. Cystic fibrosis lung disease: an overview. *Respir. Care*. 2020; 65 (2): 233–251. DOI: 10.4187/respcare.06697.
18. Saluzzo F., Riberi L., Messori B. et al. CFTR modulator therapies: potential impact on airway infections in cystic fibrosis. *Cells*. 2022; 11 (7): 1243. DOI: 10.3390/cells11071243.
19. Красовский С.А., Старина М.А., Воронкова А.Ю. и др. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2021. М.: Медпрактика-М; 2023. Доступно на: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr\\_systicfibrosis\\_brochure\\_19\\_10.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf)
20. Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2022. М.: Медпрактика-М; 2024. Доступно на: [http://mukoviscidoz.org/doc/registr/\\_Registre\\_2022.pdf](http://mukoviscidoz.org/doc/registr/_Registre_2022.pdf)
21. Petersen M.C., Begnel L., Wallendorf M., Litvin M. Effect of Elxacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21 (2): 265–271. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.11.012.
22. Graeber S.Y., Boutin S., Wielpütz M.O. et al. Effects of Lumacaftor–Ivacaftor on lung clearance index, magnetic resonance imaging, and airway microbiome in Phe508del homozygous patients with cystic fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18 (6): 971–980. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202008-1054OC.
23. Coutinho H.D.M., Falcão-Silva V.S., Gonçalves G.F. Pulmonary bacterial pathogens in cystic fibrosis patients and antibiotic therapy: a tool for the health workers. *Int. Arch. Med.* 2008; 1: 24. DOI: 10.1186/1755-7682-1-24.
24. Harvey C., Weldon S., Elborn S. et al. The effect of CFTR modulators on airway infection in cystic fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (7): 3513. DOI: 10.3390/ijms23073513.
25. Rogers G.B., Taylor S.L., Hoffman L.R., Burr L.D. The impact of CFTR modulator therapies on CF airway microbiology. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 19 (3): 359–364. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.07.008.
26. Millar B.C., McCaughan J., Rendall J.C. et al. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients with c.1652G>A (G551D)–CFTR treated with Ivacaftor—Changes in microbiological parameters. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2018; 43 (1): 92–100. DOI: 10.1111/jcpt.12616.
27. Bierlaagh M.C., Muilwijk D., Beekman J.M., van der Ent C.K. A new era for people with cystic fibrosis. *Eur. J. Pediatr.* 2021; 180 (9): 2731–2739. DOI: 10.1007/s00431-021-04168-y.
28. Angrill J., Agusti C., de Celis R. et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax*. 2002; 57 (1): 15–19. DOI: 10.1136/thorax.57.1.15

Поступила: 27.01.25  
Принята к печати: 28.02.25

## 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. Ratjen F., Bell S.C., Rowe S.M. et al. Cystic Fibrosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2015; 1: 15010. DOI: 10.1038/nrdp.2015.10.
3. Scialo F., Amato F., Cerna G. et al. Lung microbiome in Cystic Fibrosis. *Life (Basel)*. 2021; 11 (2): 94. DOI: 10.3390/life11020094.
4. Perrem L., Ratjen, F. Anti-inflammatories and mucociliary clearance therapies in the age of CFTR Modulators. *Pediatr. Pulmonol.* 2019; 54 (Suppl. 3): 46–55. DOI: 10.1002/ppul.24364.
5. Pillarisetti N., Williamson E., Linnane B. et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (1): 75–81. DOI: 10.1164/rccm.201011-1892OC.
6. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Kondratyeva E.I. et al. [Lower respiratory infection in patients with cystic fibrosis in Russian Federation according to the National Register, 2014]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (4): 421–435. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-421-435 (in Russian).
7. Blanchard A.C., Waters V.J. Microbiology of cystic fibrosis airway disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 40 (6): 727–736. DOI: 10.1055/s-0039-1698464.
8. Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Kashirskaya N.Yu. et al. [Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 171–181. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181 (in Russian).
9. ECFS Patient Registry. 2022 Annual Data Report. Available at: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report\\_2022\\_ECF-SPR\\_20240603.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2022_ECF-SPR_20240603.pdf)
10. Cystic Fibrosis Foundation. 2023 Patient Registry Annual Data Report. Available at: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry>
11. Schaupp L., Addante A., Völler M. et al. Longitudinal effects of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor on sputum viscoelastic properties, airway infection and inflammation in patients with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2023; 62 (2): 2202153. DOI: 10.1183/13993003.02153-2022.
12. Krasovskiy S.A., Kagazev R.U., Zonenko O.G. [Effectiveness of lumacaftor/ivacaftor in 1-year therapy of cystic fibrosis in adult patients]. *Meditsinskiy sovet*. 2023; (4): 102–108. DOI: 10.21518/ms2023-069 (in Russian).
13. Heijerman H.G.M., McKone E.F., Downey D.G. et al. Efficacy and safety of the elxacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
14. De Boeck K., Munck A., Walker S. et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating

