

Трудности проведения таргетной терапии муковисцидоза у пациентки с комплексным аллелем [L467F;F508del]: от неэффективности модуляторов первой линии терапии к успешному применению комбинации ванзакафтор + тезакафтор + дейтивакафтор

А.В.Нистарова , С.И.Петрова, Ю.В.Пешехонова, А.А.Кузнецова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Резюме

Муковисцидоз (МВ) — наиболее частое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *CFTR*. При внедрении CFTR-модуляторов кардинально изменились прогноз и качество жизни пациентов. Однако наличие комплексных аллелей может оказывать существенное влияние на эффективность таргетной терапии, при которой требуется персонализированный подход к выбору лекарственной стратегии. **Целью** данной работы являлось демонстрация клинического наблюдения за пациенткой 16 лет с МВ, генотип [L467F; F508del]/CFTR^{dele2,3}. Продемонстрированы сложности подбора терапии CFTR-модуляторами при наличии комплексного аллеля и возможность успешной коррекции лечения с использованием таргетных препаратов новых поколений на основе теста на кишечных органоидах (форсколин-стимулированное набухание). **Заключение.** Продемонстрировано, что у лиц с МВ с комплексным аллелем терапия комбинацией препаратов элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор (ЭТИ) может давать лишь частичный клинический ответ. Однако несмотря на улучшение нутритивного статуса и снижение частоты бронхолегочных обострений, отмечено сохранение высокой концентрации хлоридов пота (119–121 ммоль / л) и отсутствие положительной динамики функциональных показателей внешнего дыхания. При попытке перехода на генерический препарат ЭТИ развилась нежелательная реакция, с учетом выявленного комплексного аллеля таргетная терапия была отменена. В дальнейшем на основании положительного результата функционального теста на кишечных органоидах, показавшего чувствительность к новой комбинации препаратов ванзакафтор + тезакафтор + ивакафтор, терапия иницирована вновь, при этом достигнут выраженный положительный эффект.

Ключевые слова: муковисцидоз, комплексный аллель [L467F; F508del], ванзакафтор + тезакафтор + дейтивакафтор.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации. **Этическая экспертиза.** От законного представителя пациента получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании и использование в научных целях клинических и физиологических данных в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, пересмотр 2013), Всеобщей декларации по биоэтике и правам человека (ЮНЕСКО, 2005).

© Нистарова А.В. и соавт., 2026

Для цитирования: Нистарова А.В., Петрова С.И., Пешехонова Ю.В., Кузнецова А.А. Трудности проведения таргетной терапии муковисцидоза у пациентки с комплексным аллелем [L467F;F508del]: от неэффективности модуляторов первой линии терапии к успешному применению комбинации ванзакафтор + тезакафтор + дейтивакафтор. *Пульмонология*. 2026; 36 (5): 865–870. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-5-865-870

Challenges in targeted therapy for cystic fibrosis in a patient with the complex allele [L467F; F508del]: from failure of first-line modulator therapy to successful use of vanzacaftor+tezacaftor+deutivacaftor combination

Anastasia V. Nistarova , Svetlana I. Petrova, Yulia V. Peshekhonova, Alla A. Kuznetsova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Litovskaya 2, Saint-Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is the most common inherited autosomal recessive disorder, caused by mutations in the *CFTR* gene. The introduction of CFTR modulators has fundamentally changed the prognosis and quality of life of patients. However, the presence of complex alleles may significantly affect the efficacy of targeted therapy, necessitating a personalized approach to the selection of pharmacological strategies. **The aim.** To present a clinical observation of a 16-year-old female patient with cystic fibrosis carrying the genotype [L467F;F508del]/CFTR^{dele2,3}, which illustrates the challenges of selecting CFTR modulator therapy in the presence of a complex allele, and the possibility of successful treatment adjustment using next generation targeted agents based on an intestinal organoid test (forskolin-induced swelling). **Conclusion.** This clinical case demonstrated that

therapy with elxacaftor+tezacaftor+ivacaftor may provide only a partial clinical response in a patient with a complex CF allele. Despite the improvement in nutritional status and the frequency of bronchopulmonary exacerbations, high sweat chloride concentrations (119 – 121 mmol/L) persisted and there was no improvement in pulmonary function tests. An adverse reaction developed upon the attempt to switch to a generic formulation of elxacaftor+tezacaftor+ivacaftor. Given the identified complex allele, targeted therapy was discontinued. Subsequently, the positive result of the intestinal organoid functional assay demonstrated sensitivity to the novel triple combination vanzacaftor+tezacaftor+ivacaftor and prompted therapy re initiation that led to a significant clinical improvement.

