

ISSN 0869-0189

П УЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

RUSSIAN PULMONOLOGY

Том 35, № 2, 2025



35 лет научно-клиническому отделу муковисцидоза

Новые возможности таргетной терапии муковисцидоза





Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» Минобрнауки России, заместитель директора по науке Центра муковисцидоза ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области»

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Номер, который Вы держите в руках, посвящен знаменательной дате – 35-летию научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» Минобрнауки России и современным проблемам муковисцидоза (МВ). На обложке журнала размещена фотография профессора С.В.Рачинского, который одним из первых выдвинул идею изучения МВ в нашей стране. В 1974 г. вышла в свет первая в СССР монография С.В.Рачинского, В.К.Таточенко, Н.И.Капанова «Муковисцидоз у детей». В 1995 г. опубликована монография Н.И.Капанова и С.В.Рачинского «Муковисцидоз», в которой обобщены результаты многолетних научных исследований и клинических наблюдений на достаточно обширной когорте детей с МВ.

В 1990 г. на базе Института медицинской генетики АМН СССР профессором Н.И.Капановым при содействии академика Е.К.Гинтера был сформирован научно-клинический отдел муковисцидоза. С тех пор в течение 35 лет специалистами отдела продолжается активное изучение проблем МВ; результаты исследований публикуются на страницах журнала «Пульмонология».

Целью передовой статьи *Е.И.Кондратьевой и соавт.* «Новые возможности таргетной терапии муковисцидоза» явились анализ результатов исследований по применению CFTR-модулятора элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор для обоснования применения модулятора нового поколения ванзакафтор / тезакафтор / дейтивакафтор, оценка его эффективности и демонстрация новых возможностей таргетной терапии. По данным ряда оригинальных статей сообщается об успехах и проблемах терапии CFTR-модуляторами, таких как нежелательные реакции. В настоящее время в стране реализованы все возможности диагностики и персонализированной терапии пациентов с МВ. Массовый старт таргетной терапии в России начался в 2021 г. благодаря работе фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в т. ч. редкими (орфанными), «Круг добра». Таргетная терапия помогает добиться удивительных результатов, в настоящее время CFTR-модуляторы получают более 70 % детей с МВ.

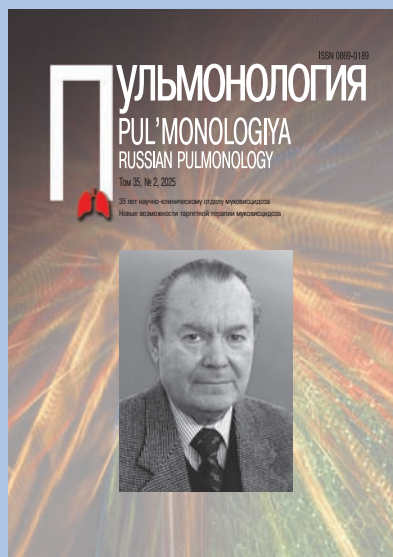
В 2007 г. качество медицинской помощи пациентам с МВ значительно повысилось благодаря введению неонатального скрининга (НС) на МВ. В 2025 г. пациентам с МВ, выявленным при помощи НС, исполняется 18 лет, они становятся взрослыми и переходят в терапевтическую сеть здравоохранения. В статье *И.Р.Фатхуллиной и соавт.* «Результаты внедрения неонатального скрининга на муковисцидоз (18-летнее наблюдение)» показано, что за прошедший период МВ из болезни детского возраста стал хроническим заболеванием, а продолжительность жизни пациентов с МВ стремительно увеличивается.

Резистентные к антибактериальным препаратам грамотрицательные микробные патогены способствуют прогрессированию заболевания и приводят к сокращению жизни больных МВ. Обзор *М.В.Афанасьевой и соавт.* «Особенности течения муковисцидоза у взрослых больных, инфицированных микроорганизмами *Burkholderia cepacia complex*» посвящен течению МВ у взрослых пациентов с хронической инфекцией, вызванной *Burkholderia cepacia complex* – самой «жесточкой» инфекцией при МВ.

Особый интерес представляют клинические наблюдения за пациентами с осложнениями МВ, получающими таргетную терапию. В статье *В.Б.Черных и соавт.* «От репродуктолога к пульмонологу, или долгий путь к диагнозу: клинические наблюдения» акцент ставится на междисциплинарном взаимодействии специалистов-репродуктологов и пульмонологов.

Коллектив авторов надеется, что данный выпуск будет полезен практикующим врачам при оказании помощи пациентам с МВ в их повседневной клинической практике.

Е.И.Кондратьева



Сергей Владимирович Рачинский
(1923–2010). Фотопортрет
Описание см. на 3-й странице обложки

Научно-практический журнал «Пульмонология»

Официальный печатный орган Российского
респираторного общества

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90
Основан в 1990 году. Выходит 6 раз в год
<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

Решением Президиума Высшей аттестационной
комиссии Министерства образования
и науки Российской Федерации журнал
«Пульмонология» внесен в перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертации
на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук
<http://vak.ed.gov.ru>

Журнал индексируется в системах: SCOPUS,
Российский индекс научного цитирования,
EBSCO, Embase Elsevier, Ulrich's International
Periodicals Directory, INIS Collection Search,
NLM Catalog, OCLC WorldCat, The British Library,
CrossRef, Google Scholar, NLM LokatorPlus и др.

Адрес редакции: 115054, Москва,
Озерковская наб., 50, стр. 1, офис 22,
редакция журнала «Пульмонология»
тел.: (925) 744-72-98
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.
Научный редактор – Авдеев С.Н.
Редактор – Чувшера Л.В.
Компьютерная верстка – Резниченко А.С.
Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 04.04.2025
Формат 60 × 90 1/8. Печать офсетная. Тираж 2 000 экз.
Цена свободная
ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»
Отпечатано в типографии ООО «Медиа-Гранд»
152900, Ярославская обл., г. Рыбинск,
ул. Орджоникидзе, 57
© Пульмонология, макет, 2025
Использование материалов журнала в коммерческих целях
возможно только по согласованию с редакцией

Содержание

Передовая статья

Кондратьева Е.И., Куцев С.И.

35 лет научно-клиническому отделу муковисцидоза Федерального
государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический
научный центр имени академика Н.П.Бочкова» 151

Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Куцев С.И.

Новые возможности таргетной терапии муковисцидоза 167

Оригинальные исследования

**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 177

**Амелина Е.Л., Казагезев 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 189

**Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К., Фатхуллина И.Р., Голубцова О.И., Енина Е.А.,
Каримова И.П., Ерзутова М.В., Орлов А.В., Рыбалкина М.Г., Сафонова Т.И.,
Сергиенко Д.Ф., Шуляк И.П., Кондратьева Е.И.**

Нежелательные реакции при длительном применении двух таргетных препаратов
у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Российской Федерации 202

Ильенкова Н.А., Чукунов В.В., Шиве С.А.

Опыт применения препарата элексафтор / тезафтор / ивафтор +
ивафтор у детей с муковисцидозом дошкольного возраста 213

**Фатхуллина И.Р., Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Воронкова А.Ю.,
Жекайте Е.К., Воронин С.В., Куцев С.И.**

Результаты внедрения неонатального скрининга на муковисцидоз (18-летнее
наблюдение) 221

**Мокроусова Д.О., Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Воронкова А.Ю.,
Красовский С.А., Краснова М.Г., Рассомахина Н.В., Бухарова Т.Б.,
Махнач О.В., Гольдштейн Д.В., Кондратьева Е.И.**

Комплексное исследование редкого патогенного варианта гена CFTR G1047S
у двух сибсов 230

Обзоры

Афанасьева М.В., Красовский С.А., Амелина Е.Л.

Особенности течения муковисцидоза у взрослых больных, инфицированных
микроорганизмами *Burkholderia cepacia complex* 241

Заметки из практики

Черняев А.Л., Красовский С.А., Бродская О.Н., Бутюгина И.Н., Самсонова М.В.

Вторичный амилоидоз при муковисцидозе: наблюдение из практики 254

Фатхуллина И.Р., Кондратьева Е.И.

Развитие токсического лекарственного гепатита у пациента с муковисцидозом —
медленным метаболизатором лекарственных препаратов 262

**Черных В.Б., Мельяновская Ю.Л., Киян Т.А., Брагина Е.Е., Соловова О.А.,
Кондратьева Е.И.**

От репродуктолога к пульмонологу, или долгий путь к диагнозу:
клинические наблюдения 269

Краткие сообщения

**Максимычева Т.Ю., Мельяновская Ю.Л., Тарасов М.В., Лошкова Е.В.,
Балинова Н.В., Щелыкалина С.П.**

Состав тела у детей с муковисцидозом и его ассоциации с полиморфными
вариантами генов энергетического обмена 276

**Овсянников Н.В., Билевич О.А., Бережной В.Г., Романовская Е.В.,
Минькович О.П., Барабанова Е.И., Каримов М.Н.**

Опыт применения препарата элексафтор / тезафтор / ивафтор +
ивафтор у взрослых пациентов с муковисцидозом в Омской области 282

Юбилей

Евгений Иванович Шмелев. К 80-летию со дня рождения. 290

Contents

Editorial

Kondratyeva E.I., Kutsev S.I.

35 years of the scientific and clinical department of cystic fibrosis of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics" 151

Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kutsev S.I.

New possibilities for targeted therapy of cystic fibrosis 167

Original studies

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 177

Amelina E.L., Kagazezhev 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 189

Voronkova A.Yu., Zhekaite E.K., Fatkhullina I.R., Golubtsova O.I., Enina E.A., Karimova I.P., Erzutova M.V., Orlov A.V., Rybalkina M.G., Safonova T.I., Sergienko D.F., Shulyak I.P., Kondratyeva E.I.

Adverse drug reactions during long-term use of two targeted drugs in pediatric patients with cystic fibrosis in the Russian Federation 202

Ilyenkova N.A., Chikunov V.V., Shive S.A.

Using elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor in preschool children with cystic fibrosis 213

Fatkhullina I.R., Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Voronkova A.Yu., Zhekaite E.K., Voronin S.V., Kutsev S.I.

Results of neonatal screening for cystic fibrosis (18-year follow-up) 221

Mokrousova D.O., Efremova A.S., Melyanovskaya Yu.L., Voronkova A.Yu., Krasovskiy S.A., Krasnova M.G., Rassomahina N.V., Bukharova T.B., Makhnach O.V., Goldshtein D.V., Kondratyeva E.I.

A comprehensive study of a rare pathogenic *CFTR* gene variant G1047S in two siblings 230

Reviews

Afanaseva M.V., Krasovskiy S.A., Amelina E.L.

The course of cystic fibrosis in adult patients with *Burkholderia cepacia complex* infection 241

Clinical cases

Cherniaev A.L., Krasovskiy S.A., Brodskaya O.N., Butyugina I.N., Samsonova M.V.

Secondary amyloidosis in cystic fibrosis: a case from clinical practice 254

Fatkhullina I.R., Kondratyeva E.I.

The development of toxic drug-induced hepatitis in a slow metabolizer with cystic fibrosis 262

Chernykh V.B., Melyanovskaya Yu.L., Kyian T.A., Bragina E.E., Solovova O.A., Kondratyeva E.I.

From a reproductive specialist to a pulmonologist, or a long path to diagnosis: clinical observations 269

Brief reports

Maksimychcheva T.Y., Melyanovskaya Yu.L., Tarasov M.V., Loshkova E.V., Balinova N.V., Shchelykalina S.P.

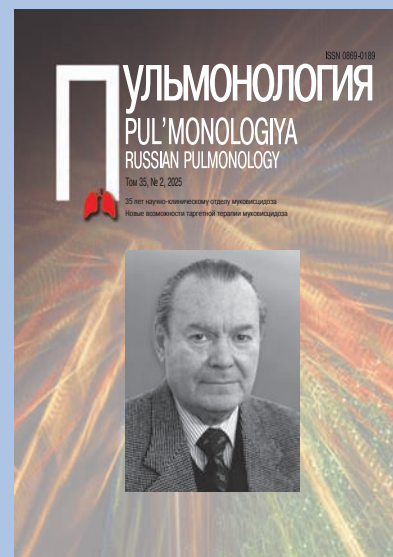
Body composition in children with cystic fibrosis and its association with polymorphic variants of energy metabolism genes 276

Ovsyannikov N.V., Bilevich O.A., Berezhnoy V.G., Romanovskaya E.V., Minkovich O.P., Barabanova E.I., Karimov M.N.

The experience with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor in adult patients with cystic fibrosis in the Omsk region 282

Anniversaries

Evgeniy I. Shmelev. To the 80th birthday 290



Sergey V. Rachinskiy (1923 – 2010).

Photo portrait

Description see 3rd cover page

Scientific and practical journal PUL'MONOLOGIYA

The official printed publication of the Russian Respiratory Society

Certificate No.75, received September 14, 1990
Established at 1990. Publishes 6 issues annually
<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

According to a resolution of the State Commission for Academic Degrees and Titles PUL'MONOLOGIYA was entered a list of Russian reviewed scientific journals intended to issuing principal scientific results of PhD and MD dissertations

<http://vak.ed.gov.ru>

PUL'MONOLOGIYA journal is included to the SCOPUS and to the Russian Science Citation Index; Ulrich's Periodicals Directory International database; EBSCO; Embase Elsevier; Ulrich's International Periodicals Directory; INIS Collection Search; NLM Catalog; OCLC WorldCat; The British Library; CrossRef; Google Scholar; NLM LokatorPlus, etc.

The Publications Office Address

Ozerkovskaya nab., 50, build. 1, office 22
Moscow, 115054, Russia
The PUL'MONOLOGIYA Editorial Office
tel.: (925) 744-72-98
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru/pulm>

Executive Editor – Tat'yana V. Parkhomenko

Science Editor – Sergey N. Avdeev

Editor – Lyudmila V. Chuchvera

Computer-aided makeup – Andrey S. Reznichenko

Art Editor – Petr P. Efremov

Passed for printing 04.04.2025

Format 60 × 90 1/8. Offset print. Circulation 2 000 copies

Price is free

LLC Scientific and practical journal "Pul'monologiya"

Printed at the printing house of "Media-Grand" LLC

ul. Ordzhonikidze 57, Rybinsk,

Yaroslavl region, 152900, Russia

© Pul'monologiya, layout, 2025

The journal materials can be used for commercial purposes only with approval of the editorial office

Редакционная коллегия

Главный редактор – Чучалин Александр Григорьевич,

д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, председатель правления Российского респираторного общества (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора – Авдеев Сергей Николаевич,

д. м. н., профессор, академик РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», профессор по научной и инновационной работе, зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА, главный внештатный пульмонолог Минздрава России (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора – Дидковский Николай Антонович,

д. м. н., профессор, зав. лабораторией клинической иммунологии Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины ФМБА, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Ответственный секретарь – Солдатов Дмитрий Германович,

к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова; генеральный директор ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология» (Москва, Россия)

Члены редакционной коллегии

Айсанов Заурбек Рамазанович, д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова (Москва, Россия)

Валипур Аршанг, доктор медицины, профессор, стипендиат Американского колледжа торакальных врачей, доцент кафедры респираторной медицины и медицины критических состояний, Институт ХОБЛ и респираторной эпидемиологии им. Людвига Больцмана (Вена, Австрия)

Васильева Ирина Анатольевна, д. м. н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, президент Российского общества фтизиатров, президент Ассоциации фтизиатров, главный внештатный фтизиатр Минздрава России (Москва, Россия)

Васильева Ольга Сергеевна, д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, профессор образовательного центра ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, главный научный сотрудник ФГБУ «НИИ медицины труда им. акад. Н.Ф.Измерова (Москва, Россия)

Визель Александр Андреевич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета, член Российского и Европейского респираторных обществ, Научного медицинского общества фтизиатров и Всемирной ассоциации по саркоидозу (WASOG), главный внештатный специалист-эксперт пульмонолог Минздрава Республики Татарстан, заслуженный врач Республики Татарстан (Казань, Республика Татарстан, Россия)

Геппе Наталья Анатольевна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Гущин Игорь Сергеевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, член Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, эксперт научно-технической сферы ФГБУ «НИИ – Республиканский исследовательский научно-консультативный центр экспертизы» Минобрнауки России (Москва, Россия)

Демко Ирина Владимировна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого, зав. легочно-аллергологическим центром Краевой клинической больницы (Красноярск, Россия)

Editorial board

Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor – Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for the profile "Pulmonology", Vice-Rector for Research and Innovation, Head of Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy,

Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical Immunology, Federal Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Associate Editor – Dmitriy G. Soldatov,

Candidate of Medicine, Assistant Professor, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; General Director of LLC PULMONOLOGIYA scientific journal (Moscow, Russia)

Editorial Members

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Arschang Valipour, Doctor of Medicine, FCCP, Associate Professor, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ludwig-Boltzmann-Institute for COPD and Respiratory Epidemiology (Vienna, Austria)

Irina A. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Director, National Medical Research Center for Phthysiology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia, President of the Russian Society of Phthysiology, President of the Association of Phthysiology, Chief Freelance Phthysiology, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Ol'ga S. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Professor, Educational Center, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution "Izmerov Research Institute of Occupational Health" (Moscow, Russia)

Aleksandr A. Vizel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthysiatrists, World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), Chief Expert Pulmonologist of Healthcare Ministry of Tatarstan Republic, Honored Physician of Tatarstan Republic (Kazan, Tatarstan Republic, Russia)

Natal'ya A. Geppe, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Igor S. Gushchin, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Allergology and Clinical Immunology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Vice President of the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Member of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Expert in the Scientific and Technical Field of the Scientific Research Institute – Federal Research Centre for Projects Evaluation and Consulting Services, Ministry of Education and Science of Russia (Moscow, Russia)

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No.2 of Internal Medicine and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenskii Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Center of Pulmonology and Allergology; Krasnoyarsk Territorial Clinical Hospital (Krasnoyarsk, Russia)

Зайцева Ольга Витальевна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И.Евдокимова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Игнатова Галина Львовна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск, Россия)

Илькович Михаил Михайлович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, Почетный доктор университета (Санкт-Петербург, Россия)

Козлов Роман Сергеевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки, ректор Смоленского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России, руководитель Сотрудничающего центра ВОЗ по укреплению потенциала в сфере надзора и исследований антимикробной резистентности (Смоленск, Россия)

Котляров Петр Михайлович, д. м. н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Российского научного центра рентгенорадиологии, член президиума Московского общества медицинских радиологов, Российской ассоциации радиологов, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Маглакелидзе Тамаз, д. м. н., профессор Тбилисского государственного университета имени И.Джавахишвили, заведующий департаментом пульмонологии центра неотложной кардиологии имени академика Г.Чапидзе, президент Грузинской респираторной ассоциации, главный пульмонолог Тбилиси, член группы по планированию и национальный координатор Всемирного Альянса по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями в Грузии (Тбилиси, Грузия)

Миравитлс Марк, доктор медицины, профессор, отделение пульмонологии, больница Университета Vall d'Hebron (Барселона), директор группы клинических рекомендаций Европейского респираторного общества (Барселона, Автономная область Каталония, Испания)

Невзорова Вера Афанасьевна, д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского государственного медицинского университета, главный внештатный терапевт-пульмонолог Дальневосточного федерального округа (Владивосток, Россия)

Овчаренко Светлана Ивановна, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, член правления Российского респираторного общества, член Европейского респираторного общества (Москва, Россия)

Поппер Гельмут, доктор медицины, профессор, Грацкий медицинский университет, отделение патологии (Грац, Австрия)

Синопальников Александр Игоревич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, вице-президент МАКМАХ, заслуженный врач России, член исполкома Российского респираторного общества (Москва, Россия)

Соодаева Светлана Келдибековна, д. м. н., зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики НИИ пульмонологии ФМБА, профессор кафедры патологии человека факультета послевузовского профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Сооронбаев Талантбек Маратбекович, д. м. н., профессор, зав. отделением пульмонологии и аллергологии Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, научный руководитель лаборатории медицины сна медцентра Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева, президент Кыргызского торакального общества, главный научный координатор Евро-Азиатского респираторного общества, главный внештатный пульмонолог Минздрава, руководитель экспертного центра заболеваний сосудов легких (PVRI) (Бишкек, Кыргызстан)

Стручков Петр Владимирович, д. м. н., профессор, зав. отделением функциональной диагностики Клинической больницы № 85 ФМБА, зав. кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики Института повышения квалификации ФМБА (Москва, Россия)

Ol'ga V. Zaytseva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatrics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

Mikhail M. Il'kovich, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Education, Director of the Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, FSBEI HE I.P.Pavlov SPbSMU MOH Russia, Honorary Doctor of the University (St. Petersburg, Russia)

Roman S. Kozlov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of Russia, President of Smolensk State Medical University, Chief Specialist on Clinical Microbiology and Antimicrobial Resistance, Healthcare Ministry of Russia, Head of WHO Collaborating Centre for Capacity Building on Antimicrobial Resistance Surveillance and Research (Smolensk, Russia)

Petr M. Kotlyarov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Academic Radiology Center; member of the Presidium of Moscow Society of Medical Radiologists, Russian Association of Radiologists, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Tamaz Maglakelidze, Doctor of Medicine, Professor, I.Javakishvili State University (Tbilisi, Georgia), Head of Department of Pulmonology academician G.Chapidze Emergency Cardiology Center, President of Respiratory Association of Georgia, Chief Pulmonologist of Tbilisi; GARD Planning Group GARD Country Coordinator of Georgia WHO GARD RegionI Planning Group, Europe Focal point (Tbilisi, Georgia)

Marc Miravittles, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona); ERS Guidelines Director (Barcelona, Catalonia, Spain)

Vera A. Nevzorova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Institute of Therapy and Instrumental Diagnosis, Pacific State Medical University, Chief Therapeutist and Pulmonologist, Far Eastern Federal District (Vladivostok, Russia)

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor at Department of General Internal Medicine No.1, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Helmut H. Popper, Doctor of Medicine, Professor, Research Unit for Molecular Lung and Pleura Pathology, Institute of Pathology, Medical University Graz (Graz, Austria)

Aleksandr I. Sinopal'nikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian State Academy of Continued Medical Education; Vice-President of Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; Honored Physician of Russia; a member of Executive Committee of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

Svetlana K. Soodaeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Human Pathology, Faculty of Postgraduate Physician Training, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Talantbek M. Sooronbaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pulmonology and Allergology, Academician Mirsaid Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy, Academic Advisor of Laboratory of Sleep Medicine, Medical Center of I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy; President of Kyrgyz Thoracic Society, Chief Research Chief Coordinator of European-Asian Respiratory Society; Chief Pulmonologist of Healthcare Ministry of Kyrgyzstan; Head of Expert Division of Pulmonary Vascular Diseases (Bishkek, Kyrgyzstan)

Petr V. Struchkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Functional Diagnostics, Clinical Hospital No.85, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

Тарабрин Евгений Александрович, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии НИИ скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист – торакальный хирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Чернеховская Наталья Евгеньевна, д. м. н., профессор кафедры эндоскопии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Черняев Андрей Львович, д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Шмелев Евгений Иванович, д. м. н., профессор, руководитель отдела гранулематозных болезней легких Центрального НИИ туберкулеза, руководитель пульмонологической службы Городской поликлиники № 11 Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

Редакционный совет

Диркесманн Райнер, доктор медицины, профессор, Университет Эберхарда и Карла (Тюбинген, Германия)

Лещенко Игорь Викторович, д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Уральского государственного медицинского университета, главный пульмонолог Минздрава Свердловской области и Управления здравоохранения Екатеринбурга, заслуженный врач России (Екатеринбург, Россия)

Массард Жильбер, доктор медицины, профессор, Клинический центр, отделение торакальной хирургии (Страсбург, Франция)

Масуев Кубатай Аскандарович, д. м. н., профессор, проректор по научной работе Дагестанского государственного медицинского университета (Махачкала, Республика Дагестан, Россия)

Перельман Юлий Михайлович, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зам. директора по научной работе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (Благовещенск, Россия)

Суханова Галина Ивановна, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фтизиопульмонологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (Владивосток, Россия)

Трофимов Василий Иванович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Шапорова Наталия Леонидовна, д. м. н., профессор, главный внештатный специалист по общей врачебной практике (семейной медицине) Ленинградской области, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Шойхет Яков Нахманович, д. м. н., профессор, член.-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И.Неймарка Алтайского государственного медицинского университета (Алтайский край, Барнаул, Россия)

Evgeniy A. Tarabrin, Doctor of Medicine, the Leading Researcher of Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care; Chief Thoracic Surgeon of Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Natal'ya E. Chernekhovskaya, Doctor of Medicine, Professor, Department of Endoscopy, Russian State Academy of Continued Medical Education, (Moscow, Russia)

Andrey L. Chernyaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Fundamental Pulmonology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Honored Doctor of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Lung Granulomatous Diseases, Central Research Institute of Tuberculosis; Head of Pulmonology Service, City Outpatient Clinic No.11, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Editorial Council

Rainer Dierkesmann, Doctor of Medicine, Professor, Eberhard Karls University (Tübingen, Germany)

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Chief Pulmonologist of Sverdlovsk region and Ekaterinburg, Honored Physician of Russia (Ekaterinburg, Russia)

Gilbert Massard, Doctor of Medicine, Professor, Clinical Center, Department of Thoracic Surgery (Strasbourg, France)

Kubatay A. Masuev, Doctor of Medicine, Professor, Vice-rector for Academic Affairs, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Dagestan Republic, Russia)

Yuliy M. Perel'man, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Science, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology (Blagoveshchensk, Russia)

Galina I. Sukhanova, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine with the Course of Phthiology and Pulmonology, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russia)

Vasilii I. Trofimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Nataliya L. Shapороva, Doctor of Medicine, Professor, Chief General Practitioner (Family Physician) of Leningrad region, Head of Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Yakov N. Shoykhet, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Science Academy, Head of I.I.Neymark Department of General Surgery, Altay State Medical University (Altay krai, Barnaul, Russia)

35 лет научно-клиническому отделу муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»

Е.И.Кондратьева^{1,2} , С.И.Куцев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 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

В 2025 г. научно-клинический отдел муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации отмечает 35-летие с начала своей деятельности. **Целью** данной работы являлась демонстрация различных направлений исследований, проведенных специалистами отдела муковисцидоза за последние 5 лет, и конкретных результатах. **Результаты.** Приводятся результаты исследований за 5-летний период, опубликованные в 150 статьях, 4 монографиях, 3 национальных руководствах, 4 клинических рекомендациях, 1 докторской и 6 кандидатских диссертациях. **Заключение.** Продемонстрированы основные достижения по организации медицинской помощи больным МВ и другими орфанными заболеваниями в Российской Федерации.