- mutation. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (6): 674–680. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.09.005.
15. Middleton P.G., Mall M.A., Drevinek 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.
  16. O’Shea K.M., O’Carroll O.M., Carroll C. et al. Efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (2): 2003079. DOI: 10.1183/13993003.03079-2020.
  17. Turcios N.L. Cystic fibrosis lung disease: an overview. *Respir. Care.* 2020; 65 (2): 233–251. DOI: 10.4187/respcare.06697.
  18. Saluzzo F., Riberi L., Messori B. et al. CFTR modulator therapies: potential impact on airway infections in cystic fibrosis. *Cells.* 2022; 11 (7): 1243. DOI: 10.3390/cells11071243.
  19. Krasovskiy S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Yu. et al. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2021]. Moscow: Medpraktika-M; 2023. Available at: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr\\_systicfibrosis\\_brochure\\_19\\_10.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf) (in Russian).
  20. Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu. et al. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2022]. Moscow: Medpraktika-M; 2024. Available at: [http://mukoviscidoz.org/doc/registr/\\_Registre\\_2022.pdf](http://mukoviscidoz.org/doc/registr/_Registre_2022.pdf) (in Russian).
  21. Petersen M.C., Begnel L., Wallendorf M., Litvin M. Effect of Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21 (2): 265–271. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.11.012.
  22. Graeber S.Y., Boutin S., Wielpütz M.O. et al. Effects of Lumacaftor–Ivacaftor on lung clearance index, magnetic resonance imaging, and airway microbiome in Phe508del homozygous patients with cystic fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18 (6): 971–980. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202008-1054OC.
  23. Coutinho H.D.M., Falcão-Silva V.S., Gonçalves G.F. Pulmonary bacterial pathogens in cystic fibrosis patients and antibiotic therapy: a tool for the health workers. *Int. Arch. Med.* 2008; 1: 24. DOI: 10.1186/1755-7682-1-24.
  24. Harvey C., Weldon S., Elborn S. et al. The effect of CFTR modulators on airway infection in cystic fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (7): 3513. DOI: 10.3390/ijms23073513.
  25. Rogers G.B., Taylor S.L., Hoffman L.R., Burr L.D. The impact of CFTR modulator therapies on CF airway microbiology. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 19 (3): 359–364. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.07.008.
  26. Millar B.C., McCaughan J., Rendall J.C. et al. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients with c.1652G>A (G551D)–CFTR treated with Ivacaftor—Changes in microbiological parameters. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2018; 43 (1): 92–100. DOI: 10.1111/jcpt.12616.
  27. Bierlaagh M.C., Muilwijk D., Beekman J.M., van der Ent C.K. A new era for people with cystic fibrosis. *Eur. J. Pediatr.* 2021; 180 (9): 2731–2739. DOI: 10.1007/s00431-021-04168-y.
  28. Angrill J., Agusti C., de Celis R. et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax.* 2002; 57 (1): 15–19. DOI: 10.1136/thorax.57.1.15

Received: January 27, 2025

Accepted for publication: February 28, 2025

#### Информация об авторах / Authors Information

**Амелина Елена Львовна** — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 205-03-91; e-mail: [eamelina@mail.ru](mailto:eamelina@mail.ru) (SPIN-код: 6341-4662; Author ID: 7003985681; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

**Elena L. Amelina**, Candidate of Medicine, Head of the Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (926) 205-03-91; e-mail: [eamelina@mail.ru](mailto:eamelina@mail.ru) (SPIN: 6341-4662; Author ID: 7003985681; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

**Кагазезhev Резван Уматиевич** — аспирант лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (965) 496-28-82; e-mail: [kagazezhevru.64@gmail.com](mailto:kagazezhevru.64@gmail.com) (SPIN-код: 1438-9376; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2500-663X>)