Key words: cystic fibrosis, complex allele [L467F;F508del], vanzacaftor+tezacaftor+deutivacaftor.

Conflict of interest. No conflict of interest is declared by the authors.

Funding. The authors declare that they did not receive any external funding for the study and preparation of the publication.

Ethical review. Voluntary informed consent was obtained from the patient's legal representative to participate in the study and use their clinical and physiological data for scientific purposes in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (1964, revised 2013), the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO, 2005).

© Nistarova A.V. et al., 2026

For citation: Nistarova A.V., Petrova S.I., Peshekhonova Yu.V., Kuznetsova A.A. Challenges in targeted therapy for cystic fibrosis in a patient with the complex allele [L467F; F508del]: from inefficacy of first-line modulator therapy to successful use of vanzacaftor+tezacaftor+deutivacaftor combination. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (5): 865–870 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-5-865-870

Муковисцидоз (МВ) — распространенное наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желез и жизненно важных органов и систем. Ген *CFTR* (МВТР — трансмембранный регулятор проводимости при МВ) контролирует структуру и функцию одноименного белка [1, 2]. Патогенетической (таргетной) терапией, воздействующей на дефектный белок *CFTR*, служат *CFTR*-модуляторы — препараты, восстанавливающие структуру и / или функцию хлорного канала [1–3].

В настоящее время в мировой клинической практике используются 5 комбинаций *CFTR*-модуляторов для таргетной терапии МВ, из них 2 зарегистрированы в Российской Федерации — элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор (ЭТИ) и лумакафтор + ивакафтор [4]. Максимальная эффективность данных препаратов доказана у пациентов с мутацией F508del. Однако существует значительная когорта больных, у которых ответ на терапию остается неполным или отсутствует [5–7]. Особую проблему представляют комплексные аллели — варианты гена *CFTR*, включающие ≥ 2 изменений в цис-положении [6–8]. Частота комплексных аллелей в Российской Федерации составляет 8–10 %. Наиболее распространенной является аллель [L467F;F508del], выявляемая у 8 % российских пациентов, гомозиготных по F508del [9, 10].

По результатам исследования показано, что наличие комплексного аллеля [L467F; F508del] может вызывать сниженную чувствительность или резистентность к стандартным *CFTR*-модуляторам [8, 11, 12]. В этих случаях для персонализированного подбора терапии перспективным направлением является использование функциональных тестов (форсколиновый тест на кишечных органоидах, определение разности кишечных потенциалов) [13].

В декабре 2024 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (*Food and Drug Administration* — FDA) одобрен новый таргетный препарат ванзакафтор + тезакафтор + деутивакафтор (ВТД) для пациентов в возрасте ≥ 6 лет с 1 вариантом F508del в генотипе или пациентов, имеющих 1 из вариантов, чувствительных к комбинации ванзакафтор + тезакафтор + ивакафтор (ВТИ) (вклю-

чая дополнительно 94 варианта) или 1 из 31 патогенных вариантов, чувствительных только к ВТД [14–16].

Целью настоящей работы являлась демонстрация клинического наблюдения за пациенткой с комплексным аллелем [L467F; F508del]/*CFTR*dele2,3, у которой терапия первой линии ЭТИ оказалась недостаточно эффективной, а при назначении новой тройной комбинации ВТД на основании функционального тестирования кишечных органоидов достигнуто значительное клиническое улучшение.

Клиническое наблюдение

Пациентка К. 16 лет, диагноз МВ, смешанная форма, генотип [L467F;F508del]/*CFTR*dele2,3. Хронический бронхит, вне обострения. Хронический гиперпластический левосторонний гайморит, вне обострения. Хроническая синегнойная инфекция (первый высеv — в 2019 г.). Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени.

Анамнез жизни. Девочка родилась от первой нормально протекавшей беременности. Во время беременности при скрининге выявлены изменения консистенции мекония.