Ключевые слова: муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, ген *CFTR*, определение разности кишечных потенциалов, форсколиновый тест, кишечные органойды, остеопороз, цирроз, микробиом.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка публикации отсутствовала.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам лабораторий и отделов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации Минздрава России, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», региональным центрам муковисцидоза, благотворительному центру «Острова» за оказанную помощь и участие в работе.

© Кондратьева Е.И., Куцев С.И., 2025

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Куцев С.И. 35 лет научно-клиническому отделу муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова». *Пульмонология*. 2025; 35 (2): 151–166. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-151-166

35 years of the scientific and clinical department of cystic fibrosis of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”

Elena I. Kondratyeva^{1,2} , Sergey I. Kutsev¹

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

In 2025, the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics” of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation celebrates its 35th anniversary. **The aim** of this publication was to demonstrate various areas of research conducted by specialists of the Cystic Fibrosis Department over the past 5 years, and some of their results. **Results.** Over 5 years, the research findings have been presented and published in 150 articles, 4 monographs, 3 national guidelines, 4 clinical guidelines, 6 candidate theses, and 1 doctoral thesis. **Conclusion.** The main achievements in organizing medical care for patients with CF and other orphan diseases in the Russian Federation were demonstrated.

Key words: cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, *CFTR* gene, intestinal potential difference determination, forskolin test, intestinal organelles, osteoporosis, cirrhosis, microbiome.

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

Funding. The publication had no financial support.

Acknowledgements. The authors would like to thank the staff of the laboratories and departments of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, the Laboratory of Molecular Epidemiology of Nosocomial Infections of the National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood" of the Ministry of Healthcare of Moscow Region, the National Medical Research Center for Pulmonology, regional centers for cystic fibrosis, and the charity foundation "Ostrova" for the assistance and participation in the project.

© Kondratyeva E.I., Kutsev S.I., 2025

For citation: Kondratyeva E.I., Kutsev S.I. 35 years of the scientific and clinical department of cystic fibrosis of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics". *Pul'monologiya*. 2025; 35 (2): 151–166 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-151-166

В 2025 г. Научно-клинический отдел муковисцидоза (МВ) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «МГНЦ») подводит итоги 5-летней работы и кооперации с различными подразделениями ФГБНУ «МГНЦ» и научными и образовательными учреждениями страны и мира.

Научно-клинический отдел МВ сформирован в 1990 г. на базе Института медицинской генетики Академии медицинских наук СССР (в настоящее время – ФГБНУ «МГНЦ») заслуженным деятелем науки, профессором *Н.И.Капрановым*. В течение 315 лет специалистами научно-клинического отдела МВ ФГБНУ «МГНЦ» активно разрабатываются проблемы МВ. Статья об истории и достижениях отдела за 30 лет успешной работы опубликована 5 лет назад в журнале «Пульмонология» [1].

Актуальность проведенных за 2020–2025 гг. исследований обусловлена определенными пробелами в эпидемиологии МВ, распространенности респираторных инфекций и осложнений МВ, отсутствием полного представления о разнообразии генетических вариантов *CFTR* в Российской Федерации, понимании региональных и национальных особенностей аллельной частоты вариантов гена *CFTR*, необходимостью определения клинического значения впервые выявленных (отсутствующих в международных базах) вариантов гена *CFTR* и вариантов с неустановленным клиническим значением и необходимостью подбора таргетной терапии без проведения клинических исследований с учетом единичных случаев или малочисленностью групп.

Существующий алгоритм диагностики заболевания не отражал потребности клинической практики, формировались группы пациентов с пограничными значениями потового теста и носителей редких генетических вариантов *CFTR* без определенного клинического значения. До 2000 г. в Российской Федерации отсутствовали методы определения функции хлорного и альтернативных каналов при МВ. Необходимость изучения эффективности и безопасности таргетной терапии, причины отсутствия эффективности и развития нежелательных реакций (НР) обусловлена стартом таргетной терапии в 2021 г.

Целью данной работы являлась демонстрация исследований отдела МВ за последние 5 лет и полученных результатов.

В отличие от других стран, для Российской Федерации характерно разнообразие генетических вариантов *CFTR* (233 – в 2021 г., 264 – в 2022 г., 275 – в 2023 г.), наличие генетических вариантов, характерных для РФ и редко встречающихся в мире, а также высокая частота мутаций, встречающихся однократно, – 127, из которых преобладают мутации, не входящие в международные базы данных [2–5].

Согласно Европейскому регистру больных МВ (2020), составленному по анализу 49 111 генотипов пациентов с МВ из 39 стран, определены отличные от РФ аллельные частоты 18 частых мутаций в гене *CFTR*:

- F508del – 60,41 % (в РФ – 51,55 %);
- G542X – 2,75 % (в РФ – 1,49 % – 11-е место);
- N1303K – 2,18 % (в РФ – 1,52 %);
- G551D – 1,26 % (в РФ – 0,04 %);
- W1282X – 1,07 % (в РФ – 1,72 %);
- 2789+5G->A – 1,07 % (в РФ – 0,39 %);
- 3849+10kbC->T – 1,00 % (в РФ – 2,22 %);
- CFTRdels2,3 – 0,96 % (в РФ – 6,11 %);
- R117H – 0,95 % (в РФ – 0,03 %);
- 1717-1G->A – 0,88 % (в РФ – 0,05 %);
- R553X – 0,85 % (в РФ – 0,18 %);
- 2183AA->G – 0,71 % (в РФ – 0,11 %);
- D1152H – 0,63 % (в РФ – 0,12 %);
- 621+1G->T – 0,62 % (в РФ – 0,19 %);
- R347P – 0,60 % (в РФ – 0,12 %);
- G85E – 0,53 % (в РФ – 0,11 %);
- 3272-26A->G – 0,52 % (в РФ – 0,05 %);
- R1162X – 0,51 % (в РФ – 0,16 %) [6].

Проведен анализ генетической гетерогенности по данным регистра (2021) [2]. Список частых генетических вариантов в РФ характеризуется своей специфичностью как по спектру мутаций, так и по частотам в сравнении с Европой и другими странами мира [2]. В международных базах *CFTR* отсутствуют 47 генетических вариантов – W1282R, 3272-16T>A, A96E, D579Y, G509R, E403D, G1047S, G480S, I175V, p.Asp993Ala, p.Gly509Val, p.Pro205Thr, p.Trp277X, Q493R, R153I, Y569H, -461A->G, -741T->G, c.1584+18672A>G, c.1761del, c.2312delA, c.264_268del, c.353delC, c.3615_3625del, c.3717+1219C>A,

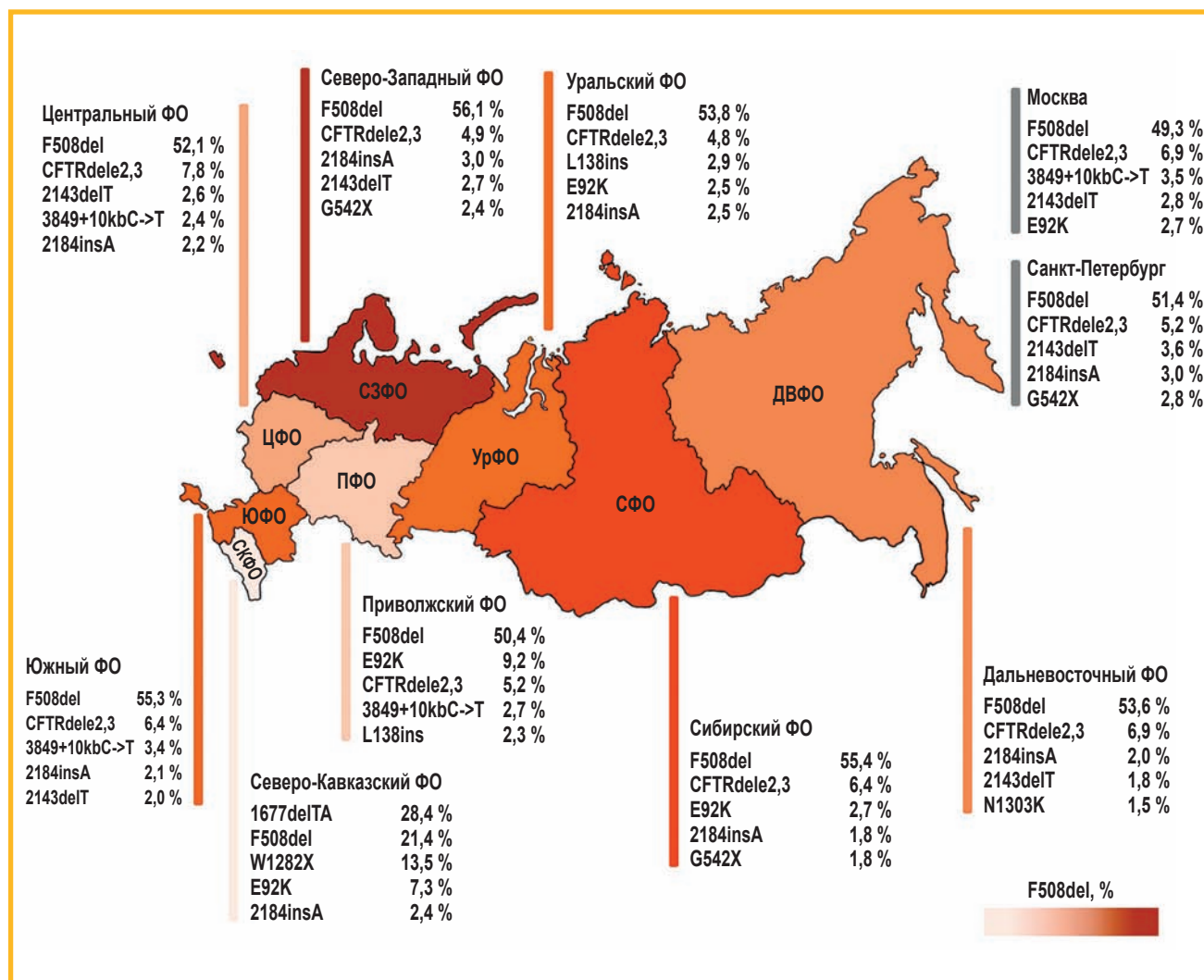


Рис. 1. Частота первых 5 вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в разных федеральных округах [2]

Примечание: ЦФО – Центральный, СЗФО – Северо-Западный, ПФО – Приволжский, ЮФО – Южный, СКФО – Северо-Кавказский, УрФО – Уральский, СФО – Сибирский, ДВФО – Дальневосточный федеральных округ.

Figure 1. Frequency of the first five variants of the *CFTR* gene nucleotide sequence in different federal districts [2]

c.37dupT, c.3873+4485A>T, c.3983T>A, c.546T>A, c.743+2T>A, C590Y, D572N, F1286S, G1249E, G314R, G509D;E217G, I506T, L1093P, L159S, L233F, L568F, p.Asn505His, p.Glu1433Gly, p.Lys1468Asn, p.Phe1078Ile, T604I, V392G [2].

Частота первых 5 вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в разных федеральных округах представлена на рис. 1 [2].

Из 47 выявленных редких генетических вариантов 18 относятся к тяжелым, 16 – к мягким вариантам, 13 (G480S, I175V, p.Gly509Val, Q493R, R153I, -461A->G, -741T->G, c.3983T>A, c.546T>A, C590Y, G1249E, L233F, p.Phe1078Ile) – неясного клинического значения. Наибольшее число вариантов гена *CFTR* у российских пациентов ($n = 116$) относится к мутациям I класса, 6 вариантов – II, 5 вариантов – III, 11 вариантов – IV, 11 вариантов – V, 1 вариант – VI и 11 вариантов – VII класса. У 83 вариантов класс неизвестен. Первые 44 генетических варианта являются мажорными для РФ и встречаются с частотой $\geq 0,10\%$ [2].

В 2023 г. всего выявлено 275 патогенных вариантов, 148 из них неоднократно; 26 генетических ва-

риантов отсутствуют в международных базах *CFTR*: G509R, M1028fs, R153I, 1341+2T->C, 3321delG, 3849+1219C>A, 4005+4485A>T, -461A->G, A1256P, c.1017del, c.1279del, c.1580dupA, c.1761del, c.2312del, c.3615_3625del, c.37dup, c.3927_3938del, c.4094_4098delins, c.527del, CFTRdele12,13(11-12*), G1265V, K598ins, N505H, S182R, W202L, Y275del.

За прошедший период проведена клиничко-генетическая характеристика носителей впервые выявленных генетических вариантов, отсутствующих в международных генетических базах, опубликованы клиничко-генетические особенности фенотипов пациентов-носителей. Например, описаны редкие 10 генетических вариантов гена *CFTR* (p.Tyr84*, G1047S, 3321delG, c.583delC, CFTRdele13,14dele18, CFTRdele19-22, c.2619+1G>A, c.743+2T>A, p.Glu1433Gly, CFTRdel4-8del10-11) [7], а также результаты метода определения разности кишечных потенциалов (ОРКП) у пациентов с исследуемыми вариантами в генотипе [8–13].

Опубликовано 20 статей, посвященных редким мутациям гена *CFTR* [8–26].

Активно изучалось распространение комплексных аллелей в популяции пациентов РФ, их влияние на течение заболевания, эффективность таргетной терапии. Самым распространенным в Российской Федерации является комплексный аллель L467F;F508del – 4,42 %, затем F508del;T854=;Q1463= – 2,2 % [27]. В настоящее время в регистре (2023) зафиксированы 7 комплексных аллелей.

Для подтверждения или исключения диагноза МВ и оценки эффективности CFTR-модуляторов был необходим надежный критерий оценки функции ионных каналов и критерии отмены препаратов при отсутствии эффекта. С этой целью проведена оценка функциональной активности ионных каналов (ENaC, CFTR, CaCCs) эпителиальных клеток в контрольной группе здоровых доноров и при различных генетических вариантах гена *CFTR* [28] (рис. 2, 3). Установлено, что функциональная активность ENaC натриевого и CFTR хлорного каналов не изменяется с возрастом, а активность CaCCs кальциевого канала с возрастом снижается ($p < 0,05$), что вероятно, отражает процессы старения [29]. Данные вошли в клинические (2021) и методические (2023) рекомендации [30, 31].

По результатам анализа работы ионных каналов в группе пациентов с «тяжелыми» генотипами при МВ показано, что функциональная активность ENaC натриевого и CFTR хлорного каналов не изменяется с возрастом, при этом активность CaCCs кальциевого канала снижается аналогично в группе контроля ($p < 0,05$). По результатам анализа ионных каналов в группе пациентов с «мягкими» генотипами установлено, что функциональная активность ENaC натриевого канала не изменяется, а CaCCs кальциевого канала – снижается с возрастом ($p < 0,001$), как и в группах

здоровых и носителей «тяжелых» генотипов. Функциональная активность CFTR хлорного канала также снижалась ($p < 0,05$). Вероятно, при «мягких» генотипах изначально функция хлорного канала более высокая, чем при «тяжелых» генотипах, и с возрастом снижается.

В диссертационной работе Ю.Л. Мельяновской, по оценке Высшей аттестационной комиссии ставшей лучшей работой по специальности «Генетика» (2023), исследование методом определения разницы кишечных потенциалов (ОРКП) *ex vivo* проведено у детей ($n = 34$) с подозрением на МВ и пограничными и / или отрицательными потовыми пробами [28]. Диагноз МВ был подтвержден у 8 пациентов, исключен – у 26. Показатели чувствительности и специфичности, согласно ROC-анализу, составили $1,000 \pm 0,000$ (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – $1,000–1,000$ (100 %); $p = 0,005$). Таким образом, метод ОРКП может применяться как для исключения, так и подтверждения диагноза МВ в сложных диагностических случаях.

Разработаны референсные значения контрольной группы и группы сравнения (гомозиготы F508del, пациенты с мутациями I, II, IV и V класса) для метода ОРКП *ex vivo*.

В результате исследования фенотипических особенностей пациентов с характерными для РФ и редкими для Европы вариантами E92K, R334W, 3272-16T>A гена *CFTR* отмечены сниженная функция эпителиального CFTR-канала и сохранная функция поджелудочной железы. При варианте W1282R в компаунд-гетерозиготном состоянии с тяжелыми мутациями установлено отсутствие функции CFTR хлорного канала и тяжелое течение заболевания (панкреатическая недостаточность, полиорганное поражение) [18–20, 23, 32, 33].

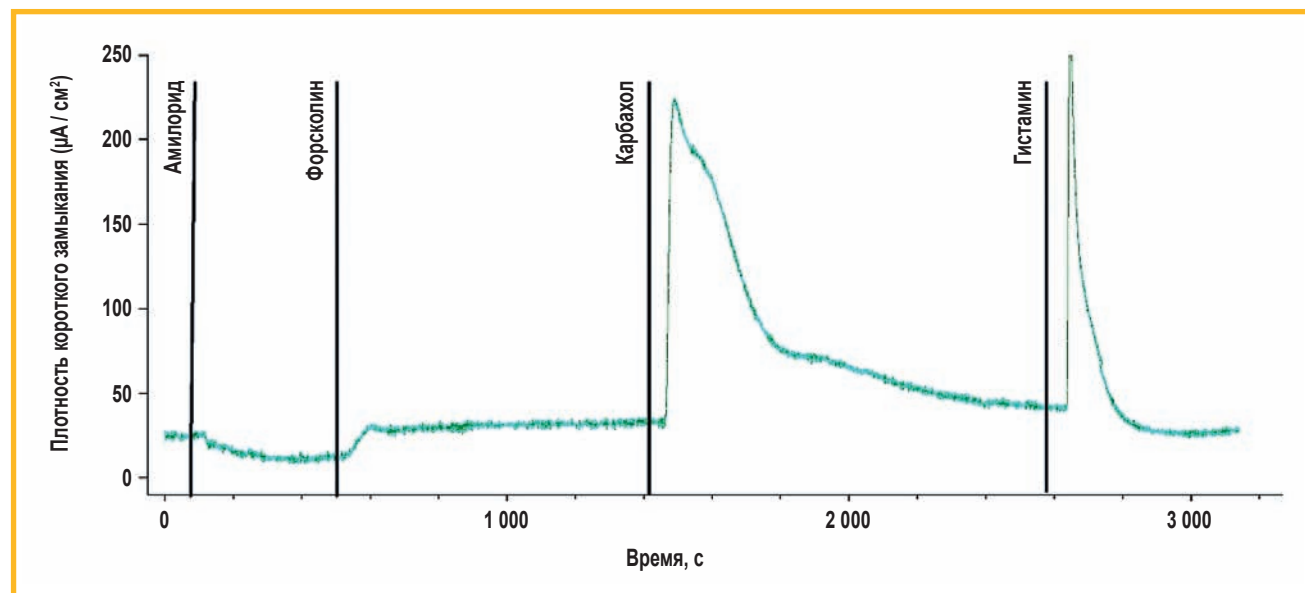


Рис. 2. Метод определения разности кишечных потенциалов: контрольная группа

Примечание: при добавлении амилорида (ENaC-канал) наблюдается слабое снижение кривой. При введении форсколина / IBMX (CFTR-канал) происходит увеличение тока короткого замыкания, а при добавлении карбахола и гистамина (CaCCs-канал) наблюдалось изменение тока короткого замыкания в положительную сторону, что характерно для здоровых.

Figure 2. Intestinal current measurement: Control group

Note: A slight decrease in the curve was observed with the addition of amiloride (ENaC channel). An increase in the short-circuit current occurs with the introduction of forskolin/IBMX (CFTR channel) and a surge in the short-circuit current was observed with the addition of carbachol and histamine (CaCCs channel), which is typical for healthy subjects.