**Rezvan U. Kagazezhev**, Postgraduate Student, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (965) 496-28-82; e-mail: [kagazezhevru.64@gmail.com](mailto:kagazezhevru.64@gmail.com) (SPIN-code: 1438-9376; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2500-663X>)

**Красовский Станислав Александрович** — к. м. н., старший научный сотрудник, исполняющий обязанности заведующего лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: [sa\\_krasovsky@mail.ru](mailto:sa_krasovsky@mail.ru) (SPIN-код: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

**Stanislav A. Krasovskiy**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Acting Head of the Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Leading Researcher of Scientific and Clinical Department, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: [sa\\_krasovsky@mail.ru](mailto:sa_krasovsky@mail.ru) (SPIN-code: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

**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» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: [elenafpk@mail.ru](mailto:elenafpk@mail.ru) (SPIN-код: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783–2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

**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](mailto:elenafpk@mail.ru) (SPIN-код: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783–2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

**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; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: [voronkova111@yandex.ru](mailto: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; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: [voronkova111@yandex.ru](mailto: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>)

**Каширская Наталия Юрьевна** — д. м. н., профессор, главный 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; профессор кафедры педиатрии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: [kashirskayanj@mail.ru](mailto:kashirskayanj@mail.ru) (SPIN-код: 3628-2500; Scopus ID: 6507308033; WoS Researcher ID: C-6404-2012; РИНЦ ID: 93625; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

**Nataliya Yu. Kashirskaya**, Doctor of Medicine, Professor, Chief 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; Professor, Department of

Pediatrics, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region "Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)"; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (SPIN-code: 3628-2500; Scopus ID: 6507308033; WoS Researcher ID: C-6404-2012; РИНЦ ID: 93625; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

**Корнеев Александр Александрович** — аналитик лаборатории иммунной инженерии Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет

имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (916) 216-69-08; e-mail: [korneev.alex.a@gmail.com](mailto:korneev.alex.a@gmail.com) (SPIN-код: 5840-0335; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9522-1142>)

**Alexander A. Korneev**, Analyst, Laboratory of Immune Engineering, Institute of Regenerative Medicine, Scientific and Technological Park of Biomedicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (916) 216-69-08; e-mail: [korneev.alex.a@gmail.com](mailto:korneev.alex.a@gmail.com) (SPIN-code: 5840-0335; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9522-1142>)

#### Участие авторов

**Амелина Е.Л.** — идея статьи, существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, формализация задачи, существенный вклад в написание статьи, анализ данных и интерпретацию результатов, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи

**Кагазежев Р.У.** — существенный вклад в получение, анализ данных материала, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

**Красовский С.А.** — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение существенных правок, одобрение финальной версии рукописи

**Кондратьева Е.И.** — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи

**Воронкова А.Ю.** — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, сбор материала, работа с базами данных, коррекция текста, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи

**Каширская Н.Ю.** — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, сбор материала, работа с базами данных, коррекция текста, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи

**Корнеев А.А.** — существенный вклад в анализ данных или интерпретацию результатов, работа с базами данных, коррекция текста, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи

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

**Amelina E.L.** — idea of the article, significant contribution to the concept and design of the study, formalization of the task, substantial contribution to writing the article, data analysis and interpretation of results, revision, approval of the final version of the manuscript

**Kagazezhev R.U.** — significant contribution to obtaining and analyzing data, essential revisions to the manuscript to enhance the scientific value of the article, approval of the final version of the manuscript

**Krasovskiy S.A.** — significant contribution to obtaining, analyzing data, or interpreting results, substantial revisions, approval of the final version of the manuscript

**Kondratyeva E.I.** — significant contribution to obtaining, analyzing data, or interpreting results, essential (important) revisions to the manuscript to enhance the scientific value of the article

**Voronkova A.Yu.** — significant contribution to obtaining, analyzing data, or interpreting results, data collection, working with databases, text correction, revisions, approval of the final version of the manuscript

**Kashirskaya N.Yu.** — significant contribution to obtaining, analyzing data, or interpreting results, data collection, working with databases, text correction, revisions, approval of the final version of the manuscript

**Korneev A.A.** — significant contribution to data analysis or interpretation of results, working with databases, text correction, revisions, approval of the final version of the manuscript

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.