Через 2 нед. после выписки из родильного дома по результатам неонатального скрининга выявлено повышение иммунореактивного трипсина (101,38 нг / мл; референсное значение — < 70 нг / мл). Диагноз МВ подтвержден по результатам потового теста: концентрация хлоридов пота, выявленная с помощью аппарата «Нанодакт» (*ELITechGroup Inc.*, США), составила 126 ммоль / л (референсное значение — < 40 ммоль / л). Подтверждена тяжелая панкреатическая недостаточность — уровень эластазы-1 в кале составил < 100 мкг / г (норма — > 200 мкг / г).

С первых недель жизни отмечались клинические проявления заболевания: обильное срыгивание, рвота, зловонный жирный стул, низкая прибавка массы тела. Психомоторное развитие соответствовало возрасту.

С 1 мес. жизни пациентке назначена базисная терапия МВ согласно клиническим рекомендациям Российской Федерации [17]. С 2 мес. отмечались рецидивирующие обструктивные бронхиты на фоне острых респираторных инфекций. В 3 мес. — внебольничная двусторонняя пневмония тяжелой степени, а также клинико-лабораторные проявления синдрома псевдо-Барттера (гипохлоремический алкалоз, гипонатриемия, гипокалиемия, синдром рвоты и срыгиваний). К 1 году жизни пациентка перенесла 6 госпитализаций по поводу рецидивирующего синдрома псевдо-Барттера.

В возрасте 4 лет впервые отмечен высеv *Pseudomonas aeruginosa* из мокроты, однократно — высеv грибов рода *Aspergillus*. С 5 лет получает ингаляционную антибактериальную терапию тобрамицином (6 курсов в год), обострения хронического бронхита — 3 раза в год. По данным мульти-спиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки — картина неравномерной пневматизации легочной паренхимы, очаги уплотнения легочной ткани. Неравномерное расширение просвета бронхов, преимущественно нижних долей обоих легких, без признаков формирования бронхоэктазов. По данным МСКТ околоносовых пазух — признаки полипозного риносинусита. У ребенка сохранялись низкие показатели прибавки массы тела, уровень эластазы-1 — < 15 мкг / г (норма — > 200 мкг / г).

В 8 лет проведен генетический анализ в лаборатории цитогенетики медико-генетической диагностики федерального центра, обнаружен патогенный генетический вариант F508del (II класс) / CFTRdel2,3 (I класс). Пациентке рекомендована таргетная терапия препаратом ЭТИ согласно инструкции с 12 лет. Старт таргетной терапии — в 12 лет, потовый тест перед терапией — 119 ммоль / л.

На фоне приема таргетного препарата в течение 2 лет пациентка стала реже болеть острыми респираторными инфекциями, не было обострения хронического бронхита, отмечена прибавка массы тела. Однако показатели потовой пробы сохранялись исходно высокими (до старта ЭТИ потовая проба — 119 ммоль / л, на фоне приема ЭТИ — 121 ммоль / л), показатели спирографии (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)) не улучшались (до старта ЭТИ показатели ОФВ₁ — 73 %, ФЖЕЛ — 66 %, на фоне приема — 70 и 65 % соответственно). Проведено повторное углубленное генетическое исследование, выявлен комплексный аллель L467F в гетерозиготном состоянии, находящийся в цис-положении с мутацией F508del ([L467F;F508del]/CFTRdele2,3).

Пациентка обеспечивалась оригинальным препаратом ЭТИ, в дальнейшем планировался перевод на генерический препарат ЭТИ. На фоне инициации терапии генерическим таргетным препаратом через несколько часов развилась патологическая реакция в виде головной боли, головокружения, болей в животе, бледность, повышение температуры тела до 38,0 °C, что согласуется с нежелательными реакциями в соответствии с официальной инструкцией к применению данного препарата. Препарат был отменен, оформлены нежелательные лекарственные реакции. От повторного приема генерического препарата с титрованием дозировки законный представитель пациентки отказался.

При повторном консилиуме с учетом углубленного генетического исследования, пациентке рекомендовано отменить таргетную терапию препаратом ЭТИ. Ввиду наличия у пациентки комплексного аллеля [L467F;F508del] в сочетании с мутацией I класса (CFTRdele2,3) таргетная терапия препаратами на основе элексафтора не может быть эффективной [4]. На фоне отмены таргетного препарата у пациентки отмечены ухудшение состояния, снижение толерантности к физической нагрузке, нарастание продуктивного кашля, потеря массы тела, снижение показателей спирографии (ОФВ₁ — до 42 % и ФЖЕЛ — 36 %).