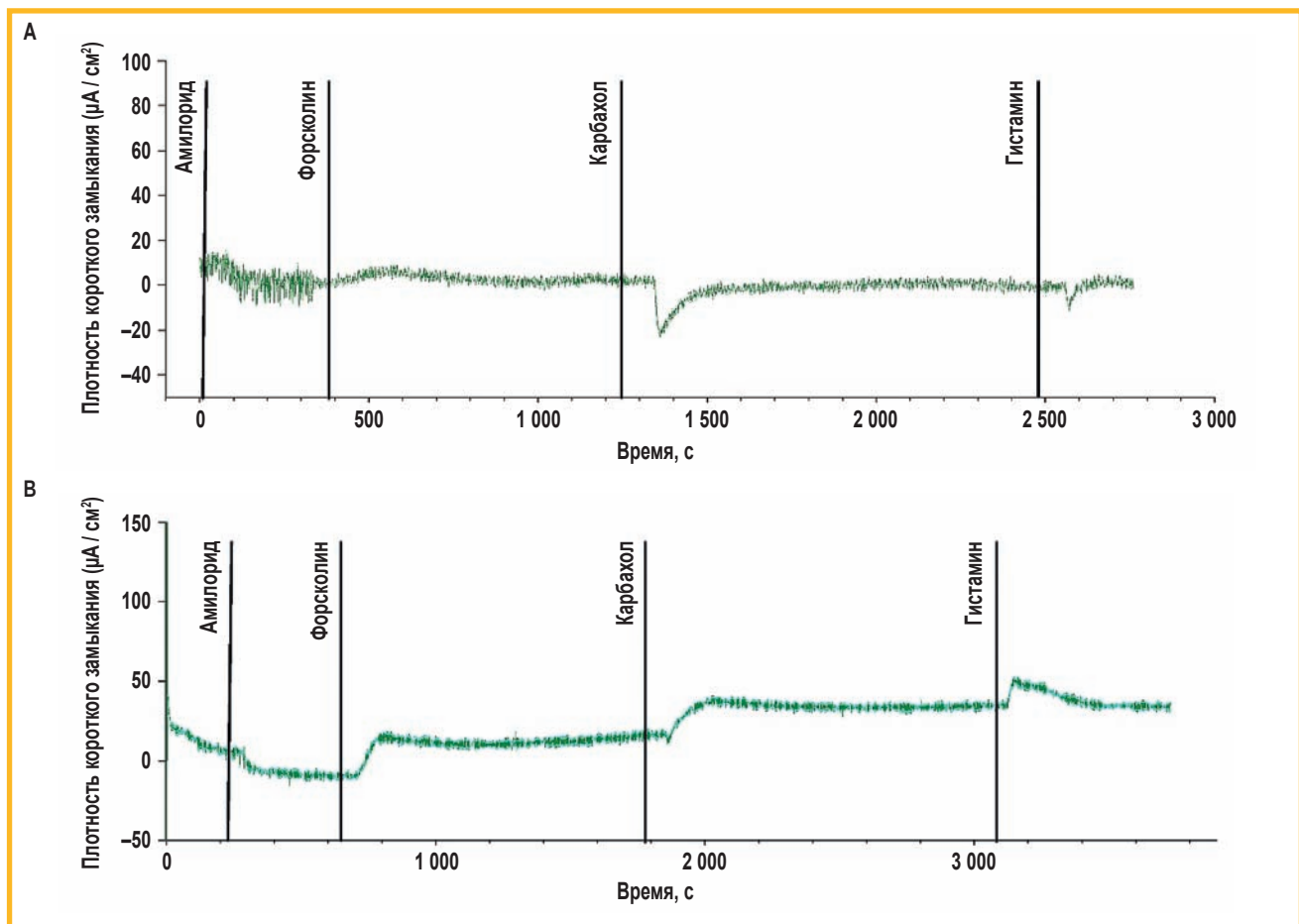


Рис. 3. Метод определения разности кишечных потенциалов: А – группа PI-CF (пациент с генотипом F508del/F508del); В – группа PS-CF (пациент с генотипом F508del/R334W)

Примечание: А – при введении амилорида (ENaC-канал) происходило снижение тока короткого замыкания, ответ на форсколин / IBMX (CFTR-канал) отсутствует, а на добавление карбахола и гистамина (CaCCs-канал) наблюдалось изменение тока короткого замыкания в отрицательную сторону, что характерно для пациентов с муковисцидозом; В – при введении амилорида (ENaC-канал) происходило снижение тока короткого замыкания, ответ на форсколин / IBMX (CFTR-канал) ослабленный, а на добавление карбахола и гистамина (CaCCs-канал) наблюдалось изменение тока короткого замыкания в отрицательную сторону, что также характерно для пациентов с муковисцидозом.

Figure 3. Method for intestinal current measurement: A – PI-CF group (patient with F508del/F508del genotype); B – PS-CF group (patient with F508del/R334W genotype)

Note: A – upon administration of amiloride (ENaC channel), there was a decrease in short-circuit current, there was no response to forskolin/IBMX (CFTR channel), and the addition of carbachol and histamine (CaCCs channel) decreased the short-circuit current, which is typical for patients with cystic fibrosis; B – upon administration of amiloride (ENaC channel), there was a decrease in short-circuit current, the response to forskolin/IBMX (CFTR channel) was weakened, and the addition of carbachol and histamine (CaCCs channel) caused a drop in short-circuit current, which is typical for patients with cystic fibrosis.

Определены фенотипические особенности ранее не описанных редких вариантов (E403D, Y569D, 3849G->A, p.Trp277X, p.Trp361X, D579Y, 2789+5G>A, c.1584+18672A>G) в компаунд-гетерозиготном состоянии с тяжелыми вариантами. Для вариантов E403D, Y569D, 3849G->A, p.Trp277X, p.Trp361X, D579Y установлено отсутствие функции CFTR-канала и тяжелое течение заболевания. При мутациях 2789+5G>A, c.1584+18672A>G в генотипе отмечается сниженная функция хлорного канала и мягкое течение заболевания [8–13].

Комплексные аллели при муковисцидозе

Установлены фенотипические особенности пациентов с MB, имеющих в генотипе комплексные аллели. При L467F;F508del, S466X;R1070Q отмечается тяжелое течение заболевания и отсутствие функции CFTR-канала, при комплексном аллеле

E217G;G509D – сниженная функция хлорного канала CFTR и мягкое течение заболевания в сравнении с пациентами гомозиготами по варианту F508del и контрольной группой.

Оценка эффективности патогенетической терапии у пациентов при отсутствии клинического эффекта на основе данных о восстановлении функции хлорного канала очень важна. У пациентов с генотипами 2143delT/712-1G>T, G542X/R785X, L467F;F508del/W1310X не отмечено положительного эффекта восстановления функциональной активности хлорного канала CFTR на терапии комбинацией элексафтор / тезакафтор / ивакафтор. У пациентов с генотипами F508del/L467F;F508del, N1303K/G461E, N1303K/3321delG, N1303K/2143delT (рис. 4) отмечена положительная динамика в виде восстановления функциональной активности хлорного канала CFTR при назначении препарата элексафтор / тезакафтор / ивакафтор.

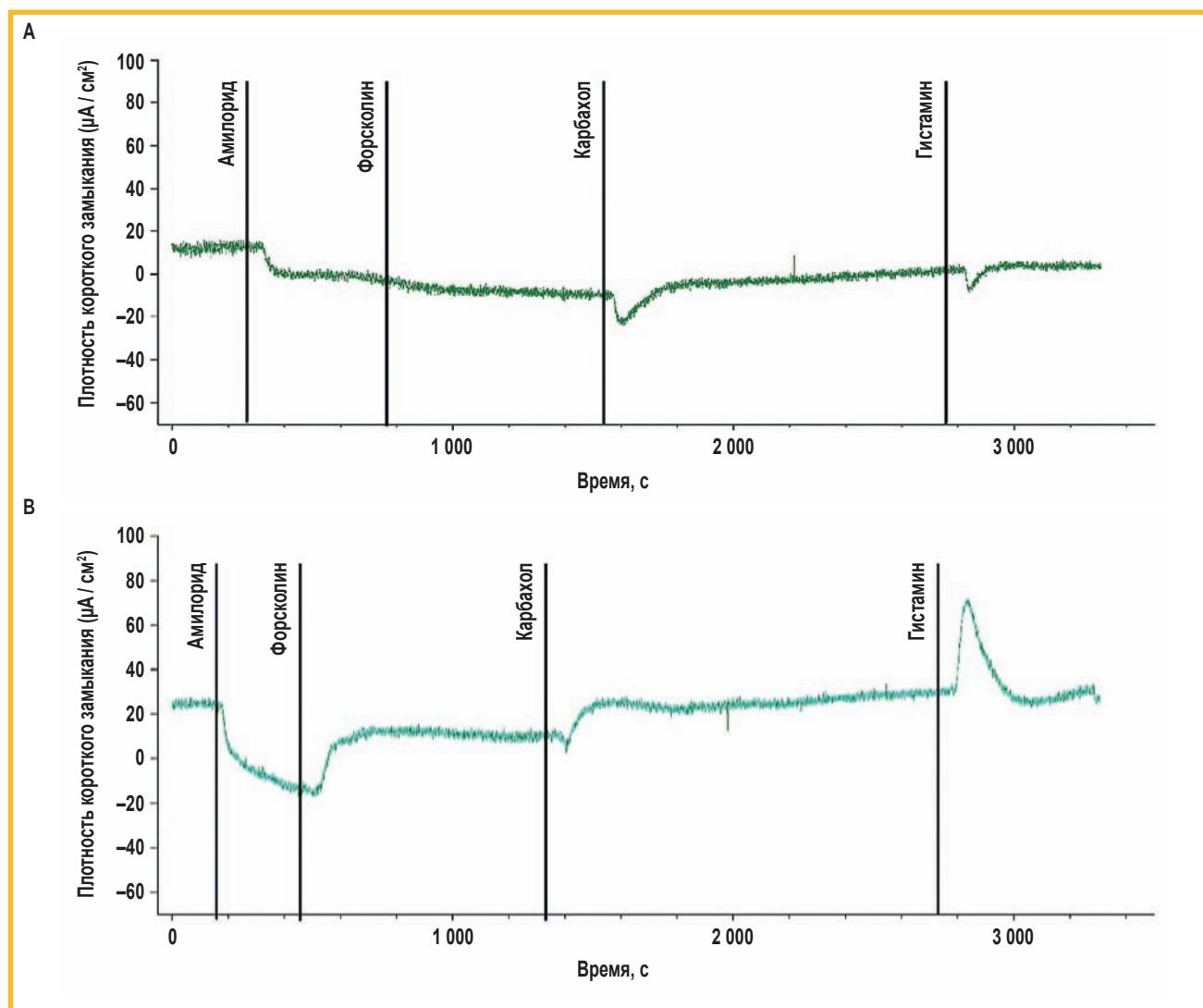


Рис. 4. Пациент с генетическим диагнозом N1303K/2143delT (II / I класс): А – до таргетной терапии; В – через 10 нед. после терапии (результаты потовой пробы снизились с 101 до 56 ммоль / л)

Figure 4. Patient with genetic diagnosis N1303K/2143delT (class II/class I): A, before targeted therapy; B, 10 weeks after therapy (the sweat test decreased from 101 to 56 mmol/l)

Существенных различий течения МВ у гомозигот F508del без комплексного аллеля и гомозигот F508del с комплексным аллелем [L467F; F508del] не выявлено [22]. Результаты теста ОРКП свидетельствовали об отсутствии функции хлорного канала CFTR в обеих группах и соответствовали показателям, характерным для «тяжелых» мутаций. На культурах кишечных органоидов, полученных от 10 пациентов, при сотрудничестве с лабораторией стволовых клеток ФГБНУ «МГНЦ» показана незначительная остаточная функциональная активность хлорного канала CFTR у пациентов с комплексным аллелем и низкая эффективность препаратов ивакафтор / лумакафтор и ивакафтор / тезакафтор. Сделан вывод, что терапия этими препаратами пациентам с генотипом F508del/[L467F;F508del] не может быть рекомендована, показана патогенетическая терапия комбинированным препаратом ивакафтор / тезакафтор / элексакафтор [15, 22, 24, 25].

В 2023 г. проанализированы следующие данные носителей комплексных аллелей в генотипе:

- 4 пациента – с генотипами [L467F;F508del] / другой патогенный вариант;
- 1 пациент – [L467F;F508del]/[L467F;F508del];
- 3 пациента – [S466X;R1070Q]/I класс;
- 2 пациента – [S466X;R1070Q]/F508del;
- 1 пациент – носитель редкого комплексного аллеля [E217G;G509D] в гетерозиготном состоянии с F508del.

Никаких особенностей для пациентов определенного генотипа не обнаружено. Результаты теста ОРКП у носителей комплексных аллелей [L467F;F508del] и [S466X;R1070Q] характерны для «тяжелых» вариантов гена CFTR. У пациента с генотипом [E217G;G509D] результаты теста свидетельствуют о сниженной функции CFTR-канала и подтверждают патогенность данной мутации [14, 15, 22, 24, 25].

Результаты, полученные на культурах кишечных органоидов пациентов с генотипом [L467F;F508del]/I класс и [L467F;F508del]/[L467F;F508del], классифицируют вариант как «тяжелый», приводящий к полной утрате функциональной активности белка CFTR

и отсутствию его восстановления при воздействии указанных CFTR-модуляторов. Комплексный аллель [S466X;R1070Q] характеризуется как «тяжелый», а генотипы, сочетающие [S466X;R1070Q] с вариантом I или II класса, характеризуются отсутствием остаточной функциональной активности CFTR-канала по результатам ОРКП. Генотипы [S466X;R1070Q] / мутация I класса не отвечают на стимуляцию CFTR-модуляторами и их комбинациями в *in vivo* и *in vitro* [34]. Комплексный аллель [E217G;G509D] вызывает нарушение активности CFTR-канала, однако относится к «мягким» вариантам гена *CFTR*, чувствительным к таргетной терапии.

По данным исследования предложено включить метод ОРКП в алгоритм оценки эффективности терапии [8–28, 30–34], а результаты, полученные на культурах кишечных органоидов, позволяют подобрать таргетную терапию.

Анализ эффективности таргетной и базисной терапии

При участии научно-клинического отдела МВ ФГБНУ «МГНЦ» опубликованы клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020) [35]. Рекомендации (2025) в настоящее время дополнены и находятся на утверждении. Проведен расчет стоимости терапии при МВ [36, 37].

Оценена эффективность CFTR-модуляторов в клинической практике. В 2024 г. проведен анализ эффективности терапии препаратом ивакафтор / лумакафтор у гомозигот F508del без комплексного аллеля [L467F;F508del]. При терапии препаратом ивакафтор / лумакафтор наблюдалось значимое снижение частоты обострений, количества дней антибактериальной терапии (АБТ), изменение нутритивного статуса, потового теста (снижение до нормальных значений произошло только у 6,8 % пациентов 2–6 лет). По данным исследования эффективности тройной терапии (ивакафтор / тезакафтор / элексакафтор) отмечены лучшие результаты в отношении всех показателей, в т. ч. достижение нормальных значений потового теста у детей с МВ старше 6 лет [38, 39]. Доказана эффективность комбинации элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор для носителей генотипов N1303K/G461E, F508del/L467F;F508del, N1303K/3321delG. Показано, что применение препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор у носителей генотипов 2143delT/712-1GT, G542X/R785X, CFTRdele2.3/W1282R нецелесообразно. Результаты внесены в клинические и методические рекомендации [28, 30, 31].

В последнее время широко распространена практика переключения с референтного (оригинального) препарата на биоаналоги и дженерики. Сотрудниками научно-клинического отдела МВ ФГБНУ «МГНЦ» проведены исследования российского биоаналога дорназы альфа, показаны его сопоставимость с референтным препаратом, хорошая переносимость и безопасность [40, 41].

По данным многоцентрового постмаркетингового исследования проведена оценка переносимости применения лекарственного препарата Тигераза

у 715 пациентов с МВ разного возраста из 10 центров России [40]. У 93,4 % пациентов с МВ отмечена хорошая переносимость препарата Тигераза, однако у 47 (6,6 %) пациентов зарегистрированы НР. Чаще наблюдались НР со стороны дыхательной системы. При развитии НР прекращения терапии препаратом Тигераза не потребовалось.

По данным проспективного открытого наблюдательного исследования по применению препарата дорназы альфа в составе комплексной терапии пациентов с МВ ($n = 165$: 120 (72,7 %) – в возрасте 5–18 лет, 45 (27,3 %) – старше 18 лет) из 5 округов Российской Федерации (9 городов, 11 исследовательских центров) показано, что применение биоаналога дорназы альфа в течение 12 мес. не сопровождается снижением функции легких. У 9 (5,45 %) пациентов (8 взрослых, 1 ребенок) зарегистрировано 15 НР [41].

Также проведены исследования безопасности и эффективности ингаляционного маннитола [42]. По данным пролонгированного исследования изучены эффективность, безопасность ингаляционным препаратом Тобрамицин-ГОББИ [43]. Особого внимания заслуживает терапия хронического риносинуса оперативными и консервативными способами, при этом особенно эффективной оказалась таргетная терапия [44].

Одним из направлений работы научно-клинического отдела МВ ФГБНУ «МГНЦ» является изучение влияния специализированного питания на нутритивный статус пациентов и применение панкреатина на основе мобильных программ расчета диеты для пациентов с МВ [45–48].

Впервые в стране предложен индивидуальный подход к диагностике нарушений углеводного обмена при МВ при длительном мониторингировании гликемии и описаны особенности МВ-ассоциированного сахарного диабета [49–51].

По результатам многоцентрового исследования изучалась обеспеченность витамином D у детей с МВ ($n = 283$) в регионах РФ с разным уровнем инсоляции в течение 1 года [52]. Определено влияние уровня кальцидиола на активность антимикробных пептидов [53]. Разработана модель развития дефицита витамина D при МВ и алгоритм его диагностики и профилактики, которые были внесены в клинические и методические рекомендации [54]. В ходе мониторингирования обеспеченности витамином D детей в 2018 г. показана эффективность организации профилактики гиповитаминоза D при МВ с помощью разработанного алгоритма в виде увеличения уровня 25(OH)D, снижения доли детей с недостаточностью и дефицитом витамина D с 65 до 24 % в общей группе и с 87 до 15 % – у подростков. У 62 (62 %) пациентов с МВ установлена нормальная минеральная плотность кости (МПК) ($> (-1)$ Z-score), у 19 (19 %) детей – $< (-1)$ Z-score $> (-2)$, у 9 (9 %) – $< (-2)$ Z-score [55]. Ведущими факторами при МВ, влияющими на МПК, являются мекониевый илеус в анамнезе, хроническое инфицирование синегнойной палочкой, показатели нутритивного статуса и функция легких [56].

Встречаемость мультилобулярного цирроза с синдромом портальной гипертензии к 10 годам жизни

составляет 5–10 % [57]. Несмотря на высокую эффективность таргетной терапии, на сегодняшний день не описано положительной динамики в отношении состояния печени у пациентов с циррозом, получающих терапию CFTR-модуляторами. У пациентов с циррозом при таргетной терапии чаще наблюдались повышение трансаминаз ($p = 0,003$) и НР ($p = 0,014$).

Микробные патогены респираторного тракта и антибактериальная терапия

Специалистами научно-клинического отдела МВ ФГБНУ «МГНЦ» Минобрнауки России изучены такие направления, как микробиом нижних дыхательных путей при МВ, роль микробных ассоциаций, анаэробной флоры. При этом определены возрастные особенности распространенности микрофлоры, особенности микробиома при МВ в регионах РФ. Показано, что с возрастом увеличивается число случаев высева грамотрицательной и полирезистентной флоры [58–61]. При внедрении мониторинга антибактериальной чувствительности оптимизирована тактика АБТ с учетом пересмотра критериев Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST*) [62].

По данным исследования влияния полиморфизма генов I фазы метаболизма ксенобиотиков на эффективность АБТ при МВ установлена ассоциация снижения функции легких с генотипами СС гена *NAT2* (вариант с.282C>T) и АА (вариант с.803G>A), «нулевыми» генотипами генов *GSTT1*. Выявлена ассоциация полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с эффективностью АБТ для генотипа СС гена *GCLC* (с.-129C>T) и ее безопасностью (генотипы АГ и GG гена *NAT2* (вариант с.803A>G), СТ и ТТ (вариант с.481C>T) гена *NAT2*) [63].

Проведены исследования по фармакокинетике АБТ. Общий клиренс амоксициллина снижается с возрастом. Высокий клиренс цiproфлоксацина выявлен в группе детей 2–5 лет, поэтому существует риск недостаточного эффекта и риска развития антибактериальной резистентности. Одним из метаболических путей цiproфлоксацина может быть биотрансформация с участием натдегидрогеназ (*NAT2* (341T>C), семейства глутатион-S-трансферазы P1 (*GSTP1*), *GSTM1*), участвующих в конъюгации GSH. Полученные данные составили основу рекомендаций по подходу к АБТ при МВ [64–67].

Продемонстрирована возможность применения полимеразной цепной реакции для количественного определения ДНК *Pseudomonas aeruginosa* у больных МВ для экспресс-диагностики патогена в дыхательном тракте [68].

При сравнении частоты выявления детерминант антибактериальной резистентности в мазках слизистой оболочки ротоглотки у детей с МВ показано, что чаще выявлялись ДНК генов β -лактамаз расширенного спектра группы CTX-M ($p < 0,001$) и ДНК генов *tesA* ($p = 0,035$) [69].

Исследования по первичной цилиарной дискинезии

С 2022 г. сотрудниками Научно-клинического отдела МВ ФГБНУ «МГНЦ» ведутся исследования по диагностике и лечению первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) [70]. Европейским респираторным обществом рекомендуется использовать 3 основных метода для диагностики ПЦД:

- анализ частоты и паттерна биения ресничек;
- трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ);
- молекулярно-генетическое обследование.

Сотрудники научно-клинического отдела МВ ФГБНУ «МГНЦ» владеют методами забора браш-биопсии реснитчатого эпителия носовой полости, что позволяет проводить ТЭМ, видеомикроскопию реснитчатого эпителия для оценки биения ресничек. Совместно с отделом редактирования генома освоен метод получения ALI-культур для высокоскоростной микроскопии. В перспективе ALI-культуры могут использоваться в качестве моделей для тестирования доставки таргетных препаратов. Разработана программа *PCD High-Speed Video Microscopy Analysis (PCD HSVMA)* для повышения точности диагностики при проведении видеомикроскопии (регистрационный номер 2023687245, 2023) [71].

Сформирован регистр пациентов с ПЦД ($n = 350$) [72, 73]. Найдено 37 генов и 143 генетических варианта, ассоциированных с ПЦД в РФ. У 80 пациентов диагноз ПЦД подтвержден молекулярно-генетическими методами, у остальных дополнительно проводятся сегрегационный или функциональный анализ.

У 75 пациентов выявлено 97 генетических вариантов в 23 генах: 93 (95,9 %) варианта с аутосомно-рецессивным типом наследования, 23 (24,7 %) из них имели гомозиготные варианты, 70 (75,2 %) – гетерозиготные варианты. У 3 (4 %) пациентов диагностированы варианты в гене *OFD1* – X-сцепленный тип наследования; зарегистрирован 1 (1,3 %) пациент с *FOXJ1* аутосомно-доминантным вариантом наследования. Спектр генов отличается от представленных в международных базах данных и базе *Varsome* [74].

Спектр 10 самых часто встречающихся генов также отличается от азиатской и европейской популяций, кроме лидирующего гена *DNAH5* (см. таблицу). Частота генов представлена в порядке убывания. Только у российских пациентов встретились гены, *CFAP300*, *OFD1*, *DNAH14* и *ODAD1*. Остальные были представлены в обеих популяциях, но с разной частотой [75].

Уникальные гены, зарегистрированные только в Российской Федерации: *CFAP300*, *OFD1*, *DNAH14*, *ODAD1*. Впервые выявлены генетические варианты в 4 генах: *DNAH5* (с.12850dup, p.(Tyr4284LeufsTer14)), *OFD1* (с.2674C>T, p.(Gln892Ter)), *DNAH14* (с.9011G>C, p.(Arg3004Pro)) и с.12068C>T, p.(Pro4023Leu)), *DNAH2* (с.5372C>T, p.(Thr1791Met)).

Показано, что в Российской Федерации встречаются нонсенс-варианты в 29,9 % случаев, мутации со сдвигом рамки – 27,8 %, миссенс – 25,8 %, интронные – 5,2 %, акцептор сплайсинга – 4,1 %, донор сплайсинга – 3,1 %, синонимичная – 1 %, индел –

Таблица

Сравнение частоты встречаемости 10 самых распространенных генов в российской, европейской и азиатской популяциях

Table

Comparison of the incidence of 10 most common genes in Russian, European and Asian populations

Российская Федерация (собственные данные)		США / Европа		Китай	
ген	доля, %	ген	доля, %	ген	доля, %
<i>DNAH5</i>	40	<i>DNAH5</i>	27	<i>DNAH5</i>	15–29
<i>CFAP300</i>	9,3	<i>DNAH11</i>	23	<i>DNAH11</i>	6–9
<i>DNAAF11(LRRC6)</i>	6,7	<i>CCDC39</i>	14	<i>CCDC39</i>	4–9
<i>DNAH11</i>	6,7	<i>CCDC40</i>	8	<i>DNAI1</i>	2–10
<i>CCDC39</i>	5,3	<i>HYDIN</i>	6	<i>CCDC103</i>	< 4
<i>OFD1</i>	4	<i>CCNO</i>	6	<i>SPAG1</i>	< 4
<i>DNAH14</i>	2,6	<i>DNAAF3</i>	6	<i>CCDC40</i>	3–4
<i>ODAD1</i>	2,6	<i>DNAH1</i>	4	<i>ZMYND10</i>	< 2–4
<i>HYDIN</i>	2,6	<i>DNAAF11(LRRC6)</i>	4	<i>ODAD2(ARMC4)</i>	< 3
<i>CCDC40</i>	2,6	<i>DNAI1*</i>	4	<i>ODAD3 (CCDC151)</i>	< 3

1 %, инсерция без сдвига рамки считывания — 1 %, делеция без сдвига рамки считывания — 1 %. Российская популяция пациентов с ПЦД отличается высокой частотой нонсенс-мутации и генетическими вариантами со сдвигом рамки, которые могут вызывать тяжелые клинические проявления.

Изучена характеристика пациентов с ПЦД с синдромом Зиверта—Картагенера (СЗК) и без СЗК, установлены однотипные анамнестические данные (наличие синуситов, бронхитов, пневмоний, отитов), при этом зарегистрировано снижение показателей функции внешнего дыхания, биение реснитчатого эпителия < 6 Гц (методом видеомикроскопии), преобладание дефекта динеиновых ручек (методом ТЭМ). В группе пациентов с СЗК показатель по шкале PICADAR был выше, чаще отмечались врожденные пороки сердца и почек, а у пациентов без СЗК — снижение слуха и назальный полипоз [73].

В обеих группах у 50 % пациентов обнаружены дефекты наружных и внутренних динеиновых ручек ресничек эпителия носовой полости и тенденция к отсутствию центральной пары микротрубочек (у 18 % пациентов без СЗК). Патогенные варианты в генах *DNAH5*, *CFAP300*, *HYDIN*, ответственных за ПЦД, регистрировались в обеих группах. При синдроме СЗК и без такового разницы между спектром генов не выявлено. Отмечена тенденция к более частому выявлению гена *DNAH5* у пациентов с СЗК ($\chi^2 = 4,27$; $p = 0,06$; OR = 2,98; 95%-ный ДИ — 1,04–8,5) [73, 76]. Варианты в гене *OFD1* встречались только у 3 (7,5 %) пациентов без обратного расположения органов [77].

ТЭМ выполнена 301 пациенту: у 56,3 % встречался дефект наружных и внутренних динеиновых ручек (ODA + IDA), у 12,5 % — изолированный дефект IDA, у 6,7 % — дефект центрального комплекса

(Central complex), у 7,5 % — сочетанные дефекты Central complex + Microtubular doublet + IDA, нормальная структура встречалась в 5,3 % случаев, у 4 % зарегистрировано отсутствие радиальных спиц, у 1,3 % пациентов диагностирован изолированный дефект ODA.

Предложена классификация ПЦД [78]. На основе заявки Научно-клинического отдела МВ ФГБНУ «МГНЦ» 31.05.24 ПЦД вошла в перечень орфанных заболеваний, подготовлены новые клинические рекомендации [70]. Благодаря сотрудникам отдела 15 октября объявлен днем осведомленности о ПЦД в России¹.

Научно-организационные мероприятия и публикации

В 2022 г. в России стартовал проект «Бронхоэктазы: муковисцидоз и не только». Целью проекта явилась организация диагностики заболеваний, сопровождающихся бронхоэктазами, для оказания адекватной медицинской помощи пациентам в регионах Российской Федерации. В настоящее время проведены 24 конференции, > 500 консультаций, обследованы > 300 пациентов. Информация о проекте представлена на сайте². Результаты внедрения проекта доложены на I Национальном конгрессе по наследственным заболеваниям легких с международным участием 26–28 апреля 2024 г. в Санкт-Петербурге³. Идеология конгресса, как и 3 национальных конгрессов по МВ, состоявшихся в данный период, сформирована сотрудниками научно-клинического отдела МВ ФГБНУ «МГНЦ».

Всего за 5 лет опубликовано 150 статей, из них 119 вошли в базу данных *Scopus*, 22 — в *Web of Science*, 15 работ опубликованы в журналах Q1, подготовлено

¹ <https://rutube.ru/video/19500b76859edc09fb849c881fef952c/>

² <https://bronhoektazi.ru/>

³ <https://lunggenetics.ru/>



Рис. 5. Коллектив 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 (слева направо): Шадрина В.В., Мельяновская Ю.Л., Киян Т.А., Жекайте Е.К., заведующая отделом д. м. н., профессор Кондратьева Е.И., Максимычева Т.Ю., Воронкова А.Ю., Фатхуллина И.Р.

Figure 5. The staff of the scientific and clinical department of cystic fibrosis of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (left to right): Shadrina V.V., Melyanovskaya Yu.L., Kyian T.A., Zhekaite E.K., Head of the Department, Doctor of Medicine, Professor Kondratyeva E.I., Maksimychева T.Yu., Voronkova A.Yu., Fatkhullina I.R.

4 монографии, 3 национальных руководства, 4 клинических рекомендации, 1 докторская и 6 кандидатских диссертаций.

В настоящее время специалисты научно-клинического отдела МВ ФГБНУ «МГНЦ» (рис. 5) продолжают исследования МВ и других наследственных заболеваний легких.

Заключение

За 35 лет деятельности научно-клинического отдела МВ ФГБНУ «МГНЦ» достигнуты впечатляющие успехи в организации медицинской помощи, персонализированной диагностики и терапии пациентов с МВ и другими орфанными заболеваниями в Российской Федерации.

Литература

- Куцев С.И., Кондратьева Е.И. 30 лет научно-клиническому отделу муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова». *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 367–374. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1317>
- Kondratyeva E., Melyanovskaya Y., Sherman V. et al. Study of the genetic and molecular epidemiology of cystic fibrosis based on the patient registry for planning targeted therapy in Russian Federation. *Front. Genet.* 2024; 15: 1383033. DOI: 10.3389/fgene.2024.1383033.
- Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. М.: Медпрактика-М; 2022. Доступно на: https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf
- 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
- Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. (ред.). Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2022 год. М.: Медпрактика-М; 2024. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/_Registre_2022.pdf
- ECFSPR Annual Data Report 2020. Orenti A., Zolin A., Jung A. et al. ECFSPR patient registry. European Cystic Fibrosis Society: Denmark, Karup; 2022. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR_Report_2020_v1.0%20%2807Jun2022%29_web-site.pdf
- Воронкова А.Ю., Мельяновская Ю.Л., Петрова Н.В. и др. Клинико-генетическая характеристика редких патогенных вариантов в гене CFTR у российских больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 148–158. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-148-158.
- Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Булатенко Н.В. и др. Описание редких аллелей гена CFTR при муковисцидозе с помощью функциональных тестов и форсколинового теста на ректальных органах. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 178–188. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-178-188.
- Кондратьева Е.И., Мельяновская Ю.Л., Ефремова А.С. и др. Клинико-генетическая характеристика больных муковисцидозом с впервые описанным патогенным вариантом CFTR с.1083G>A (p.Trp361*) и функциональной оценкой работы хлорного канала. *Медицинская генетика*. 2019; 18 (9): 9–18. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.09.9-18.
- Кондратьева Е.И., Мельяновская Ю.Л., Петрова Н.В. и др. Клинико-генетическая характеристика больных муковисцидозом и функциональная оценка работы хлорного канала с впервые описанным патогенным вариантом D579Y (C.1735G>T). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020; 15 (2): 166–169. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15040.

11. Kondratyeva E., Efremova A., Melyanovskaya Y. et al. Clinical and genetic characterization of patients with cystic fibrosis and functional assessment of the chloride channel with the pathogenic variant c.831G>A (p.Trp277*), described for the first time. *Gene*. 2020; 761: 145023. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145023.
12. Кондратьева Е.И., Краснова М.Г., Мельяновская Ю.Л. и др. Изучение редкого варианта гена CFTR с.1329_1350del в гомозиготном состоянии у ребенка с муковисцидозом с помощью функциональных тестов. *Медицинская генетика*. 2024; 23 (1): 60–68. DOI: 10.25557/2073-7998.2024.01.60-68.
13. Мельяновская Ю.Л., Кондратьева Е.И. Впервые описанный патогенный вариант с.2617G>T гена CFTR. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2024; 2 (1): 142–147. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-2-1-142-147.
14. Kondratyeva E., Melyanovskaya Y., Efremova A. et al. Clinical and genetic characteristics of a patient with cystic fibrosis with a complex allele [E217G; G509D] and functional evaluation of the CFTR channel. *Genes*. 2023; 14: 1705. DOI: 10.3390/genes14091705.
15. 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: 5126–5138. DOI: 10.3390/cimb44100349.
16. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Шерман В.Д. и др. Клиническое наблюдение пациента с муковисцидозом с патогенным вариантом N1303K в генотипе с исследованием функции канала CFTR с помощью метода определения разницы кишечных потенциалов и форсколинового теста на кишечных органоидах. *Альманах клинической медицины*. 2021; 49 (3): 219–225. DOI: 10.18786/2072-0505-2021-49-019.
17. Кондратьева Е.И., Мельяновская Ю.Л., Ефремова А.С. и др. Опыт применения методов оценки функциональности анионного канала CFTR у пациентов с установленным и предполагаемым диагнозом муковисцидоза. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; 116 (2): 60–69. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-60-69.
18. Шадрина В.В., Мельяновская Ю.Л., Фурман Е.Г. Фенотипические проявления варианта гена CFTR с.3140-16T>A (3272-16T>A) в гомозиготном состоянии у ребенка с муковисцидозом. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17 (3): 109–112. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-109-112.
19. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Ефремова А.С. и др. Состояние здоровья близнецов с генотипом F508del/R334W при муковисцидозе и возможности таргетной терапии. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17 (3): 74–82. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-74-82.
20. Воронкова А.Ю., Булатенко Н.В., Мельяновская Ю.Л. и др. Подбор CFTR-модуляторов для детей – носителей генетического варианта W1282R. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17 (3): 83–91. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-83-91.
21. Мельяновская Ю.Л., Красовский С.А., Ефремова А.С. и др. Течение заболевания с оценкой функции хлорного канала и подбор таргетной терапии in vitro у взрослого пациента с муковисцидозом с генотипом 2184insA/L138ins. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020; 15 (2): 170–174. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15041.
22. 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.
23. Kondratyeva E., Bukharova T., Efremova A. et al. Health characteristics of patients with cystic fibrosis whose genotype includes a variant of the nucleotide sequence c.3140-16T>A and functional analysis of this variant. *Genes (Basel)*. 2021; 12 (6): 837. DOI: 10.3390/genes12060837.
24. 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.
25. 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.
26. Efremova A., Kashirskaya N., Krasovskiy S. et al. Comprehensive assessment of CFTR modulators' therapeutic efficiency for N1303K variant. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (5): 2770. DOI: 10.3390/ijms25052770.
27. Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Vasilyeva T.A. et al. High frequency of complex CFTR alleles associated with c.1521_1523delCTT (F508del) in Russian cystic fibrosis patients. *BMC Genomics*. 2022; 23 (1): 252. DOI: 10.1186/s12864-022-08466-z.
28. Мельяновская Ю.Л. Молекулярная эпидемиология муковисцидоза в РФ и комплексная оценка патогенетической роли вариантов гена CFTR на основе изучения функции эпителиальных ионных каналов (ENAC, CFTR, CACCS): Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2023.
29. Kass R.S. The channelopathies: novel insights into molecular and genetic mechanisms of human disease. *J. Clin. Invest.* 2005; 115 (8): 1986–1989. DOI: 10.1172/JCI26011.
30. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/372_2
31. Союз педиатров России. Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза). Методические рекомендации. 2023. Доступно на: https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/Targetnaya_terapiya_MB_metodrekom_2023_compressed.pdf
32. Kondratyeva E., Melyanovskaya Y., Bulatenko N. et al. Clinical and functional characteristics of the E92K CFTR Gene variant in the Russian and Turkish population of people with cystic fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (7): 6351. DOI: 10.3390/ijms24076351.
33. Ефремова А.С., Шерман В.Д., Мельяновская Ю.Л. и др. Исследование функциональной активности CFTR-канала у пациента с муковисцидозом и генотипом E92K/4428insGA. *Вопросы детской диетологии*. 2022; 20 (5): 72–79. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-5-72-79.
34. Краснова М.Г., Мельяновская Ю.Л., Красовский С.А. и др. Описание клинической картины и оценка функциональной активности канала CFTR у пациента с комплексным аллелем [S466X; R1070Q]. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 233–242. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-233-242.
35. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146.
36. Фурман Е.Г., Шадрина В.В., Максимычева Т.Ю. и др. Стоимость терапии пациентов с муковисцидозом в разных возрастных группах с учетом инфекции дыхательного тракта и осложнений. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 238–249. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-238-249.
37. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 226–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.
38. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Паснова Е.В. и др. Эффективность и безопасность тройной терапии (элексафтор / тезакафтор / ивакафтор) у детей с муковисцидозом: 12-месячное наблюдение. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 218–224. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224.
39. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Шерман В.Д. и др. Первые результаты терапии двумя CFTR-модуляторами при муковисцидозе в детском возрасте. *Педиатрия им. Г.Н.Сперанского*. 2022; 101 (3): 98–105. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-98-105.
40. Кондратьева Е.И., В.В. Шадрина, Е.Г. Фурман и др. Оценка переносимости применения лекарственного препарата Тигераза® (Дорназа альфа) по результатам многоцентровой научной программы постмаркетингового применения препарата. *Педиатрия им. Г.Н.Сперанского*. 2021; 100 (3): 218–226. Доступно на: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=382§ion=6227&ysclid=m8d5n-28trz295951755>
41. Шадрина В.В., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю. и др. Результаты проспективного открытого наблюдательного исследования применения препарата дорназа альфа в составе комплексной терапии пациентов с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 206–217. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-206-217.
42. Шадрина В.В., Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю. и др. Переносимость первой дозы ингаляционного маннитол у детей с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 515–521. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-515-521.
43. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Тришина С.В. и др. Изучение эффективности, безопасности и оценка удовлетворенности

- ингаляционной терапией препаратом Тобрамицин-Гобби при синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 197–206. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-197-206.
44. Поляков Д.П., Дайхес Н.А., Юнусов А.С. и др. Риносинусохирургия у детей с муковисцидозом. *Голова и шея*. 2021; 9 (1): 35–44. Доступно на: <https://hnj.science/wp-content/uploads/2021/09/Rhinossinusosurgery-in-children-with-cystic-fibrosis.pdf>
 45. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Будзинский Р.М. Фульминантная форма псевдомембранозного колита у ребенка с муковисцидозом. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2023; 1 (2): 40–52. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-40-52.
 46. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К. и др. Влияние специализированного энтерального питания, обогащенного пробиотиками, на нутритивный статус и микробиоценоз кишечника у детей с муковисцидозом. *Вопросы детской диетологии*. 2024; 22 (3): 20–28. DOI: 10.20953/1727-5784-2024-3-20-28.
 47. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Тлиф А.И., Басова А.В. Опыт коррекции ферментной терапии у детей с муковисцидозом с использованием компьютерных систем и средств сетевой коммуникации. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2023; 1 (2): 116–124. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-116-124.
 48. Максимычева Т.Ю., Крысанов И.С., Куркин Д.В. и др. Энтеральные смеси для нутритивной поддержки больных с муковисцидозом. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2024; 2 (1): 208–215. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-2-1-208-215.
 49. Кондратьева Е.И., Тлиф А.И., Воронкова А.Ю. и др. Характеристика пациентов с муковисцидозом с сахарным диабетом в детском возрасте по данным регистра пациентов с муковисцидозом Российской Федерации 2021 года. *Сахарный диабет*. 2023; 26 (5): 418–426. DOI: 10.14341/DM13064.
 50. Тлиф А.И., Воронкова А.Ю., Кураева Т.Л., Кондратьева Е.И. Показатели углеводного обмена у пациентов школьного возраста с муковисцидозом. *Вопросы детской диетологии*. 2024; 22 (6): 16–24. DOI: 10.20953/1727-5784-2024-6-16-24.
 51. Тлиф А.И., Воронкова А.Ю., Одинаева Н.Д. и др. Влияние таргетной терапии на течение муковисцидоз-зависимого сахарного диабета у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2024; 19 (6): 129–136. Доступно на: <https://www.phdynasty.ru/upload/medialibrary/a12/3yl3pnafwbevdz4jmbcyqvwdawet2.pdf>
 52. Kondratyeva E.I., Zakharova I.N., Ilyenkova N.A. et al. Vitamin D status in Russian children and adolescents: contribution of genetic and exogenous factors. *Front. Pediatr.* 2020; 8: 583206. DOI: 10.3389/fped.2020.583206
 53. Жекайте Е.К., Климов Л.Я., Долбня С.В. и др. Активность антимикробных пептидов у детей с муковисцидозом. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020; 15 (2): 195–200. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15047.
 54. Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Захарова И.Н. и др. Оценка обеспеченности витамином D детей Москвы и Московской области. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66 (2): 78–84. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-78-84.
 55. Жекайте Е.К., Одинаева Н.Д., Воронкова А.Ю. и др. Диагностика и профилактика остеопороза у детей с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 289–294. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-289-294.
 56. Жекайте Е.К., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В. и др. Снижение минеральной плотности кости у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2023; 18 (1): 111–123. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-1-111-123.
 57. Кондратьева Е.И., Ильенкова Н.А., Чикунов В.В. и др. Состояние здоровья пациентов с циррозом печени при муковисцидозе и после трансплантации. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17 (3): 65–73. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-65-73.
 58. Бурмистров Е.М., Краснослободцев К.Г., Аветисян Л.Р. и др. Смешанные бактериально-вирусные инфекции легких у пациентов с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 488–496. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-488-496.
 59. Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю., Жуховицкий В.Г. и др. Микробиологический мониторинг хронической инфекции легких, вызванной *Achromobacter* spp., у пациентов с муковисцидозом. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17 (3): 26–32. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-26-32.
 60. Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. и др. Эпидемиологический надзор за хроническими инфекциями легких, вызванными бактериями *Burkholderia cepacia* complex, бактериями рода *Achromobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* и метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus*, у больных муковисцидозом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020; 19 (1): 14–23. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-14-23.
 61. Аветисян Л.Р., Медведева О.С., Чернуха М.Ю. и др. Эпидемиологические и микробиологические особенности хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной *Staphylococcus aureus*. *Педиатрия*. 2020; 99 (2): 102–111. Доступно на: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=375§ion=5848&ysclid=m8e6g6q05147429125>
 62. Тронза Т.В., Воронкова А.Ю., Федотова Н.Я. и др. Частота выделения и чувствительность изолятов *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* из нижних дыхательных путей к антимикробным препаратам у детей с муковисцидозом. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2023; (1): 62–68. DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-1-62-68.
 63. Новоселова О.Г., Кондратьева Е.И., Петрова Н.В. и др. Влияние полиморфизма генов первой и второй фазы биотрансформации ксенобиотиков и генов, участвующих в метаболизме глутатиона, на тяжесть течения муковисцидоза и риск развития нежелательных побочных реакций на антибактериальную терапию. *Медицинская генетика*. 2020; 19 (10): 64–65. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.10.64-65.
 64. Кондакова Ю.А., Воронкова А.Ю., Зырянов С.К., Бондарева И.Б. Фармакокинетика антибактериальных препаратов при муковисцидозе в детском возрасте. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; (2): 5–13. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-5-13.
 65. Дронов И.А., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю. и др. Возрастные особенности фармакотерапии препаратами амоксицилина у детей, больных муковисцидозом. *Педиатрия*. 2019; 98 (4): 179–188. Доступно на: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=371§ion=5629&ysclid=m8e6uq2b2m364245380>
 66. Кондратьева Е.И., Кондакова Ю.А., Зырянов С.К. и др. Возрастные особенности фармакокинетики ципрофлоксацина у детей, больных муковисцидозом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 21 (Прил. 1): 37. Доступно на: <https://drive.google.com/file/d/1f7xMEfiU-en4INTwOmSI7seagrDGeTp/view>
 67. Новоселова О.Г., Кондратьева Е.И., Петрова Н.В. и др. Влияние полиморфизма генов первой и второй фазы биотрансформации ксенобиотиков и генов, участвующих в метаболизме глутатиона, на тяжесть течения муковисцидоза и риск развития нежелательных побочных реакций на антибактериальную терапию. *Медицинская генетика*. 2020; 19 (10): 64–65. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.10.64-65.
 68. Скачкова Т.С., Князева Е.В., Головешкина Е.Н. и др. Количественное определение ДНК *Pseudomonas aeruginosa* в отделяемом слизистой оболочки ротоглотки у больных муковисцидозом с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. В кн.: Материалы научно-практических конференций в рамках VIII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2022): сборник тезисов. М.; 2022. Доступно на: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=bmpyjr&ysclid=m8e8f8pp1j481845960>
 69. Скачкова Т.С., Князева Е.В., Головешкина Е.Н. и др. Распространенность генетических детерминант антибиотикорезистентности, имеющих особое эпидемиологическое значение, в микробиоте мазков со слизистой оболочки ротоглотки больных муковисцидозом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2023; 22 (4): 44–48. DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-4-44-48.
 70. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.
 71. Киян Т.А., Смирнихина С.А., Демченко А.Г. и др. Новая компьютерная программа автоматизированного анализа движения цилиарного эпителия респираторного тракта для диагностики первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 184–193. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-184-193.
 72. Николаева Е.Д., Овсянников Д.Ю., Стрельникова В.А. и др. Характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией.