Пациентке проведен тест на кишечных органоидах (форсколин-стимулированное набухание), по результатам которого выявлен нерабочий CFTR канал, при совместном действии ЭТИ и форсколина наблюдалось слабое изменение объема кишечных органоидов по сравнению с влиянием только форсколина, а при совместном действии ВТИ усиливалась проводимость канала при воздействии форсколина. Учитывая положительный результат теста на кишечных органоидах, а также принадлежность ивакафтора и дейтивакафтора к одному классу препаратов, был рекомендован новый таргетный препарат ВТД в режиме 1 раз в день утром согласно инструкции.

Через 3 мес. приема препарата ВТД девочка проходила плановое обследование в клинике федерального центра. На фоне таргетной терапии препаратом ВТД в течение 3 мес. у пациентки отмечено значительное улучшение самочувствия, повышение толерантности к физическим нагрузкам, отсутствие кашля.

Основные критерии оценки эффективности таргетной терапии представлены в таблице.

Показатели концентрации аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина на фоне терапии ВТД были в пределах референсных значений.

По результатам МСКТ органов грудной клетки и околоносовых пазух носа выявлена неравномерная пневматизация легочной паренхимы, компьютерно-томографическая картина гиперпластического синусита, без отрицательной динамики (рис. 1, 2).

Обсуждение

По данным клинического наблюдения продемонстрированы несколько важных аспектов современной терапии МВ:

- необходимость углубленного генотипирования у всех пациентов перед назначением таргетной терапии. Первичное выявление мутации F508del

Таблица
Критерии эффективности таргетной терапии препаратом ванзакафтор + тезакафтор + дейтивакафтор

Table
Efficacy criteria for targeted therapy with the vanzacaftor+tezacaftor+deutivacaftor

Показатель	До старта терапии	Через 3 мес. от старта терапии ВТД	Динамика
Масса тела, кг	46,5	51	+4,5
Рост, см	164	167	+3
Потовая проба, ммоль / л	121	84	–30,5 % от последней концентрации
ФВД (ОФВ ₁), %	42	86	Нормальный показатель ОФВ ₁
ФЖЕЛ, %	36	74	Прирост показателя ФЖЕЛ
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	90	118	–

Примечание: ВТД — ванзакафтор + тезакафтор + дейтивакафтор; ФВД — функция внешнего дыхания; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.



Рис. 1. Компьютерно-томографическая картина неравномерной пневматизации легочной паренхимы. Единичные очаги уплотнения легочной ткани. Минимальное неравномерное расширение просвета бронхов, преимущественно нижних долей обоих легких

Figure 1. Computed tomography findings: Uneven pneumatization of the pulmonary parenchyma. Single foci of pulmonary consolidation. Mild and irregular dilatation of the bronchial lumen, predominantly in the lower lobes of both lungs



Рис. 2. Компьютерная томография околоносовых пазух носа. Левая половина лобной пазухи, левые клетки решетчатого лабиринта totally выполнены утолщенной слизистой оболочкой плотностью 40 HU. Левая гайморова пазуха субтотально выполнена утолщенной слизистой. Правая гайморова пазуха, правые клетки решетчатого лабиринта и основная пазуха — с наличием пристеночного неравномерного утолщения слизистой

Figure 2. Computed tomography of the paranasal sinuses: Complete opacification of the left frontal sinus and left ethmoidal air cells with thickened mucosa (density of 40 HU). Subtotal opacification of the left maxillary sinus. The right maxillary sinus, right ethmoidal air cells, and sphenoid sinus demonstrate irregular mural thickening of the mucosa

не исключает наличия комплексного аллеля [L467F; F508del], который может оказывать существенное влияние на ответ при терапии CFTR-модуляторами [8, 9, 11];

- показана ограниченная эффективность первой линии тройной терапии ЭТИ у пациентов с комплексным аллелем в сочетании с мутацией I класса.

Несмотря на улучшение нутритивного статуса, ключевые критерии остались без положительной динамики: потовая проба сохранялась на исходно высоком уровне, а показатели ОФВ_1 и ФЖЕЛ не повышались. Это согласуется с опубликованными ранее результатами, свидетельствующими о том, что при генотипе [L467F; F508del]/I класс терапия ЭТИ неэффективна [6, 18, 19];

- подчеркнута необходимость проведения функциональных тестов (форсколиновый тест на кишечных органоидах) в персонализированном подборе терапии у пациентов с МВ [20].

В данном случае именно положительный ответ теста на кишечных органоидах на комбинацию ВТИ позволил обоснованно рекомендовать новый таргетный препарат. Таким образом показана высокая эффективность препарата ВТД даже у пациентов, не отвечающих на терапию CFTR-модуляторами первой линии.

Заключение

Трехкомпонентная терапия на основе элексакафтора является предпочтением для большинства пациентов с мутацией F508del, но при наличии комплексных аллелей требуется персонализированный подход.

Тройная терапия ВТД представляет собой следующее поколение CFTR-модуляторов, эффективное у пациентов с комплексными аллелями, резистентных к терапии первой линии.

Таким образом, по данным представленного клинического наблюдения продемонстрирован положительный эффект нового препарата у пациентки с генотипом [L467F; F508del]/CFTRdele2,3, что открывает новые перспективы для лечения больных данной категории.

Литература

- Dickinson K.M., Collaco J.M. Cystic fibrosis. *Pediatr. Rev.* 2021; 42 (2): 55–67. DOI: 10.1542/pir.2019-0212.
- Savant A.P. Cystic fibrosis year in review 2024. *Pediatr. Pulmonol.* 2025; 60 (8): e71222. DOI: 10.1002/ppul.71222.
- Ong T., Ramsey B.W. Cystic fibrosis: a review. *JAMA.* 2023; 329 (21): 1859–1871. DOI: 10.1001/jama.2023.8120.
- Союз педиатров России. Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза): Методические рекомендации. 2023. Доступно на: https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/Targetnaya_terapiya_MB_memoedkom_2023_compressed.pdf?
- Pallenberg S.T., Zamarrón de Lucas E., Párnitzky A. et al. Cystic fibrosis year in review 2025. *J. Cyst. Fibros.* 2026; 25 (2): 198–203. DOI: 10.1016/j.jcf.2026.02.010.
- Kondratyeva E., Bulatenko N., Melyanovskaya Y. et al. Personalized selection of a CFTR modulator for a patient with a complex allele [L467F; F508del]. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2022; 44 (10): 5126–5138. DOI: 10.3390/cimb44100349.
- Kondratyeva E., Efremova A., Melyanovskaya Y. et al. L467F; F508del complex allele in a heterozygous state with CFTRdele2,3: what to expect from CFTR modulators? *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26 (23): 11742. DOI: 10.3390/ijms262311742.
- Chevalier B., Hinzpeter A. The influence of CFTR complex alleles on precision therapy of cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (Suppl. 1): S15–18. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.12.008.
- Кондратьева Е.И., Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л. и др. Влияние комплексного аллеля [L467F; F508del] на эффективность таргетной терапии при муковисцидозе, поиск новых возможностей. Клиническое наблюдение. *Медицинский вест-*