Пульмонология. 2023; 33 (2): 198–209. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-198-209.

73. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А. и др. Сравнительная характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией с наличием или без синдрома Картагенера. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 194–205. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-194-205.
74. Raidt J.H., Riepenhausen S., Pennekamp P. Analyses of 1236 genotyped primary ciliary dyskinesia individuals identify regional clusters of distinct DNA variants and significant genotype-phenotype correlations. *Eur. Respir. J.* 2024; 64 (2): 2301769. DOI: 10.1183/13993003.01769-2023.
75. Lucas J.S., Davis S.D., Omran H., Shoemark A. Primary ciliary dyskinesia in the genomics age. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (2): 202–216. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30374-1.
76. Кондратьева Е.И., Киян Т.А., Попова В.М., Брагина Е.Е. Клинический случай первичной цилиарной дискинезии у ребенка до года с впервые описанным патогенным генетическим вариантом гена DNAH5. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2023; 1 (1): 78–87. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-1-1-78-87.
77. Kyian T., Borovikov A., Anisimova I. et al. Expanding the genotypic and phenotypic spectrum of OFD1-related conditions: three more cases. *Genes (Basel)*. 2024; 15 (12): 1633. DOI: 10.3390/genes15121633.
78. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А., Мизерницкий Ю.Л. Классификация первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 731–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738.
10. Kondratyeva E.I., Melyanovskaya Yu.L., Petrova N.V. et al. [Clinical and genetic characteristics of patients with cystic fibrosis and functional assessment of the chloride channel with the newly described pathogenic variant D579Y (C.1735G>T)]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2020; 15 (2): 166–169. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15040 (in Russian).
11. Kondratyeva E., Efremova A., Melyanovskaya Y. et al. Clinical and genetic characterization of patients with cystic fibrosis and functional assessment of the chloride channel with the pathogenic variant c.831G>A (p.Trp277*), described for the first time. *Gene*. 2020; 761: 145023. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145023.
12. Kondratyeva E.I., Krasnova M.G., Melyanovskaya Yu.L. et al. [Study of a rare variant of the CFTR gene c.1329_1350del in a homozygous state in a child with cystic fibrosis using functional tests]. *Meditsinskaya genetika*. 2024; 23 (1): 60–68. DOI: 10.25557/2073-7998.2024.01.60-68 (in Russian).
13. Melyanovskaya Yu.L., Kondratyeva E.I. [The first described pathogenic variant c.2617G>T of the CFTR gene]. *Arkhiv pediatrii i detskoy khirurgii*. 2024; 2 (1): 142–147. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-2-1-142-147 (in Russian).
14. Kondratyeva E., Melyanovskaya Y., Efremova A. et al. Clinical and genetic characteristics of a patient with cystic fibrosis with a complex allele [E217G; G509D] and functional evaluation of the CFTR channel. *Genes*. 2023; 14: 1705. DOI: 10.3390/genes14091705.
15. 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: 5126–5138. DOI: 10.3390/cimb44100349.
16. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Sherman V.D. et al. [A clinical case of cystic fibrosis patient with pathogenic N1303K genotype variant with assessment of the CFTR channel function by intestinal current measurement and forskolin-induced swelling in rectal organoids]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2021; 49 (3): 219–225. DOI: 10.18786/2072-0505-2021-49-019 (in Russian).
17. Kondratyeva E.I., Melyanovskaya Yu.L., Efremova A.S. et al. [Experience in using methods for assessing the functionality of the CFTR anion channel in patients with established and presumptive diagnosis of cystic fibrosis]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2019; 116 (2): 60–69. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-60-69 (in Russian).
18. Shadrina V.V., Melyanovskaya Yu.L., Furman E.G. [Phenotypic manifestations of the CFTR gene variant c.3140-16T>A (3272-16T>A) in a homozygous state in a child with cystic fibrosis]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2022; 17 (3): 109–112. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-109-112 (in Russian).
19. Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Efremova A.S. et al. [Health status of twins with the F508del/R334W genotype in cystic fibrosis and the possibilities of targeted therapy]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2022; 17 (3): 74–82. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-74-82 (in Russian).
20. Voronkova A.Yu., Bulatenko N.V., Melyanovskaya Yu.L. et al. [Selection of CFTR modulators for children – carriers of the W1282R genetic variant]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2022; 17 (3): 83–91. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-83-91 (in Russian).
21. Melyanovskaya Yu.L., Krasovskiy S.A., Efremova A.S. et al. [The course of the disease with an assessment of the chloride channel function and the selection of targeted therapy in vitro in an adult patient with cystic fibrosis with the 2184insA/L138ins genotype]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2020; 15 (2): 170–174. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15041 (in Russian).
22. 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.
23. Kondratyeva E., Bukharova T., Efremova A. et al. Health characteristics of patients with cystic fibrosis whose genotype includes a variant of the nucleotide sequence c.3140-16T>A and functional analysis of this variant. *Genes (Basel)*. 2021; 12 (6): 837. DOI: 10.3390/genes12060837.
24. 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).
25. Efremova Y., Melyanovskaya Y., Krasnova M. et al. Estimation of chloride channel residual function and assessment of targeted drugs

Поступила: 01.03.25
Принята к печати: 12.03.25

References

1. Kutsev S.I., Kondratyeva E.I. [30 years of Research and Clinical Department of Cystic Fibrosis of the Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 367–374. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1317> (in Russian).
2. Kondratyeva E., Melyanovskaya Y., Sherman V. et al. Study of the genetic and molecular epidemiology of cystic fibrosis based on the patient registry for planning targeted therapy in Russian Federation. *Front. Genet.* 2024; 15: 1383033. DOI: 10.3389/fgene.2024.1383033.
3. Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A. et al., eds. [Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2020]. Moscow: Medpraktika-M; 2022. Available at: https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf (in Russian).
4. Krasovskiy S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Yu. et al. (eds.). [Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2021]. St. Petersburg: Blagotvoritel'nyy fond "Ostrova"; 2023. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf (in Russian).
5. Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu. et al. (eds.). [Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2022]. Moscow: Medpraktika-M; 2024. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/_Registre_2022.pdf (in Russian).
6. ECFSPR Annual Data Report 2020. Orenti A., Zolin A., Jung A. et al. ECFSPR patient registry. European Cystic Fibrosis Society: Denmark, Karup; 2022. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR_Report_2020_v1.0%20%2807Jun2022%29_website.pdf
7. Voronkova A.Yu., Melyanovskaya Yu.L., Petrova N.V. et al. [Clinical and genetic characteristics of rare pathogenic variants in the CFTR gene in Russian patients with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 148–158. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-148-158 (in Russian).
8. Efremova A.S., Melyanovskaya Yu.L., Bulatenko N.V. et al. [Description of rare alleles of the CFTR gene in cystic fibrosis using functional tests and the forskolin test on rectal organoids]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 178–188. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-178-188 (in Russian).
9. Kondratyeva E.I., Melyanovskaya Yu.L., Efremova A.S. et al. [Clinical and genetic features of cystic fibrosis patients with novel pathogenic variant CFTR c.1083G>A (p.Trp361*) and functional assessment of the activity of the chloride channel]. *Meditsinskaya genetika*. 2019; 18 (9): 9–18. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.09.9-18 (in Russian).

- 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.
26. Efremova A., Kashirskaya N., Krasovskiy S. et al. Comprehensive assessment of *CFTR* modulators' therapeutic efficiency for N1303K variant. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (5): 2770. DOI: 10.3390/ijms25052770.
27. Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Vasilyeva T.A. et al. High frequency of complex *CFTR* alleles associated with c.1521_1523delCTT (F508del) in Russian cystic fibrosis patients. *BMC Genomics*. 2022; 23 (1): 252. DOI: 10.1186/s12864-022-08466-z.
28. Melyanovskaya Yu.L. [Molecular epidemiology of cystic fibrosis in the Russian Federation and a comprehensive assessment of the pathogenic role of *CFTR* gene variants based on the study of the function of epithelial ion channels (ENAC, *CFTR*, CACCS)]: Diss. Moscow; 2023 (in Russian).
29. Kass R.S. The channelopathies: novel insights into molecular and genetic mechanisms of human disease. *J. Clin. Invest.* 2005; 115 (8): 1986–1989. DOI: 10.1172/JCI26011.
30. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/372_2 (in Russian).
31. The Union of Pediatricians of Russia [Targeted therapy of cystic fibrosis (mucoviscidosis): Methodological guidelines]. 2023. Available at: https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/Tapzernaya_terapiya_MB_metrodekom_2023_compressed.pdf (in Russian).
32. Kondratyeva E., Melyanovskaya Y., Bulatenko N. et al. Clinical and functional characteristics of the E92K *CFTR* Gene variant in the Russian and Turkish population of people with cystic fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (7): 6351. DOI: 10.3390/ijms24076351.
33. Efremova A.S., Sherman V.D., Melyanovskaya Yu.L. et al. [Study of *CFTR* channel functional activity in a patient with cystic fibrosis and E92K/4428insGA genotype]. *Voprosy detskoy dietologii*. 2022; 20 (5): 72–79. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-5-72-79 (in Russian).
34. Krasnova M.G., Melyanovskaya Yu.L., Krasovskiy S.A. et al. [Description of the clinical picture and assessment of the functional activity of the *CFTR* channel in a patient with a complex allele [S466X; R1070Q]]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 233–242. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-233-242 (in Russian).
35. Kondratyeva E.I., Amelina E.L., Chernukha M.Yu. et al. [Review of clinical guidelines "Cystic fibrosis", 2020]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146 (in Russian).
36. Furman E.G., Shadrina V.V., Maksimychева T.Yu. et al. [Cost of therapy for patients with cystic fibrosis in different age groups, taking into account respiratory tract infection and complications]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 238–249. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-238-249 (in Russian).
37. Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. [Targeted therapy for cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 226–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236 (in Russian).
38. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Pasnova E.V. et al. [Efficacy and safety of triple therapy (elcator/tezacaftor/ivacaftor) in children with cystic fibrosis: 12-month follow-up]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 218–224. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224 (in Russian).
39. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Sherman V.D. et al. [First results of treatment with two *CFTR*-modulators for cystic fibrosis in childhood]. *Pediatriya imeni G.N.Speranskogo*. 2022; 101 (3): 98–105. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-98-105 (in Russian).
40. Kondratyeva E.I., Shadrina V.V., Furman E.G. et al. [Estimation of possibility of application of Tigerase® (Dornase alfa) drug on the results of a multicenter scientific program of post marketing use of the drug]. *Pediatriya imeni G.N.Speranskogo*. 2021; 100 (3): 218–226. Available at: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=382§ion=6227&ysclid=m8d5n28trz295951755> (in Russian).
41. Shadrina V.V., Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu. et al. [Results of a prospective open observational study of the use of dornase alfa as part of combination therapy in patients with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 206–217. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-206-217 (in Russian).
42. Shadrina V.V., Zhekaite E.K., Voronkova A.Yu. et al. [Tolerability of the first dose of inhaled mannitol in children with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 515–521. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-515-521 (in Russian).
43. Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Trishina S.V. et al. [Study of efficacy, safety, and patient satisfaction with inhaled tobramycin (Tobramycin-Gobbi) in children with cystic fibrosis and pseudomonas infection]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 197–206. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-197-206 (in Russian).
44. Polyakov D.P., Daykhes N.A., Yunusov A.S. et al. [Rhinosinus surgery in children with cystic fibrosis]. *Golova i sheya*. 2021; 9 (1): 35–44. Available at: <https://hnj.science/wp-content/uploads/2021/09/Rhinosinusosurgery-in-children-with-cystic-fibrosis.pdf> (in Russian).
45. Maksimychева T.Yu., Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Budzinsky R.M. [The fulminant form of pseudomembranous colitis in a child with cystic fibrosis]. *Arkhiv pediatrii i detskoy khirurgii*. 2023; 1 (2): 40–52. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-40-52 (in Russian).
46. Maksimychева T.Yu., Kondratyeva E.I., Zhekaite E.K. et al. [Effect of specialized enteral nutrition enriched with probiotics on the nutritional status and intestinal microbiocenosis in children with cystic fibrosis]. *Voprosy detskoy dietologii*. 2024; 22 (3): 20–28. DOI: 10.20953/1727-5784-2024-3-20-28 (in Russian).
47. Maksimychева T.Yu., Kondratyeva E.I., Tlif A.I., Basova A.V. [Experience of correction of enzyme therapy in children with cystic fibrosis using computer systems and network communication tools]. *Arkhiv pediatrii i detskoy khirurgii*. 2023; 1 (2): 116–124. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-116-124 (in Russian).
48. Maksimychева T.Yu., Krysanov I.S., Kurkin D.V. et al. [Enteral formulas for nutritional support of patients with cystic fibrosis]. *Arkhiv pediatrii i detskoy khirurgii*. 2024; 2 (1): 208–215. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-2-1-208-215 (in Russian).
49. Kondratyeva E.I., Tlif A.I., Voronkova A.Yu. et al. [Characteristics of patients with cystic fibrosis-dependent diabetes mellitus in childhood according to the 2021 registry of patients with cystic fibrosis of the Russian Federation]. *Sakharnyy diabet*. 2023; 26 (5): 418–426. DOI: 10.14341/DM13064 (in Russian).
50. Tlif A.I., Voronkova A.Yu., Kuraeva T.L., Kondratyeva E.I. [Indices of carbohydrate metabolism in school-aged children with cystic fibrosis]. *Voprosy detskoy dietologii*. 2024; 22 (6): 16–24. DOI: 10.20953/1727-5784-2024-6-16-24 (in Russian).
51. Tlif A.I., Voronkova A.Yu., Odinaeva N.D. et al. [Effect of targeted therapy on the course of cystic fibrosis-related diabetes mellitus in children]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2024; 19 (6): 129–136. Available at: <https://www.phdynasty.ru/upload/medialibrary/a12/3yl3pnafwbevzdc4jm6cyqvwdaewt2.pdf> (in Russian).
52. Kondratyeva E.I., Zakharova I.N., Ilyenkova N.A. et al. Vitamin D status in Russian children and adolescents: contribution of genetic and exogenous factors. *Front. Pediatr.* 2020; 8: 583206. DOI: 10.3389/fped.2020.583206.
53. Zhekaite E.K., Klimov L.Ya., Dolbnya S.V. et al. [Activity of the antimicrobial peptide in children with cystic fibrosis]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2020; 15 (2): 195–200. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15047 (in Russian).
54. Kondratyeva E.I., Loshkova E.V., Zakharova I.N. et al. [Assessment of vitamin D status of children in Moscow and the Moscow region]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2021; 66 (2): 78–84. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-78-84 (in Russian).
55. Zhekaite E.K., Odinaeva N.D., Voronkova A.Yu. et al. [Diagnosis and prevention of osteoporosis in children with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 289–294. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-289-294 (in Russian).
56. Zhekaite E.K., Kondratyeva E.I., Loshkova E.V. et al. [Decline in bone mineral density in children]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2023; 18 (1): 111–123. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-1-111-123 (in Russian).
57. Kondratyeva E.I., Ilyenkova N.A., Chikunov V.V. et al. [Health status of cystic fibrosis patients with liver cirrhosis and after liver transplantation]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2022; 17 (3): 65–73. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-65-73 (in Russian).
58. Burmistrov E.M., Krasnoslobodtsev K.G., Avetisyan L.R. et al. [Mixed bacterial-viral lung infections in patients with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 488–496. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-488-496 (in Russian).
59. Avetisyan L.R., Chernukha M.Yu., Zhukhovitsky V.G. et al. [Microbiological monitoring of chronic lung infection caused by *Achromobacter* spp. in patients with cystic fibrosis]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2022; 17 (3): 26–32. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-26-32 (in Russian).

60. Avetisyan L.R., Shaginyan I.A., Chernukha M.Yu. et al. [Directions of epidemiological surveillance of chronic lung infections caused by *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis]. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2020; 19 (1): 14–23. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-14-23 (in Russian).
61. Avetisyan L.R., Chernukha O.S., Shaginyan I.A. et al. [Epidemiological and microbiological features of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis caused by *Staphylococcus aureus*]. *Pediatrics*. 2020; 99 (2): 102–111. Available at: <https://pediatricsjournal.ru/archive?show=375§ion=5848&ysclid=m8e6g6q05147429125> (in Russian).
62. Tronza T.V., Voronkova A.Yu., Fedotova N.Ya. et al. [Frequency of isolation and sensitivity of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the lower respiratory tract in children with cystic fibrosis]. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2023; (1): 62–68. DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-1-62-68 (in Russian).
63. Novoselova O.G., Kondratyeva E.I., Petrova N.V. et al. [The influence of polymorphism of genes of the first and second phase of xenobiotic biotransformation and genes involved in glutathione metabolism on the severity of cystic fibrosis and the risk of developing adverse reactions to antibacterial therapy]. *Meditsinskaya genetika*. 2020; 19 (10): 64–65. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.10.64-65 (in Russian).
64. Kondakova Yu.A., Voronkova A.Yu., Zyryanov S.K., Bondareva I.B. [Pharmacokinetics of anti-bacterial preparations in cystic fibrosis in children]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2019; (2): 5–13. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-5-13 (in Russian).
65. Dronov I.A., Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu. et al. [Age peculiarities of pharmacotherapy with amoxicillin preparations in children with cystic fibrosis]. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 179–188. Available at: <https://pediatricsjournal.ru/archive?show=371§ion=5629&ysclid=m8e6uq2b2m364245380> (in Russian).
66. Kondratyeva E.I., Kondakova Yu.A., Zyryanov S.K. et al. [Age-related features of ciprofloxacin pharmacokinetics in children with cystic fibrosis]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2019; 21 (Suppl. 1): 37. Available at: <https://drive.google.com/file/d/1f7xMEfiU-en4INTwOmSI7se-agrDGe7p/view> (in Russian).
67. Novoselova O.G., Kondratyeva E.I., Petrova N.V. et al. [Association of polymorphic variants of xenobiotic biotransformation genes and glutathione metabolizing genes with clinical course of cystic fibrosis, antimicrobial therapy efficacy and adverse reactions]. *Meditsinskaya genetika*. 2020; 19 (10): 64–65. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.10.64-65 (in Russian).
68. Skachkova T.S., Knyazeva E.V., Goloveshkina E.N. et al. [Quantitative determination of *Pseudomonas aeruginosa* DNA in the secretions of the oropharyngeal mucosa of patients with cystic fibrosis using real-time polymerase chain reaction]. In: [Proceedings of scientific and practical conferences within the framework of the VIII Russian congress of laboratory medicine (RCLM 2022): abstracts]. Moscow; 2022. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=bmpyjr&ysclid=m8e8f8pp1j481845960> (in Russian).
69. Skachkova T.S., Knyazeva E.V., Goloveshkina E.N. et al. [The prevalence of genetic determinants of antibiotic resistance, which are of particular epidemiological consequences, in the microbiota of the oropharyngeal swabs in patients with cystic fibrosis]. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2023; 22 (4): 44–48. DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-4-44-48 (in Russian).
70. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitsky Yu.L. et al. [Primary ciliary dyskinesia: review of the 2022 draft clinical guidelines]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538 (in Russian).
71. Kiyan T.A., Smirnikhina S.A., Demchenko A.G. et al. [A new software for automated analysis of respiratory tract ciliary epithelium movement for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 184–193. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-184-193 (in Russian).
72. Nikolaeva E.D., Ovsyannikov D.Yu., Strelnikova V.A. et al. [Characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 198–209. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-198-209 (in Russian).
73. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kiyan T.A. et al. [Comparative characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia with or without Kartagener syndrome]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 194–205. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-194-205 (in Russian).
74. Raidt J.H., Riepenhausen S., Pennekamp P. Analyses of 1236 genotyped primary ciliary dyskinesia individuals identify regional clusters of distinct DNA variants and significant genotype-phenotype correlations. *Eur. Respir. J.* 2024; 64 (2): 2301769. DOI: 10.1183/13993003.01769-2023.
75. Lucas J.S., Davis S.D., Omran H., Shoemark A. Primary ciliary dyskinesia in the genomics age. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (2): 202–216. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30374-1.
76. Kondratyeva E.I., Kiyan T.A., Popova V.M., Bragina E.E. [A clinical case of primary ciliary dyskinesia in a child under one year old with a pathogenic genetic variant of the DNAH5 gene described for the first time]. *Arkhiv pediatrii i detskoy khirurgii*. 2023; 1 (1): 78–87. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-1-1-78-87 (in Russian).
77. Kyian T., Borovikov A., Anisimova I. et al. Expanding the genotypic and phenotypic spectrum of OFD1-related conditions: three more cases. *Genes (Basel)*. 2024; 15 (12): 1633. DOI: 10.3390/genes15121633.
78. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kiyan T.A., Mizernitsky Yu.L. [Classification of primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 731–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738 (in Russian).

Received: March 01, 2025

Accepted for publication: March 12, 2025

Информация об авторах / Authors Information

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 (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)

orcid.org/0000-0001-6395-0407; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783–2021)

Кутев Сергей Иванович — д. м. н., академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель Этического комитета Минздрава России, президент Ассоциации медицинских генетиков; тел.: (495) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (SPIN-код: 5544-8742; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Sergey I. Kutsev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Chief Freelance Specialist in Medical Genetics, Ministry of Health of the Russian Federation, Chairman of the Ethics Committee, Ministry of Health of the Russian Federation, President of the Association of Medical Geneticists; tel.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (SPIN-code: 5544-8742; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Участие авторов

Кондратьева Е.И. — идея статьи, существенный вклад в анализ и описание данных, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи

Куцев С.И. — концепция и дизайн исследования, формализация задачи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи. Оба автора 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

Kondratyeva E.I. — idea of the article, significant contribution to the analysis and description of the data, editing the text, approval of the final version of the manuscript

Kutsev S.I. — concept and design of the study, formalization of the task, a significant (important) edit to increase the scientific value of the article, approval of the final version of the manuscript.

Both authors made substantial contributions 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.

Новые возможности таргетной терапии муковисцидоза

Е.И.Кондратьева^{1,2} ✉, С.Н.Авдеев³, С.И.Куцев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, 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

³ 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

Муковисцидоз (МВ) — это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное дисфункцией белка трансмембранного регулятора проводимости МВ (CFTR), которое может манифестировать с рождения и прогрессировать на протяжении всей жизни человека. МВ приводит к мультисистемному поражению, при котором значительно сокращается продолжительность жизни. **Целью** обзора являлось проведение анализа применения CFTR-модулятора элексафтор (ELX) / тезакафтор (TEZ) / ивакафтор (IVA) для обоснования применения модулятора нового поколения ванзакафтор (VNZ) / TEZ / дейтивакафтор (D-IVA) и оценки его эффективности. **Результаты.** По результатам анализа 35 научных публикаций о таргетной терапии МВ и по данным исследований III фазы применения комбинации VNZ / TEZ / D-IVA описаны эффективность и безопасность таргетной терапии МВ. **Заключение.** Отмечено, что VNZ / TEZ / D-IVA — это следующее поколение CFTR-модуляторов, обладающее повышенными возможностями для дальнейшего улучшения клинических результатов и еще большего увеличения долгосрочных результатов за счет восстановления нормальной функции CFTR-канала у большего числа пациентов с МВ, предлагающее большие удобства для больных и лиц, осуществляющих уход.