- ник Северного Кавказа. 2025; 20 (4): 375–379. DOI: 10.14300/mnnc.2025.20081.
10. Красовский С.А., Старинова М.А., Воронкова А.Ю. и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. СПб: Благотворительный фонд «Острова»; 2023. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf?ysclid=mu2h19nkb519845506
 11. Baatallah N., Bitam S., Martin N. et al. Cis variants identified in F508del complex alleles modulate CFTR channel rescue by small molecules. *Hum. Mutat.* 2018; 39 (4): 506–514. DOI: 10.1002/humu.23389.
 12. Краснова М.Г., Мокроусова Д.О., Ефремова А.С. и др. Изучение функциональной активности канала CFTR у пациента с генотипом [L467F;F508del]/W1310X. *Пульмонология.* 2024; 34 (2): 264–270. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-264-270.
 13. Ramalho A.S., Fürstová E., Vonk A.M. et al. Correction of CFTR function in intestinal organoids to guide treatment of cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (1): 190242. DOI: 10.1183/13993003.02426-2019.
 14. Hoppe J.E., Kasi A.S., Pittman J.E. et al. Vanzacaftor–tezacaftor–deutivacaftor for children aged 6–11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2025; 13 (3): 244–255. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00407-7.
 15. Каширская Н.Ю., Амелина Е.Л., Зинченко Р.А. Новый трехкомпонентный CFTR-модулятор ванзакафтор / тезакафтор / дейтивакафтор (Алифтрек®): место в лечении муковисцидоза. *Пульмонология.* 2025; 35 (6): 875–882. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-875-882.
 16. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Куцев С.И. Новые возможности таргетной терапии муковисцидоза. *Пульмонология.* 2025; 35 (2): 167–176. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-167-176.
 17. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2025. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_3
 18. Kondratyeva E., Efremova A., Melyanovskaya Y. et al. Evaluation of the complex p.[Leu467Phe;Phe508del] CFTR allele in the intestinal organoids model: implications for therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23 (18): 10377. DOI: 10.3390/ijms231810377.
 19. Efremova A., Melyanovskaya Y., Krasnova M. et al. Estimation of chloride channel residual function and assessment of targeted drugs efficiency in the presence of a complex allele [L467F;F508del] in the CFTR gene. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (19): 10424. DOI: 10.3390/ijms251910424.
 20. Амелина Е.Л., Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л. и др. Использование функциональных тестов для оценки остаточной активности канала CFTR и индивидуального подбора эффективных CFTR-модуляторов для лечения пациентов с муковисцидозом с «мягким» и «тяжелым» генетическими вариантами. *Пульмонология.* 2021; 31 (2): 167–177. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-167-177.
 21. Kondratyeva E., Bulatenko N., Melyanovskaya Y. et al. Personalized selection of a CFTR modulator for a patient with a complex allele [L467F; F508del]. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2022; 44 (10): 5126–5138. DOI: 10.3390/cimb44100349.
 22. Kondratyeva E., Efremova A., Melyanovskaya Y. et al. L467F; F508del complex allele in a heterozygous state with CFTRdele2,3: what to expect from CFTR modulators? *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26 (23): 11742. DOI: 10.3390/ijms262311742.
 23. Chevalier B., Hinzpeter A. The influence of CFTR complex alleles on precision therapy of cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (Suppl. 1): S15–18. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.12.008.
 24. Kondratyeva E. I., Efremova A. S., Melyanovskaya Yu. L. et al. [Impact of the [L467F;F508del] complex allele on the response to targeted therapy in cystic fibrosis. Exploring new possibilities. Clinical observation]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2025; 20 (4): 375–379. DOI: 10.14300/mnnc.2025.20081 (in Russian).
 25. Krasovskiy S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Yu. et al., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2021]. St. Petersburg: Blagotvoritel'nyy fond "Ostrova"; 2023. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf?ysclid=mu2h19nkb519845506 (in Russian).
 26. Baatallah N., Bitam S., Martin N. et al. Cis variants identified in F508del complex alleles modulate CFTR channel rescue by small molecules. *Hum. Mutat.* 2018; 39 (4): 506–514. DOI: 10.1002/humu.23389.
 27. Krasnova M.G., Mokrousova D.O., Efremova A.S. et al. [Functional activity of the CFTR channel in a patient with the [L467F;F508del]/W1310X genotype]. *Pul'monologiya.* 2024; 34 (2): 264–270. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-264-270 (in Russian).
 28. Ramalho A.S., Fürstová E., Vonk A.M. et al. Correction of CFTR function in intestinal organoids to guide treatment of cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (1): 190242. DOI: 10.1183/13993003.02426-2019.
 29. Hoppe J.E., Kasi A.S., Pittman J.E. et al. Vanzacaftor–tezacaftor–deutivacaftor for children aged 6–11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2025; 13 (3): 244–255. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00407-7.
 30. Kashirskaya N.Yu., Amelina E.L., Zinchenko R.A. [The new triple CFTR modulator vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor (AliftrekR) and its place in the treatment of cystic fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2025; 35 (6): 875–882. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-875-882 (in Russian).
 31. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kutsev S.I. [New possibilities for targeted therapy of cystic fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2025; 35 (2): 167–176. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-167-176 (in Russian).
 32. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis (mucoviscidosis)]. 2025. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_3 (in Russian).
 33. Kondratyeva E., Efremova A., Melyanovskaya Y. et al. Evaluation of the complex p.[Leu467Phe;Phe508del] CFTR allele in the intestinal organoids model: implications for therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23 (18): 10377. DOI: 10.3390/ijms231810377.
 34. Efremova A., Melyanovskaya Y., Krasnova M. et al. Estimation of chloride channel residual function and assessment of targeted drugs efficiency in the presence of a complex allele [L467F;F508del] in the CFTR gene. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (19): 10424. DOI: 10.3390/ijms251910424.
 35. Amelina E.L., Efremova A.S., Melyanovskaya Yu.L. et al. [Functional tests for assessment of residual CFTR channel activity and personalized selection of efficacious CFTR-modulators for cystic fibrosis patients with “mild” and “severe” genetic variants]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (2): 167–177 DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-167-177 (in Russian).

Поступила: 13.08.26
Принята к печати: 14.09.26

References

1. Dickinson K.M., Collaco J.M. Cystic fibrosis. *Pediatr. Rev.* 2021; 42 (2): 55–67. DOI: 10.1542/pir.2019-0212.
2. Savant A.P. Cystic fibrosis year in review 2024. *Pediatr. Pulmonol.* 2025; 60 (8): e71222. DOI: 10.1002/ppul.71222.
3. Ong T., Ramsey B.W. Cystic fibrosis: a review. *JAMA.* 2023; 329 (21): 1859–1871. DOI: 10.1001/jama.2023.8120.
4. Union of pediatricians of Russia. [Targeted therapy of cystic fibrosis (mucoviscidosis): Clinical guidelines]. 2023. Available at: https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/Targetnaya_teparapiya_MB_metodrekom_2023_compressed.pdf? (in Russian).
5. Pallenberg S.T., Zamarrón de Lucas E., Párnitzky A. et al. Cystic fibrosis year in review 2025. *J. Cyst. Fibros.* 2026; 25 (2): 198–203. DOI: 10.1016/j.jcf.2026.02.010.

Received: August 13, 2026
Accepted for publication: September 14, 2026

Информация об авторах / Authors Information

Нистарова Анастасия Витальевна — к. м. н., ассистент кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 416-52-72; e-mail: anastasiyaproopenko@bk.ru (SPIN-код: 8523-7709; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5182-921X>)

Anastasia V. Nistarova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 416-52-72; e-mail: anastasiyaproopenko@bk.ru (SPIN-code: 8523-7709; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5182-921X>)

Кузнецова Алла Александровна — д. м. н., профессор кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 416-52-72; e-mail: pediater-kuznetsova@yandex.ru (SPIN-код: 8867-2364; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0157-4175>)

Alla A. Kuznetsova, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 416-52-72; e-mail: pediater-kuznetsova@yandex.ru (SPIN-code: 8867-2364; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0157-4175>)

Петрова Светлана Ивановна — к. м. н., доцент кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 416-52-72; e-mail: DMSvetlana@yandex.ru (SPIN-код: 4318-1168; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4212-416X>)

Svetlana I. Petrova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 416-52-72; e-mail: DMSvetlana@yandex.ru (SPIN-code: 4318-1168; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4212-416X>)

Пешехонова Юлия Владимировна — к. м. н., заведующая педиатрическим отделением № 2 клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 416-52-72; e-mail: peshekhonova@mail.ru (SPIN-код: 1053-6440; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5942-261X>)

Yulia V. Peshekhonova, Candidate of Medicine, Head of Pediatric Department No.2 of the Clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 416-52-72; e-mail: peshekhonova@mail.ru (SPIN-code: 1053-6440; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5942-261X>)

Участие авторов

Нистарова А.В. — участие в разработке концепции и дизайна, сборе, анализе и интерпретации полученных данных, написание текста статьи

Кузнецова А.А. — подготовка статьи, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи

Петрова С.И. — доработка и редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи

Пешехонова Ю.В. — участие в сборе 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

Nistarova A.V. — participation in the development of the concept and design, data collection, analysis, and interpretation, and drafting the article

Kuznetsova A.A. — preparation of the article, editing, and approval of the final version

Petrova S.I. — revision and editing of the text, and responsibility for the integrity of all parts of the article

Peshekhonova Yu.V. — participation in data collection and editing of the text

All authors made significant contributions to the research, analysis, and the preparation of the article, read and approved the final version prior to publication, and bear responsibility for the integrity of all parts of the article.