Ключевые слова: муковисцидоз, CFTR-модулятор, ванзакафтор, варианты, нежелательные реакции.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

© Кондратьева Е.И. и соавт., 2025

Для цитирования: 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

New possibilities for targeted therapy of cystic fibrosis

Elena I. Kondratyeva^{1,2} ✉, Sergey N. Avdeev³, Sergey I. Kutsev¹

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, Moscow Region, Mytishchi, 141009, Russia

³ 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

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive disorder caused by dysfunction of the CF transmembrane conductance regulator (CFTR) protein that can manifest at birth and progresses throughout life. CF results in multisystem disease with significantly reduced life expectancy. **The aim** of the review was to analyze the use of the CFTR modulator elxacaftor (ELX) / tezacaftor (TEZ) / ivacaftor (IVA) to justify the use of the new-generation modulator vanzacaftor (VNZ) / TEZ / deitvacaftor (D-IVA) and evaluate its efficacy. **Results.** We analyzed 35 scientific publications on CF and its targeted therapy and described the efficacy and safety of the VNZ/TEZ/D-IVA combination in patients with CF ($n = 1,049$) according to the phase III studies. **Conclusion.** VNZ/TEZ/D-IVA is a next generation CFTR modulator with increased potential to further improve clinical outcomes and further enhance long-term outcomes by restoring normal CFTR function in a larger number of CF patients. Additionally, VNZ/TEZ/D-IVA may improve treatment convenience for patients and caregivers.

Key words: cystic fibrosis, CFTR-modulator, vanzacaftor, variants, adverse reactions.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. There was no sponsorship or financial support for the article.

© Kondratyeva E.I. et al., 2025

For citation: Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kutsev S.I. New possibilities for targeted therapy of cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (2): 167–176 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-167-176

Муковисцидоз (МВ) – это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное дисфункцией белка трансмембранного регулятора проводимости МВ (CFTR), которое может манифестировать с рождения и прогрессирует на протяжении всей жизни человека, приводя к мультисистемному поражению, значительно сокращая продолжительность жизни [1]. МВ страдают > 92 000 человек в мире, при этом ожидается, что в российский регистр пациентов с МВ в 2023 г. войдут 4 058 пациентов [2, 3].

Дисфункция белка CFTR возникает из-за мутаций в гене *CFTR*, который кодирует хлорный CFTR-канал, регулирующий поток хлоридов и других ионов через эпителий различных тканей, включая респираторный тракт, поджелудочную железу и другие органы желудочно-кишечного тракта, а также потовые железы. До введения таргетной терапии у пациентов с МВ отмечено увеличение медианы (*Me*) выживаемости – с 4–5 лет в 1954 г. до 40 лет в 2010–2014 гг., а в регистрах 2019 г. стран Западной Европы, Северной Америки и Австралии этот показатель составил 44–53 года [4, 5].

Основной причиной заболеваемости и смертности больных МВ является прогрессирующее снижение легочной функции [6]. Клиническими проявлениями патологии легких являются бронхит, прогрессирующая обструкция дыхательных путей и бронхоэктазы с периодами усиления респираторных симптомов на фоне обострений, связанных с увеличением бактериальной нагрузки в дыхательных путях.

Целью обзора являлось проведение анализа применения CFTR-модулятора элексафтор (ELX) / тезакафтор (TEZ) / ивакафтор (IVA) для обоснования применения модулятора нового поколения ванзакафтор (VNZ) / TEZ / дейтивакафтор (D-IVA) и оценки его эффективности.

При использовании CFTR-модуляторов изменился подход к терапии МВ за счет восстановления функ-

ции CFTR. В настоящее время CFTR-модуляторы являются стандартом лечения пациентов с МВ [7]. Из 5 комбинаций CFTR-модуляторов, зарегистрированных в мире для коррекции последствий дефекта гена *CFTR*, в России в настоящее время зарегистрированы 2 препарата (табл. 1) [8, 9].

Клинические проявления МВ и бремя повседневного ухода приводят к ухудшению качества жизни, связанного с психическим и физическим здоровьем (*Health-Related Quality of Life – HRQoL*), пациентов с МВ, а также их семей и лиц, осуществляющих уход [10]. По результатам рандомизированных и постмаркетинговых клинических исследований продемонстрированы преимущества тройной терапии ELX / TEZ / IVA перед другими видами таргетной терапии для носителей варианта F508del [11–15]. По данным Кохрановского обзора исследований применения корректоров в комбинации с потенциаторами или при монотерапии пациентов-носителей вариантов гена *CFTR* II класса (чаще всего F508del) показано, что доказательств получения клинически значимых эффектов от монотерапии корректорами при генотипе F508del/F508del недостаточно, а двойная терапия лумакафтор (LUM) / IVA, TEZ / IVA может рассматриваться в качестве стандартной только в исключительных обстоятельствах (тройная терапия не переносится пациентом или не подходит по возрасту). Применение обоих указанных препаратов двойной терапии приводит к незначительному улучшению качества жизни и дыхательной функции [16].

Комбинация элексафтор / тезакафтор / ивакафтор

Продемонстрированы беспрецедентные преимущества одобренного Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных

Таблица 1
Патогенетические лекарственные препараты для терапии муковисцидоза

Table 1
Pathogenetic drugs for the therapy of cystic fibrosis

МНН	Возраст назначения	Торговое наименование	Регистрация		Наличие в ЖНВЛП	Наличие в КР	
			Российская Федерация	Евросоюз / США		отечественных	зарубежных
IVA / LUM	С 1 года	Оркамби	Да (с 2020 г.) С 2 лет	Да (с 2015 г.)	Да	Да*	Да
ELX / IVA / TEZ	С 2 лет	Трикафта Трилекса	Да (2023 г.) С 6 лет	Да (с 2019 г.)	Нет	Включен в КР 2025 г. (на утверждении)	Да
VNZ / TEZ / D-IVA	–	Алифтрек	Нет	2024 С 6 лет	Нет	Нет	Да
IVA	С 1 мес.	Калидеко	Нет	Да (с 2012 г.)	Нет	Нет	Да
IVA / TEZ	С 6 лет	Симдеко	Нет	Да (с 2018 г.)	Нет	Нет	Да

Примечание: МНН – международное непатентованное наименование; IVA – ивакафтор; LUM – лумакафтор; ELX – элексафтор; VNZ – ванзакафтор; TEZ – тезакафтор; D-IVA – дейтивакафтор; ЖНВЛП – перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов; КР – клинические рекомендации; * – клинические рекомендации (Кистозный фиброз (муковисцидоз), 24.09.21); Инструкция по медицинскому применению (ивакафтор / лумакафтор) ЛП-006652 от 02.12.20; Инструкция по медицинскому применению (ивакафтор / лумакафтор) ЛП-007000 от 12.05.21; Инструкция по медицинскому применению (ивакафтор + элексафтор + тезакафтор / ивакафтор) ЛП-002512 от 13.06.23.

Note: Clinical Guidelines (Cystic fibrosis, 24.09.21); Instructions for medical use (ivacaftor/lumacaftor) LP-006652 dated December 02, 2020; Instructions for medical use (ivacaftor/lumacaftor) LP-007000 dated May 12, 2021; Instructions for medical use (ivacaftor + elexacaftor + tezacaftor/ivacaftor) LP-002512 dated June 13, 2023.

средств (*Food and Drug Administration* – FDA, 2019) CFTR-модулятора ELX / TEZ / IVA в клинических испытаниях у пациентов с МВ разного возраста (включая детей старше 2 лет) и генотипов [8, 17–19]. В декабре 2024 г. FDA расширило список патогенных вариантов, чувствительных к терапии ELX / TEZ / IVA, за счет дополнительных 94 мутаций¹.

По данным исследований, выполненных в реальной клинической практике, подтверждены положительные результаты применения ELX / TEZ / IVA у пациентов с МВ и преимущества для системы здравоохранения в целом. Благодаря высокой эффективности при использовании ELX / TEZ / IVA, по прогнозам, изменится траектория заболевания и увеличится выживаемость пациентов с МВ более чем на 30 лет. Наибольшие преимущества получают больные МВ, начавшие лечение CFTR-модулятором в раннем возрасте, до развития выраженных повреждений органов-мишеней. *Me* прогнозируемой выживаемости для пациентов с МВ, гомозиготных по F508del, получавших лечение ELX / TEZ / IVA, составит 71,6 года. Это на 23,2 года больше по сравнению с таковой при применении комбинации TEZ / IVA, на 26,2 года больше по сравнению с LUM / IVA и на 33,5 года больше по сравнению с базисной терапией МВ. При лечении ELX / TEZ / IVA снижается количество легочных обострений и случаев трансплантаций легких [20, 21].

В связи с высокой клинической эффективностью ELX / TEZ / IVA такой важный параметр улучшения функции легких, как объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), может потерять свою ценность при дальнейших клинических испытаниях, для этого необходимы более чувствительные маркеры оценки дальнейшего восстановления функции CFTR в условиях клинических испытаний новых CFTR-модуляторов.

Показатель потовой пробы является прямым отражением функции CFTR, хорошо зарекомендовавшим себя методом диагностики МВ и прогностическим фактором тяжести заболевания [9, 22–25]. Показатели потового теста всегда имели решающее значение для оценки влияния CFTR-модуляторов и использовались в качестве конечной точки в большинстве испытаний III фазы [17–19, 24–27]. Известно, что у пациентов с исходно более высокой функцией CFTR отмечаются более низкие концентрации хлоридов пота (< 60 ммоль / л), большая выживаемость, лучшие функция легких и нутритивный статус [28].

По результатам объединенного анализа данных пациентов с МВ в возрасте ≥ 12 лет, участвовавших в исследованиях CFTR-модуляторов, показано, что опосредованное модулятором улучшение функции хлорного канала, измеряемое более низкими показателями потовой пробы, связано с улучшением клинических исходов. Наиболее благоприятные исходы наблюдались у людей с МВ, достигших концентраций хлоридов пота < 60 ммоль / л [17–19, 26]. Краткосрочные преимущества наблюдались при определе-

нии функции легких (ОФВ₁), оценке качества жизни CFQ-R [29], индекса массы тела (ИМТ), респираторных симптомов, долгосрочные – при определении годового темпа изменения ОФВ₁ и числа обострений.

При разработке новых CFTR-модуляторов существуют 3 следующих направления:

- **Создание препаратов для повышения эффективности в отношении снижения показателей потового теста.** Самым эффективным препаратом до 2025 г. считался ELX / TEZ / IVA, который не восстанавливает функцию CFTR до нормального уровня, характеризуемого концентрацией хлоридов пота < 30 ммоль / л у всех пациентов. В исследованиях III фазы показано, что после 4-недельного приема ELX / TEZ / IVA только 20,5 % пациентов с МВ в возрасте ≥ 12 лет и 39,0 % – в возрасте 6–11 лет достигли уровня хлоридов пота < 30 ммоль / л. Аналогично, у 22,0 % участников в возрасте ≥ 12 лет, получавших ELX / TEZ / IVA в течение 52 нед., достигнут уровень хлоридов пота < 30 ммоль / л [26, 30]. Нормализация потового теста у российских пациентов в возрасте 6–18 лет, в основном являющихся гетерозиготами по F508del и получавших тройную терапию в течение 12 мес., наблюдалась в 28,5 % случаев (проводимость пота < 50 ммоль / л NaCl) [31].
- **Оптимизация схем приема препарата и снижение потребности в дополнительной терапии.** На фоне таргетной терапии пациенты с МВ продолжают испытывать клинические проявления заболевания, включая легочные обострения, желудочно-кишечные симптомы, сахарный диабет, связанный с МВ, экзокринную недостаточность поджелудочной железы, нуждаются в госпитализации, получают дорогостоящую базисную терапию, по-прежнему сталкиваются с высокими затратами времени на лечение. Доступные в настоящее время CFTR-модуляторы требуют ежедневного двукратного приема с жиросодержащей пищей. Однократный прием препарата обеспечивает большую гибкость и удобство для пациентов с МВ и их родственников, а раннее начало приема высокоэффективных CFTR-модуляторов может потенциально снизить потребность или отсрочить время начала терапии некоторыми видами препаратов.
- **Создание CFTR-модуляторов для новых групп пациентов, генотипы которых не входят в инструкции к существующим препаратам.** Пациенты с МВ, носители специфических, редких мутаций CFTR, не подходящие для терапии одобренными CFTR-модуляторами из-за недоказанной клинической эффективности или прекратившие терапию (около 6 000 больных МВ в США и Европе) по причине отсутствия эффективности, ожидают новых препаратов [32–34]. Такими пациентами, например, являются носители комплексных аллелей, особенно с генотипом F508del; L467F/1 класс.

¹ <https://www.cff.org/sites/default/files/2022-02/Trikafra-Approved-Mutations.pdf>

Ванзакафтор / тезакафтор / дейтивакафтор – новое поколение CFTR-модуляторов

В декабре 2024 г. FDA одобрен новый таргетный препарат VNZ / TEZ / D-IVA для пациентов в возрасте ≥ 6 лет с хотя бы 1 вариантом F508del в генотипе или пациентов, имеющих хотя бы 1 из вариантов, чувствительных к ELX / TEZ / IVA (включая дополнительно 94 варианта), или 1 из 31 патогенных вариантов, чувствительных только к VNZ / TEZ / D-IVA².

VNZ / TEZ / D-IVA – CFTR-модулятор, эффективность которого изучалась в исследованиях III фазы ($n = 1\,049$)^{3,4} [26, 30]. Препарат является комбинацией 2 классов модуляторов с комплементарными механизмами действия. VNZ и TEZ – это корректоры, которые связываются с различными участками белка CFTR и оказывают аддитивное действие, облегчая клеточную обработку и транспортировку отдельных мутантных форм CFTR (включая F508del-CFTR) для увеличения количества белка

CFTR, доставляемого на поверхность клетки. D-IVA потенцирует открытие (или гейтирование) канала CFTR на поверхности клетки. Препарат назначается 1 раз в день.

Программа клинического исследования VNZ / TEZ / D-IVA у пациентов старше 6 лет состояла из 11 исследований I фазы, 2 исследований II фазы, 3 основных исследований III фазы (пациенты 6–11 лет и старше 12 лет). Результаты 2 исследований с участием пациентов с MB в возрасте старше 12 лет и 1 исследования в когорте от 6 до 11 лет представлены в данном обзоре (табл. 2). Исследование в разных возрастных группах продолжается.

Клинические исследования I фазы проведены для определения фармакокинетики и безопасности VNZ / TEZ / D-IVA у здоровых субъектов, пациентов с печеночной недостаточностью и лиц с MB. Результаты, полученные в исследованиях II фазы, способствовали выбору дозы и началу исследований III фазы (см. табл. 2). Исследования III фазы проведены для

Таблица 2

Характеристика исследований II–III фазы комбинации ванзакафтор / тезакафтор / дейтивакафтор [26, 30]

Table 2

Phase II–III studies of vanzacaftor/tezacaftor/deyivacaftor [26, 30]

Исследование	Тип исследования и дизайн	Популяция, количество пациентов
Исследования II фазы		
VX18-121-101 (завершено)	Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование для оценки безопасности и эффективности VNZ (5, 10, 20 мг в день) в комбинации с TEZ 100 мг в день и D-IVA 150 мг в день	Пациенты с MB ≥ 18 лет: • Часть 1: 58 F/MF • Часть 2: 29 F/F
VX18-561-101 (завершено)	Рандомизированное двойное слепое IVA-контролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности D-IVA (25, 50, 150 и 250 мг в день)	75 пациентов с MB ≥ 18 лет с мутациями нарушения проводимости (gating) – CFTR
Исследования III фазы		
SKYLINE-102 / VX20-121-102 (завершено)	Рандомизированное двойное слепое ELX / TEZ / IVA-контролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности VNZ / TEZ / D-IVA (52 нед. терапии)	405 пациентов с MB ≥ 12 лет с F/MF генотипами
SKYLINE-103 / VX20-121-103 (завершено)	Рандомизированное двойное слепое ELX / TEZ / IVA-контролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности VNZ / TEZ / D-IVA (52 нед. терапии)	574 пациента с MB ≥ 12 лет с F/F, F/G, F/Rf и TCR/non-F генотипами
SKYLINE-104 / VX20-121-104 (проводится)	Открытое исследование безопасности и эффективности для оценки долгосрочной безопасности VNZ / TEZ / D-IVA (96 нед. терапии)	Предполагается включение 850 пациентов с MB ≥ 12 лет с F-мутациями, участвовавшие в исследованиях SKYLINE-102 или -103
RIDGELINE-105 / VX20-121-105 (когорты A1/B1 – завершено, когорта A2 – проводится)	Открытое исследование фармакокинетики, безопасности, переносимости и эффективности VNZ / TEZ / D-IVA:	Пациенты с MB с хотя бы 1 мутацией TCR, 1–11 лет:
	Часть A: 22 дня Часть B: 24 нед.	• Когорта A1: 17 пациентов 6–11 лет • Когорта B1: 78 пациентов 6–11 лет
VX20-121-106 (проводится)	Открытое исследование безопасности и эффективности для оценки долгосрочной безопасности VNZ / TEZ / D-IVA (96 нед. терапии)	Пациенты с MB хотя бы с одной мутацией TCR, участвовавшие в исследовании RIDGELINE-105: • Когорта 1: 76 пациентов ≥ 6 лет

Примечание: VNZ – ванзакафтор; TEZ – тезакафтор; D-IVA – дейтивакафтор; ELX – элексакафтор; IVA – ивакафтор; MB – муковисцидоз; F – F508del мутация; G – мутация, связанная с нарушением проводимости 3-го класса; MF – мутация с минимальной функцией; RF – мутация с остаточной функцией; TCR – мутация чувствительная к тройной комбинации элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор.

Note: F – a F508del mutation; G – a mutation associated with a class 3 conduction disorder; MF – a minimal function mutation; RF – a residual function mutation; TCR – a mutation sensitive to triple combination elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

² <https://www.cff.org/news/2024-12/fda-approves-new-cfir-modulator>

³ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05033080>

⁴ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05076149>

оценки безопасности и эффективности комбинации VNZ / TEZ / D-IVA у пациентов с МВ разного возраста и генотипа.

Программа III фазы включала в себя 2 рандомизированных двойных слепых контролируемых 52-недельных исследования у пациентов в возрасте старше 12 лет, у которых в генотипе есть хотя бы 1 мутация F508del или мутация TCR (определяемая как ELX / TEZ / IVA-чувствительная) (SKYLINE-102 и -103), а также 24-недельное открытое исследование, по данным которого оценивалась фармакокинетика, безопасность, переносимость и эффективность VNZ / TEZ / D-IVA у детей с МВ в возрасте 6–11 лет (RIDGELINE-105).

В исследованиях SKYLINE-102 и -103 (см. табл. 2) были достигнуты все первичные и ключевые вторичные конечные точки, что свидетельствует о том, что VNZ / TEZ / D-IVA не уступает по эффективности ELX / TEZ / IVA по влиянию на функцию легких (ОФВ₁) и превосходит ELX / TEZ / IVA по восстановлению функции CFTR-канала (снижение уровня хлоридов пота). Способность VNZ / TEZ / D-IVA достигать меньшей эффективности по сравнению с ELX / TEZ / IVA в отношении ОФВ₁ является важным результатом, учитывая очень высокий стандарт, установленный при терапии ELX / TEZ / IVA [26].

В отношении основных вторичных конечных точек показано, что VNZ / TEZ / D-IVA превосходит ELX / TEZ / IVA в нормализации функции ионного CFTR-канала, что приводит к снижению уровня хлоридов пота. При этом у большего числа участников достигнуты уровни ниже диагностического порога (< 60 ммоль / л) и нормальные (< 30 ммоль / л).

В соответствии с более значительным улучшением функции хлорного CFTR-канала также наблюдались преимущества по другим клинически значимым конечным точкам эффективности (годовая частота обострений на фоне лечения ELX / TEZ / IVA – 0,42, VNZ / TEZ / D-IVA – 0,32, абсолютные изменения качества жизни по данным пересмотренного вопросника по муковисцидозу (*Cystic Fibrosis Questionnaire Revised – CFQ-R RD*) относительно исходного уровня составили –1,6 (1,0) для ELX / TEZ / IVA и 0,8 (1,0) – для VNZ / TEZ / D-IVA), изменение ИМТ через 52 нед. – 0,08 и 0,30 кг / м² соответственно⁵. Стойкость достигнутого эффекта продемонстрирована через 52 нед. лечения VNZ / TEZ / D-IVA (см. рисунок) [26].

По результатам апостериорного анализа с использованием данных SKYLINE-102 и -103 выявлены лучшие показатели качества жизни при терапии VNZ / TEZ / D-IVA на основе оценки вопросника по МВ (CFQ-R-8D) ($p = 0,00240$ – в SKYLINE-102;

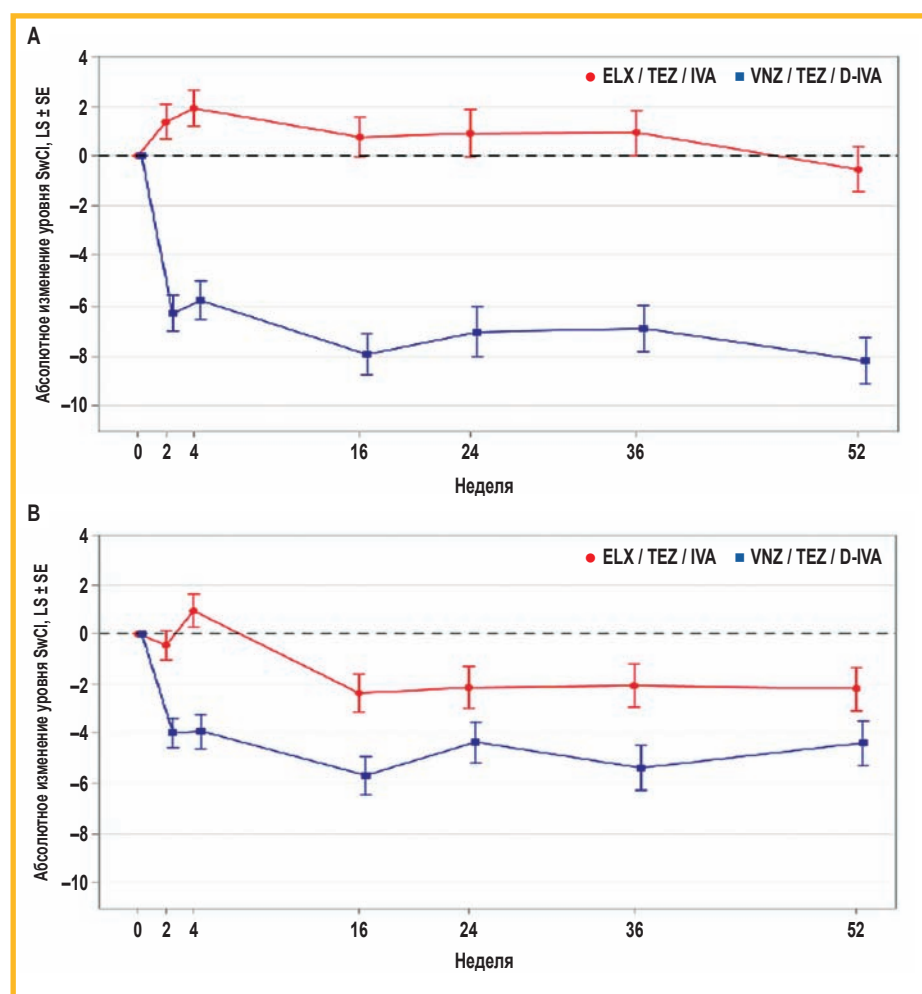


Рисунок. Абсолютное изменение среднего значения от исходного значения показателей потового теста в течение 52 нед.:

A – исследование SKYLINE-102;

B – исследование SKYLINE-103

Примечание: VNZ – ванзакафтор; TEZ – тезакафтор; D-IVA – дейтивакафтор; ELX – элексакафтор; IVA – ивакафтор; SwCl – изменение уровня хлоридов пота.

Figure. Absolute change in mean sweat test score from baseline over 52 weeks: A – SKYLINE-102 Study; B – SKYLINE-103 Study

Note: SwCl, change in sweat chloride level.

⁵ <https://www.alyfirekhcp.com/trials-1-2>

$p = 0,0055$ — в объединенном анализе SKYLINE-102 и -103). Таким образом, восстановление функции CFTR с помощью VNZ / TEZ / D-IVA может не только снизить частоту обострений и связанных с ним затрат на терапию, но и повысить качество жизни пациентов с МВ.

Применение комбинации ванзакафтор / тезакафтор / дейтивакафтор у пациентов с муковисцидозом в возрасте 6–11 лет (RIDGELINE-105)

RIDGELINE-105 — это однокрупное многоцентровое открытое исследование III фазы, по результатам которого оценивались фармакокинетика, безопасность, переносимость и эффективность VNZ / TEZ / D-IVA у детей 1–11 лет с МВ по крайней мере с 1 мутацией в гене *CFTR* (включая F508del), реагирующей на тройную комбинацию, в 3 отдельных возрастных группах (6–11, 2–5 и 1–2 лет). В настоящее время получены и опубликованы результаты в 1-й группы детей — 6–11 лет [30].

При использовании препарата VNZ / TEZ / D-IVA нормальная функция легких, достигнутая при терапии ELX / TEZ / IVA, сохранялась после лечения в течение 24 нед. При лечении VNZ / TEZ / D-IVA улучшилась функция CFTR-канала (измеряемая по уровням потового теста) по сравнению с исходным уровнем ELX / TEZ / IVA, что согласуется с результатами исследований SKYLINE-102 и -103. Примечательно, что после лечения VNZ / TEZ / D-IVA уровень хлоридов пота у 95 % участников составлял < 60 ммоль / л, а у 53 % — < 30 ммоль / л.

При лечении VNZ / TEZ / D-IVA в течение 24 нед. у участников с установленной эффективностью терапии ELX / TEZ / IVA выявлена низкая частота респираторных обострений с годовым коэффициентом 0,15 и улучшение показателя по CFQ-R RD по сравнению с исходным лечением ELX / TEZ / IVA. После терапии VNZ / TEZ / D-IVA абсолютное среднее изменение по сравнению с исходным уровнем оценки CFQ-R RD до 24-й недели составило +3,9 балла (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,5, 6,3) по сравнению с исходным показателем 84,8 балла (SD — 16,1) при приеме ELX / TEZ / IVA.

Абсолютное среднее изменение Z-показателя ИМТ на 24-й неделе составило $-0,05$ (95%-ный ДИ — $-0,12$, $0,02$) по сравнению с исходным показателем $0,07$ (SD — $0,87$).

По результатам RIDGELINE-105 продемонстрирована польза раннего начала терапии высокоэффективным модулятором CFTR для предотвращения развития необратимых проявлений заболевания. Исследование продолжается в группах детей до 6 лет.

Результаты по безопасности

По объединенным данным исследований SKYLINE-102 и -103 о безопасности VNZ / TEZ / D-IVA у пациентов с МВ ($n = 480$), полученным за 52 нед., продемонстрированы безопасность и хорошая переносимость терапии (табл. 4) [26]. Нежелательные реакции

Таблица 3
RIDGELINE-105 — Доля участников с концентрацией хлоридов пота < 60 и < 30 ммоль / л; %

Table 3
RIDGELINE-105 — Proportion of participants with sweat chlorides less than 60 and less than 30 mmol/L; %

Показатель	VNZ / TEZ / D-IVA ($n = 78$)
Концентрация хлоридов пота < 60 ммоль / л	
Исходная доля пациентов	84
Доля пациентов к 24-й неделе (95%-ный ДИ)	95 (87; 99)
Концентрация хлоридов пота < 30 ммоль / л	
Исходная доля пациентов	39
Доля пациентов к 24-й неделе (95%-ный ДИ)	53 (41; 64)

Примечание: VNZ — ванзакафтор; TEZ — тезакафтор; D-IVA — дейтивакафтор; ДИ — доверительный интервал.

(НР) встречались с одинаковой частотой в группах пациентов, получавших VNZ / TEZ / D-IVA и ELX / TEZ / IVA, — 95,6 и 95,5 % соответственно. Большинство НР были легкими или умеренными, при этом НР встречались у > 10 % участников в любой группе, что в целом соответствовало общим проявлениям и осложнениям МВ. Частота выраженных НР и НР, приводящих к прерыванию или прекращению лечения, была низкой в обеих группах VNZ / TEZ / D-IVA и ELX / TEZ / IVA при отсутствии летальных исходов, связанных с лечением.

Частота НР, представляющих особый интерес, была сбалансирована между группами VNZ / TEZ / D-IVA и ELX / TEZ / IVA, включая повышение уровня креатинфосфокиназы, печеночных трансаминаз, неврологические и психиатрические нарушения, катаракту, гипогликемию, сыпь, другие лабораторные показатели и параметры электрокардиографии (см. табл. 4). Общая безопасность VNZ / TEZ / D-IVA была сходной с таковой у детей в возрасте 6–11 лет и пациентов в возрасте старше 12 лет.

По данным исследования RIDGELINE-105 большинство НР были легкими и умеренными (табл. 5). Общая встречаемость составила 96,2 %, при этом НР регистрировались у ≥ 10 % участников, что в целом соответствовало проявлениям МВ. Частота выраженных НР была низкой (7,7 %). Только 1 (1,3 %) участник прекратил лечение, еще у 1 (1,3 %) пациента НР обусловила временное прерывание лечения, смертельных исходов не отмечено [30].

По совокупности доказательств, полученных в исследованиях III фазы, показано, что при назначении CFTR-модулятора следующего поколения VNZ / TEZ / D-IVA установлен новый стандарт высокоэффективной терапии для CFTR-модуляторов, обеспечивается беспрецедентное улучшение функции ионного CFTR-канала и тем самым устраняется основная причина заболевания. Терапия VNZ / TEZ / D-IVA позволяет большему числу больных МВ достичь пограничных (уровни хлоридов пота < 60 ммоль / л) и нормальных (< 30 ммоль / л) показателей потового теста по сравнению с ELX / TEZ / IVA, обладает

Таблица 4
Объединенные результаты безопасности таргетных препаратов в исследованиях SKYLINE-102 и -103; n (%)

Table 4
Pooled safety results of targeted agents in the SKYLINE-102 and -103 studies; n (%)

Вид НР	VNZ / TEZ / D-IVA (n = 480)	ELX / TEZ / IVA (n = 491)
≥ 1 НР:	459 (95,6)	469 (95,5)
• при которых потребовалась отмена терапии	18 (3,8)	18 (3,7)
• при которых потребовался перерыв в терапии	20 (4,2)	12 (2,4)
• серьезные	68 (14,2)	81 (16,5)
• серьезные, вызванные применением препарата	7 (1,5)	13 (2,6)
НР в зависимости от связи с приемом препарата:		
• не взаимосвязано	151 (31,5)	182 (37,1)
• скорее не связано	140 (29,2)	112 (22,8)
• возможно, связано	159 (33,1)	162 (33,0)
• связано	9 (1,9)	12 (2,6)
НР в зависимости от тяжести:		
• легкие	166 (34,6)	145 (29,5)
• средние	239 (49,8)	269 (54,8)
• тяжелые	54 (11,3)	54 (11,0)
• жизнеугрожающие	0	1 (0,2)
• смертельные*	0	0
Наиболее частые НР**:		
• респираторные обострения со стороны нижних дыхательных путей	133 (27,7)	158 (32,2)
• кашель	108 (22,5)	101 (20,6)
• COVID-19	107 (22,3)	127 (25,9)
• назофарингит	102 (21,3)	95 (19,3)
• головная боль	76 (15,8)	63 (12,8)
• инфекция верхних дыхательных путей	72 (15,0)	67 (13,6)
• боль в ротоглотке	69 (14,4)	60 (12,2)
• диарея	58 (12,1)	59 (12,0)
• грипп	52 (10,8)	26 (5,3)
• повышение температуры	52 (10,8)	50 (10,2)
• утомляемость	51 (10,6)	46 (9,4)
• заложенность носа	48 (10,0)	47 (9,6)
• увеличение количества мокроты	45 (9,4)	50 (10,2)
≥ 1 НР – повышение уровня трансаминаз	43 (9,0)	35 (7,1)
Отмена терапии	7 (1,5)	3 (0,6)
Перерыв в терапии	5 (1,0)	3 (0,6)
Серьезные НР	2 (0,4)	2 (0,4)

Примечание: НР – нежелательные реакции; VNZ – ванзакафтор; TEZ – тезакафтор; D-IVA – дейтивакафтор; ELX – элексакафтор; IVA – ивакафтор; * – 2 случая смерти в группе ELX / TEZ / IVA после периода анализа нежелательных реакций, оценены как не связанные с терапией; ** – нежелательные реакции с частотой ≥ 10 % пациентов в любой из групп.

Note: *, 2 deaths in the ELX/TEZ/IVA group after the adverse reaction analysis period were assessed as not related to therapy; **, adverse reactions with a frequency of ≥ 10% of patients in any of the groups.

большим потенциалом для предотвращения развития и / или прогрессирования проявлений МВ [35].

Заключение

Таким образом, комбинация VNZ / TEZ / D-IVA – это новейшее поколение CFTR-модуляторов, которое затрагивает оставшиеся возможности для дальнейше-

го улучшения клинических результатов и еще большего улучшения долгосрочных результатов за счет восстановления нормальной функции CFTR-канала у большего числа пациентов с МВ, предлагая больше удобства в применении, а также предоставляя высокоэффективный вариант CFTR-модулятора для пациентов, которые в настоящее время не получают лечение CFTR-модуляторами.

Таблица 5
RIDGELINE-105 – Краткая информация
о нежелательных реакциях; n (%)

Table 5
RIDGELINE-105 – Adverse reaction summary; n (%)

Характеристика НР	VNZ / TEZ / D-IVA (n = 75)
Всего НР	429 (100,0)
НР в зависимости от связи с приемом препарата*:	
• не связано	29 (37,2)
• скорее не связано	23 (29,5)
• возможно, связано	22 (28,2)
• связано	1 (1,3)
Степень тяжести НР:	
• легкая	39 (50)
• средняя	36 (46,2)
• тяжелая	0
• жизнеугрожающая	0
• смертельная	0
НР в зависимости от связи с приемом препарата:	23 (29,5)
• отмена терапии	1 (1,3)
• перерыв в терапии	1 (1,3)
• НР ≥ 3-го уровня	0
• серьезные НР	6 (7,7)
• тяжелые НР	1 (1,3)
• НР, которые привели в смерти	0
Наиболее частые НР**:	
• кашель	36 (46,2)
• повышение температуры	16 (20,5)
• головная боль	14 (17,9)
• респираторные обострения со стороны нижних дыхательных путей	13 (16,7)
• боль в ротоглотке	13 (16,7)
• боль в животе	9 (11,5)
• заложенность носа	9 (11,5)
• ринорея	9 (11,5)
• тошнота	8 (10,3)
Пациенты с ≥ 1 НР (повышение уровня трансаминаз):	4 (5,1)
• повышение АЛТ	4 (5,1)
• повышение АСТ	2 (2,6)
• отмена препарата	0
• перерыв в терапии	0
• серьезная НР	0

Примечание: НР – нежелательные реакции; VNZ – ванзакафтор; TEZ – тезакафтор; D-IVA – дейтивакафтор; ELX – элексакафтор; IVA – ивакафтор; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; * – при подсчете числа пациентов с взаимосвязанными с применением препарата (серьезными) нежелательными реакциями считались взаимосвязанные, возможно взаимосвязанные с нежелательными реакциями и с отсутствием упоминания о взаимосвязи; ** – нежелательные реакции у ≥ 10 % пациентов.

Note: *, when calculating the number of patients with drug-related (serious) adverse reactions, the related, possibly related adverse reactions and adverse reactions with unspecified relationship were considered; **, adverse reactions in ≥ 10% of patients.

Литература

- Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., ред. Муковисцидоз. 2-е изд. М.: Медпрактика-М; 2021.
- Cystic Fibrosis Foundation. 2022 Annual Report. Bethesda, MD; 2023. Available at: <https://www.cff.org/about-us/2022-annual-report>
- ECFS Patient Registry. 2021 Annual Data Report. Zolin A., Orenti A., Jung A. et al. Denmark, Karup; 2023. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2021_09Jun2023.pdf
- McBennett K.A., Davis P.B., Konstan M.W. Increasing life expectancy in cystic fibrosis: Advances and challenges. *Pediatr. Pulmonol.* 2022; 57 (Suppl. 1): S5–S12. DOI: 10.1002/ppul.25733.
- Scotet V., L'Hostis C., Férec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: incidence, survival and impact of the CFTR gene discovery. *Genes (Basel)*. 2020; 11 (6): 589. DOI: 10.3390/genes11060589.
- Шадрина В.В., Воронкова А.Ю., Старинова М.А. и др. Влияние возраста и генотипа на функцию легких у детей с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 159–166. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-159-166.
- Ancel J., Launois C., Perotin J.M. et al. Health-related quality of life in adults with cystic fibrosis: familial, occupational, social, and mental health predictors. *Healthcare (Basel)*. 2022; 10 (7): 1351. DOI: 10.3390/healthcare10071351.
- Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 226–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf>
- Союз педиатров России. Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза): Методические рекомендации. 2023. Доступно на: https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/Targetnaya_terapiya_MB_memedrekom_2023_compressed.pdf
- 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.
- Keating D., Marigowda G., Burr L. et al. VX-445-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (17): 1612–1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1807120.
- Taylor-Cousar J.L., Jain M., Barto T.L. et al. Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 228–235. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.09.012.
- Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W. et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 220–231. DOI: 10.1056/NEJMoa1409547.
- Tice J.A., Kuntz K.M., Wherry K. et al. The effectiveness and value of novel treatments for cystic fibrosis. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2021; 27 (2): 276–280. DOI: 10.18553/jmcp.2021.27.2.276.
- Southern K.W., Murphy J., Sinha I.P., Nevitt S.J. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; (12): CD010966. DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub3.
- Wainwright C., McColley S.A., McNally P. et al. Long-term safety and efficacy of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged ≥ 6 years with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a phase 3, open-label clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 208 (1): 68–78. DOI: 10.1164/rccm.202301-0021OC.
- Daines C.L., Tullis E., Costa S. et al. Long-term safety and efficacy of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 144-week interim results from a 192-week open-label extension study. *Eur. Respir. J.* 2023; 62 (6): 2202029. DOI: 10.1183/13993003.02029-2022.
- Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek 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.

20. 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.
21. Stanojevic S., Hamblett N., Szczesniak R. et al. Median age of survival in the 80s! Is there sufficient evidence to believe it? *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 592–594. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.06.004.
22. Mattar A., Gomes E., Adde F. et al. Comparison between classic Gibson and Cooke technique and sweat conductivity test in patients with and without cystic fibrosis. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2010; 86 (2): 109–114. DOI: 10.2223/JPED.1979.
23. Shwachman H., Dunham R., Phillips W.R. Electrical conductivity of sweat: a simple diagnostic test in children. *Pediatrics*. 1963; 32 (1): 85–88. DOI: 10.1542/peds.32.1.85.
24. Elborn J.S. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016; 388 (10059): 2519–2531. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
25. Farrell P.M., White T.B., Ren C.L. et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation. *J. Pediatr.* 2017; 181S: S4–S15.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064.
26. Keating C., Yonker L.M., Vermeulen F. et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2025; 13 (3): 256–271. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00411-9.
27. Zemanick E.T., Konstan M.W., VanDevanter D.R. et al. Measuring the impact of CFTR modulation on sweat chloride in cystic fibrosis: rationale and design of the CHEC-SC study. *J. Cyst. Fibros.* 2021; 20 (6): 965–971. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.01.011.
28. Zemanick E.T., Ramsey B., Sands D. et al. Sweat chloride reflects CFTR function and correlates with clinical outcomes following CFTR modulator treatment. *J. Cyst. Fibros.* 2025; S1569–1993(24)01854-X. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.12.006.
29. Титова О.Н., Суховская О.А., Гембицкая Т.Е., Куликов В.Д. Оценка качества жизни подростков и взрослых, больных муковисцидозом (обзор литературы). *Фтизиатрия, пульмонология*. 2023; 11 (2): 20–26. Доступно на: <https://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/download/849/1119/3170>
30. Hoppe J.E., Kasi A.S., Pittman J.E. et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for children aged 6–11 years with cystic fibrosis (RIDGE-LINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2024; 13 (3): 244–255. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00407-7.
31. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Паснова Е.В. и др. Эффективность и безопасность тройной терапии (элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор) у детей с муковисцидозом: 12-месячное наблюдение. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 218–224. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224.
32. 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.
33. Мельяновская Ю.Л. Вклад метода определения разницы кишечных потенциалов в оценку эффективности применения CFTR-модуляторов при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 283–288. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-283-288.
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. 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.
36. ECFS Patient Registry. 2021 Annual Data Report. Zolin A., Oren-ti A., Jung A. et al. Denmark, Karup; 2023. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2021_09Jun2023.pdf
4. McBennett K.A., Davis P.B., Konstan M.W. Increasing life expectancy in cystic fibrosis: Advances and challenges. *Pediatr. Pulmonol.* 2022; 57 (Suppl. 1): S5–S12. DOI: 10.1002/ppul.25733.
5. Scotet V., L'Hostis C., Férec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: incidence, survival and impact of the CFTR gene discovery. *Genes (Basel)*. 2020; 11 (6): 589. DOI: 10.3390/genes11060589.
6. Shadrina V.V., Voronkova A.Yu., Starinova M.A. et al. [The effect of age and genotype on lung function in children with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 159–166. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-159-166 (in Russian).
7. Ancel J., Launois C., Perotin J.M. et al. Health-related quality of life in adults with cystic fibrosis: familial, occupational, social, and mental health predictors. *Healthcare (Basel)*. 2022; 10 (7): 1351. DOI: 10.3390/healthcare10071351.
8. Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. [Targeted therapy for cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 226–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236 (in Russian).
9. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis (mucoviscidosis)]. 2021. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> (in Russian).
10. Union of Pediatricians of Russia. [Targeted therapy of cystic fibrosis (mucoviscidosis): Clinical guidelines]. 2023. Available at: https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/Таргетная_терапия_МВ_методреком_2023_compressed.pdf (in Russian).
11. 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.
12. Keating D., Marigowda G., Burr L. et al. VX-445-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (17): 1612–1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1807120.
13. Taylor-Cousar J.L., Jain M., Barto T.L. et al. Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 228–235. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.09.012.
14. Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W. et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 220–231. DOI: 10.1056/NEJMoa1409547.
15. Tice J.A., Kuntz K.M., Wherry K. et al. The effectiveness and value of novel treatments for cystic fibrosis. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2021; 27 (2): 276–280. DOI: 10.18553/jmcp.2021.27.2.276.
16. Southern K.W., Murphy J., Sinha I.P., Nevitt S.J. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; (12): CD010966. DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub3.
17. Wainwright C., McColley S.A., McNally P. et al. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged ≥ 6 years with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a phase 3, open-label clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 208 (1): 68–78. DOI: 10.1164/rccm.202301-0021OC.
18. Daines C.L., Tullis E., Costa S. et al. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 144-week interim results from a 192-week open-label extension study. *Eur. Respir. J.* 2023; 62 (6): 2202029. DOI: 10.1183/13993003.02029-2022.
19. 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.
20. 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.
21. Stanojevic S., Hamblett N., Szczesniak R. et al. Median age of survival in the 80s! Is there sufficient evidence to believe it? *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 592–594. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.06.004.
22. Mattar A., Gomes E., Adde F. et al. Comparison between classic Gibson and Cooke technique and sweat conductivity test in patients

Поступила: 13.02.25

Принята к печати: 24.03.25

References

1. Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Kondratyeva E.I., eds. [Mucoviscidosis (cystic fibrosis)]. 2nd Edn. Moscow: Medpractika-M; 2021 (in Russian).
2. Cystic Fibrosis Foundation. 2022 Annual Report. Bethesda, MD; 2023. Available at: <https://www.cff.org/about-us/2022-annual-report>

- with and without cystic fibrosis. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2010; 86 (2): 109–114. DOI: 10.2223/JPED.1979.
23. Shwachman H., Dunham R., Phillips W.R. Electrical conductivity of sweat: a simple diagnostic test in children. *Pediatrics*. 1963; 32 (1): 85–88. DOI: 10.1542/peds.32.1.85.
 24. Elborn J.S. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016; 388 (10059): 2519–2531. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
 25. Farrell P.M., White T.B., Ren C.L. et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation. *J. Pediatr.* 2017; 181S: S4–S15.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064.
 26. Keating C., Yonker L.M., Vermeulen F. et al. Vanzacaptor-tezacaptor-deutivacaptor versus elhexacaptor-tezacaptor-ivacaptor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2025; 13 (3): 256–271. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00411-9.
 27. Zemanick E.T., Konstan M.W., VanDevanter D.R. et al. Measuring the impact of CFTR modulation on sweat chloride in cystic fibrosis: rationale and design of the CHEC-SC study. *J. Cyst. Fibros.* 2021; 20 (6): 965–971. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.01.011.
 28. Zemanick E.T., Ramsey B., Sands D. et al. Sweat chloride reflects CFTR function and correlates with clinical outcomes following CFTR modulator treatment. *J. Cyst. Fibros.* 2025; S1569–1993(24)01854-X. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.12.006.
 29. Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Gembitskaya T.E., Kulikov V.D. [Quality of life assessment of adolescent and adult patients with cystic fibrosis (literature review)]. *Fitziatriya, pul'monologiya*. 2023; 11 (2): 20–26. Available at: <https://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/download/849/1119/3170> (in Russian).
 30. Hoppe J.E., Kasi A.S., Pittman J.E. et al. Vanzacaptor-tezacaptor-deutivacaptor for children aged 6–11 years with cystic fibrosis (RIDGE-LINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2024; 13 (3): 244–255. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00407-7.
 31. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Pasnova E.V. et al. [Efficacy and safety of triple therapy (elhexacaptor/tezacaptor/ivacaptor) in children with cystic fibrosis: 12-month follow-up]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 218–224. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224 (in Russian).
 32. 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).
 33. Melyanovskaya Yu.L. [Contribution of the intestinal current measurement method to assessment of the efficacy of CFTR modulators in cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 283–288. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-283-288 (in Russian).
 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. Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G. et al. Elhexacaptor/tezacaptor/ivacaptor 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.

Received: February 13, 2025

Accepted for publication: March 24, 2025

Информация об авторах / Authors Information

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 (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 (SPIN-code: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783–2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский

институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, 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); Head of Clinical Department, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Chief Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Куцев Сергей Иванович — д. м. н., академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель Этического комитета Министерства здравоохранения Российской Федерации; президент Ассоциации медицинских генетиков; тел.: (495) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (SPIN-код: 5544-8742; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Sergey I. Kutsev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Chief Freelance Specialist in Medical Genetics, Ministry of Health of the Russian Federation, Chairman of the Ethics Committee, Ministry of Health of the Russian Federation, President of the Association of Medical Geneticists; tel.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (SPIN-code: 5544-8742; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Участие авторов

Кондратьева Е.И. — концепция и дизайн статьи, написание текста
Авдеев С.Н., Куцев С.И. — утверждение окончательного варианта статьи.
 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

Kondratyeva E.I. — concept and design, text writing of the article
Avdeev S.N., Kutsev S.I. — approval of the final version of the article
 All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

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 элексафтор / 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 аспартатаминотрансферазы — 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).

© Zhakaite E.K. et al., 2025

For citation: Zhakaite 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) (%_{доп.ж.}). 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, аспартатаминотрансферазы — 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 мер центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) $\pm$ 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 eluxacaftor/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 eluxacaftor/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 повышение трансаминаз ($p = 0,003$) (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 значительно 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).

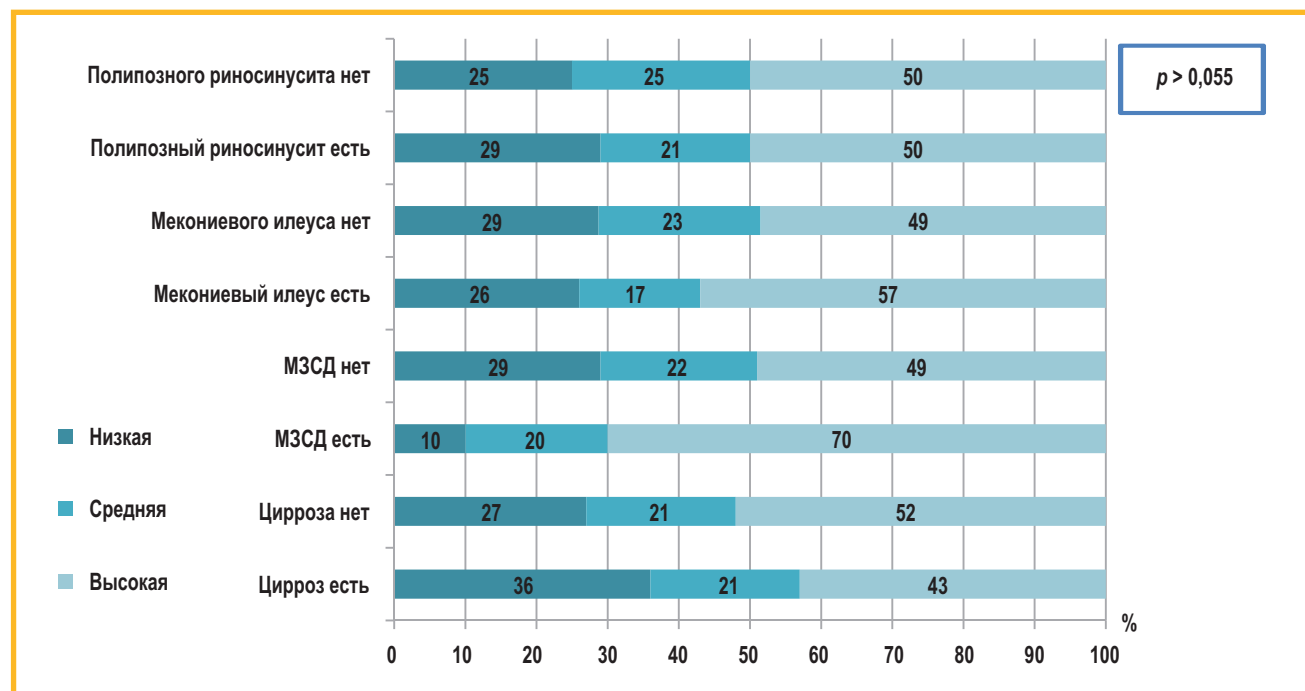


Рис. 1. Эффективность таргетной терапии в зависимости от осложнений
Примечание: МЗСД – муковисцидоз-зависимый сахарный диабет; $p - \chi^2$ Пирсона.
Figure 1. Efficiency of targeted therapy depending on the presence of complications
Note: p , Pearson's χ^2 test.

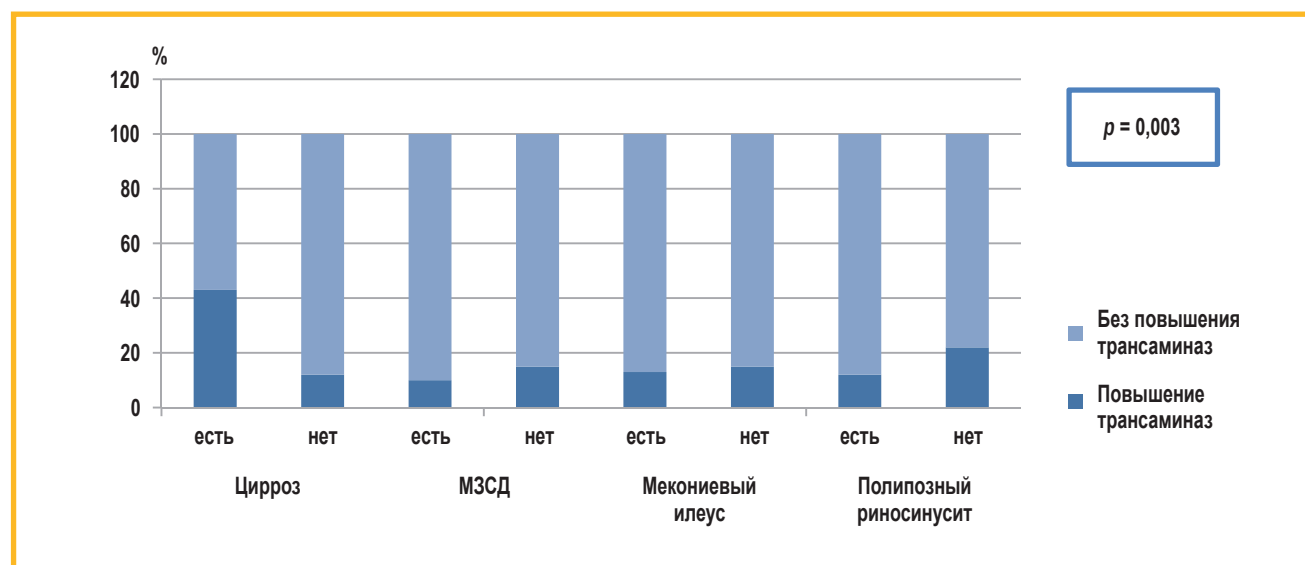


Рис. 2. Повышение трансаминаз при таргетной терапии в зависимости от осложнений
Примечание: МЗСД – муковисцидоз-зависимый сахарный диабет; $p - \chi^2$ Пирсона.
Figure 2. Increased transaminases on targeted therapy, depending on the complications
Note: p , Pearson's χ^2 test.

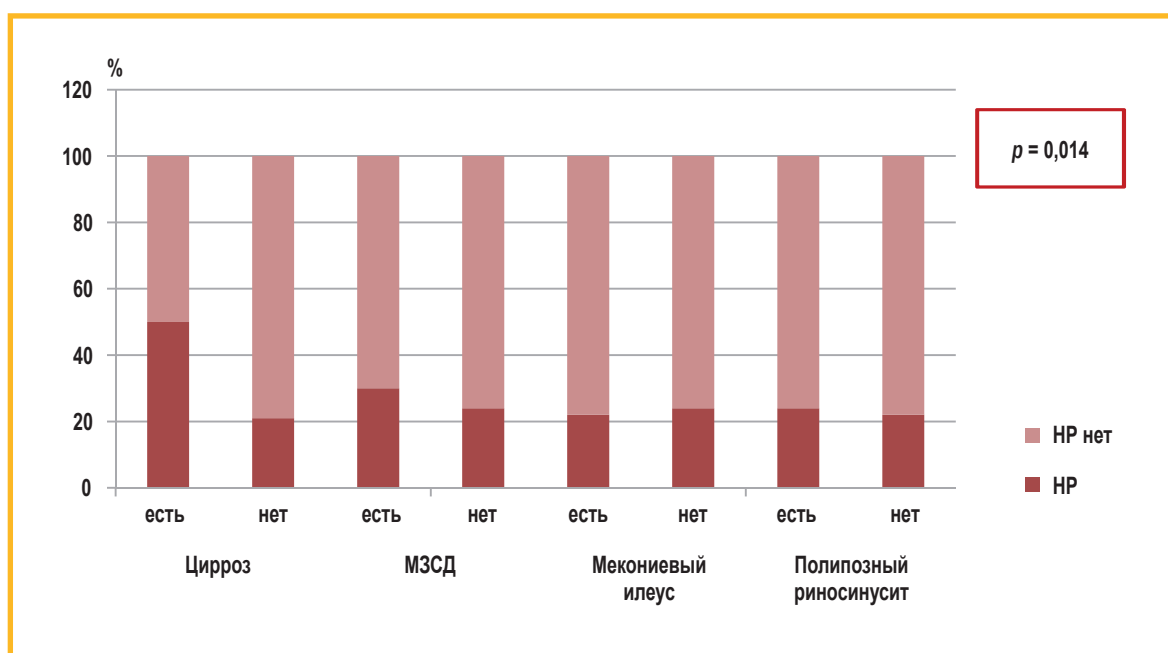


Рис. 3. Наличие нежелательных реакций при таргетной терапии в зависимости от осложнений
Примечание: МЗСД – муковисцидоз-зависимый сахарный диабет; НР – нежелательные реакции; p – χ^2 Пирсона.
Figure 3. Side effects during the targeted therapy, depending on the complications
Note: p , Pearson's χ^2 test.

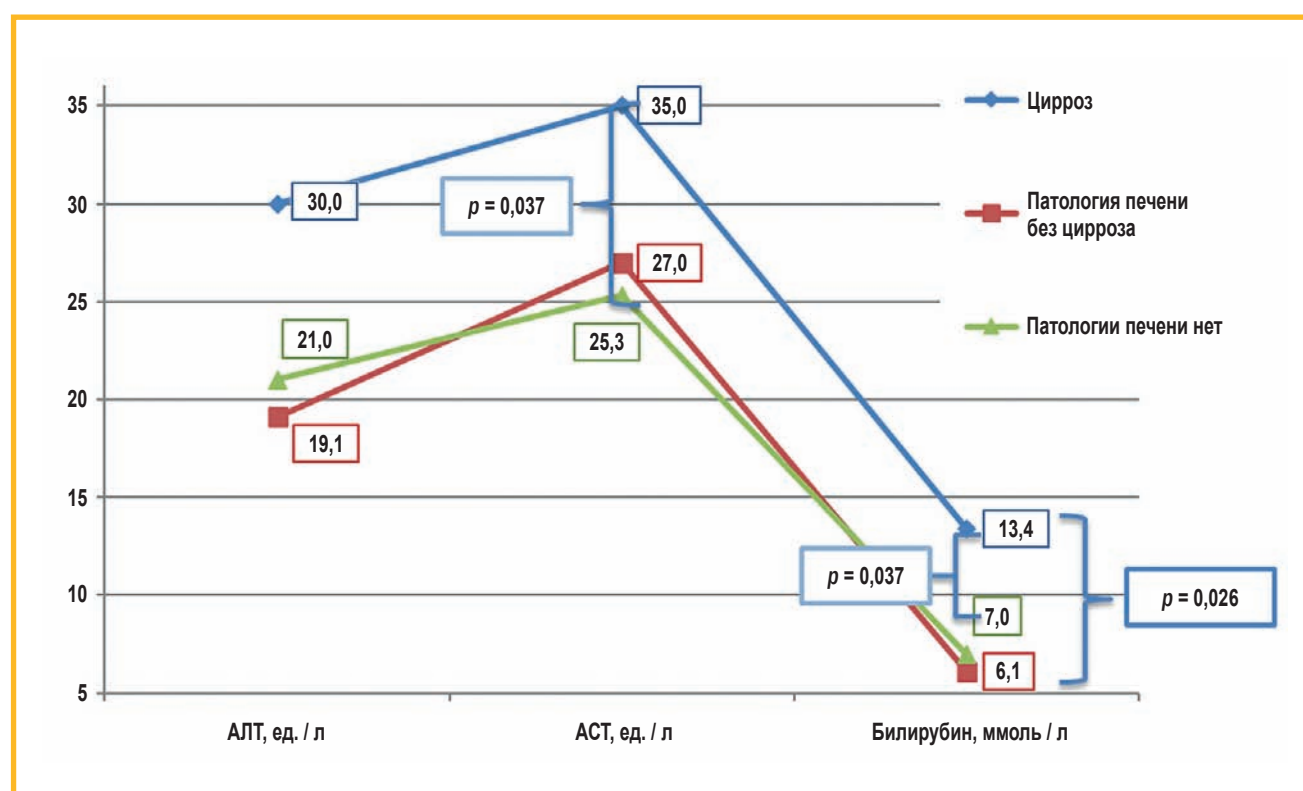


Рис. 4. Лабораторные показатели у пациентов с муковисцидозом через 1 год приема таргетной терапии при патологии печени
Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; p – критерий Манна–Уитни.
Figure 4. The laboratory parameters of cystic fibrosis patients with liver pathology 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, % доп.	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 , % доп.	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 НПА 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.pharmacokinetika.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.14-04-0935.
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]. *Pediatrya*. 2018; 97 (1): 94–98. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-94-98 (in Russian).
19. Gribakina O.G., Kolyanov 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.pharmacokinetica.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. Zhekayte, 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 (ПИНЦ 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

Мельникова 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

Melnyanskaya 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.

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

Е.Л.Амелина¹ ✉, Р.У.Кагазежев¹, С.А.Красовский^{1,2}, Е.И.Кондратьева^{2,3}, А.Ю.Воронкова^{2,3}, Н.Ю.Каширская^{2,4}, А.А.Корнеев⁵

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

³ 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

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2

⁵ 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. Amelina¹ ✉, Rezuan U. Kagazhev¹, Stanislav A. Krasovskiy^{1,2}, Elena I. Kondratyeva^{2,3}, Anna Yu. Voronkova^{2,3}, Nataliya Yu. Kashirskaya^{2,4}, Alexander A. Korneev⁵

¹ Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

² 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

³ 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

⁴ State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region "Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)": ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia

⁵ 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 (ОФВ₁) на 13,8 %_{исх.}, уменьшение на 63 % числа респираторных обострений, увеличение индекса массы тела (ИМТ) в среднем на 1 кг / м² 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 ОФВ₁ и определения ИМТ.

Статистический анализ проводился с использованием библиотек *Python* 3.10.12. Ассоциация между категориальными переменными устанавливалась путем анализа таблиц сопряженности с проведением χ^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 α , 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 ОФВ₁ (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 ОФВ₁ 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.

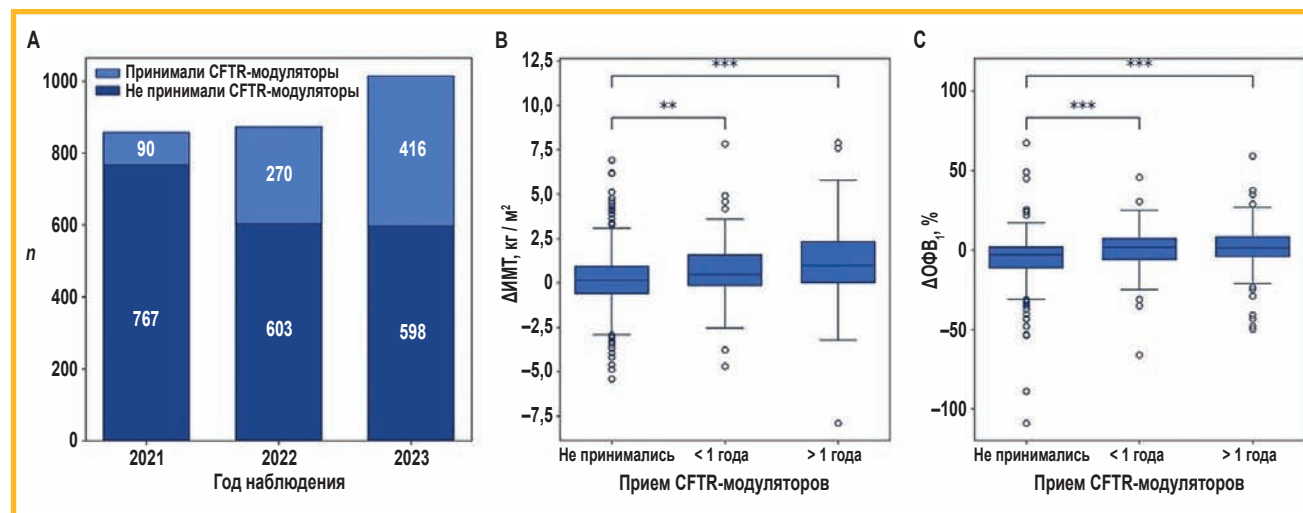


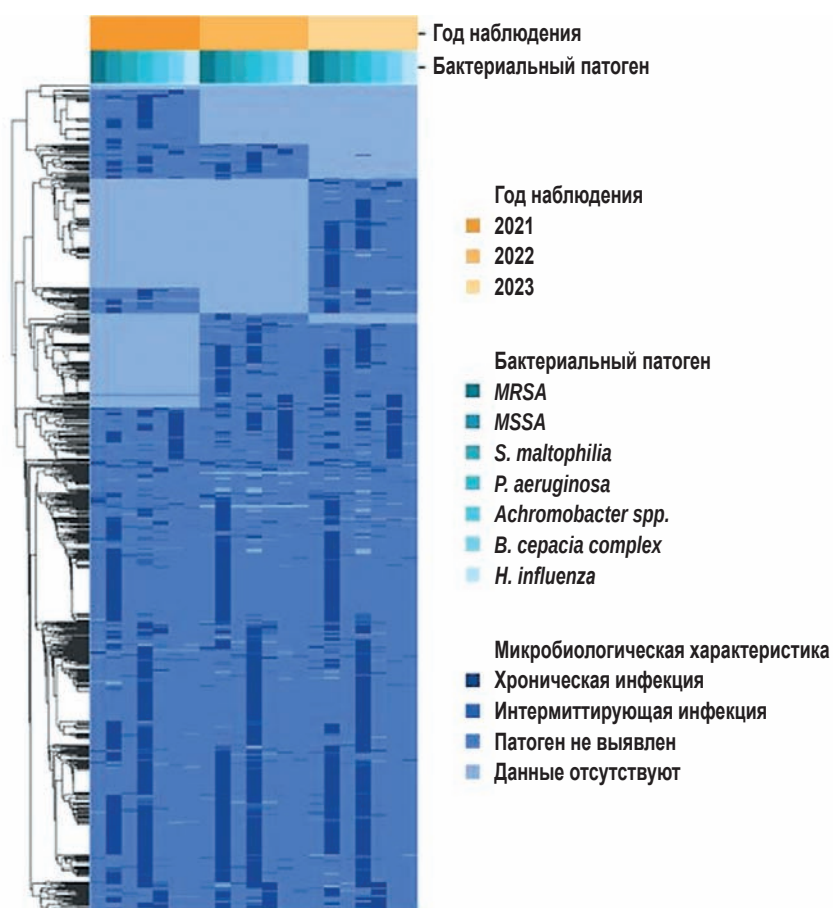
Рис. 1. Общие характеристики приема CFTR-модуляторов: А — распределение пациентов, принимавших ($n = 450$) и не принимавших ($n = 691$) CFTR-модуляторы, по годам наблюдения (в случае регистрации данных пациента на разных временных точках на график наносились сведения о пациенте, актуальные на каждый 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; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

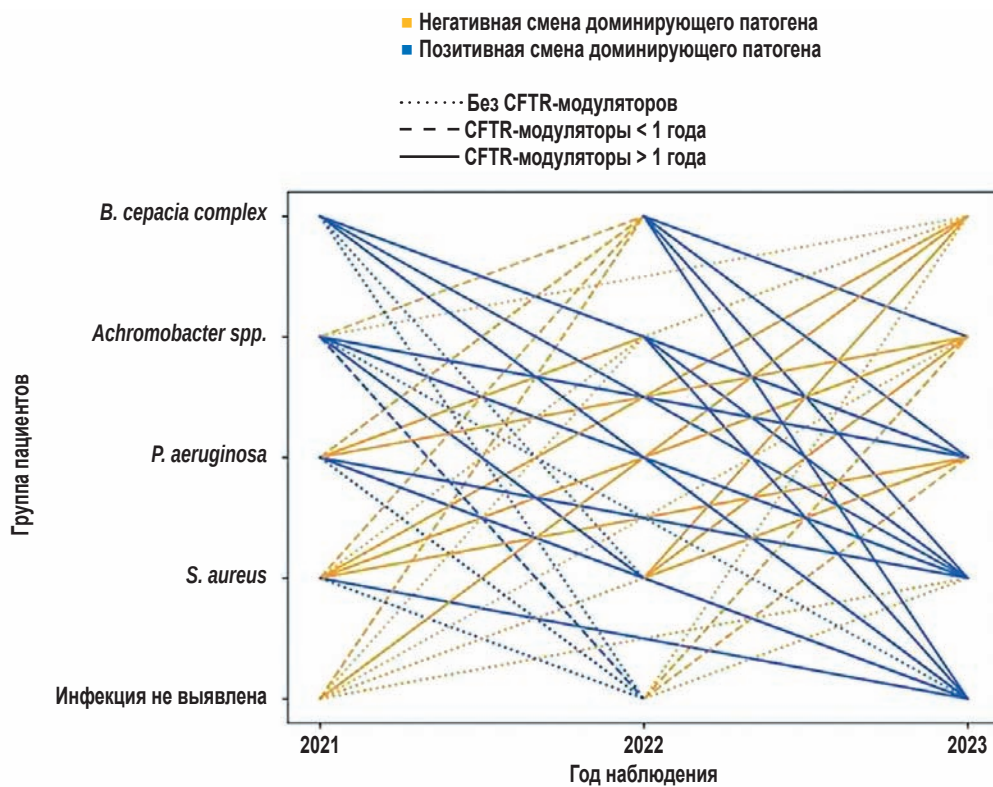
Figure 1. General characteristics of CFTR modulator use: A, distribution of patients who took ($n = 450$) and did not take ($n = 691$) CFTR modulators by years of observation (if the patient's data were registered at different time points, the patient data relevant for each observation point were plotted 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

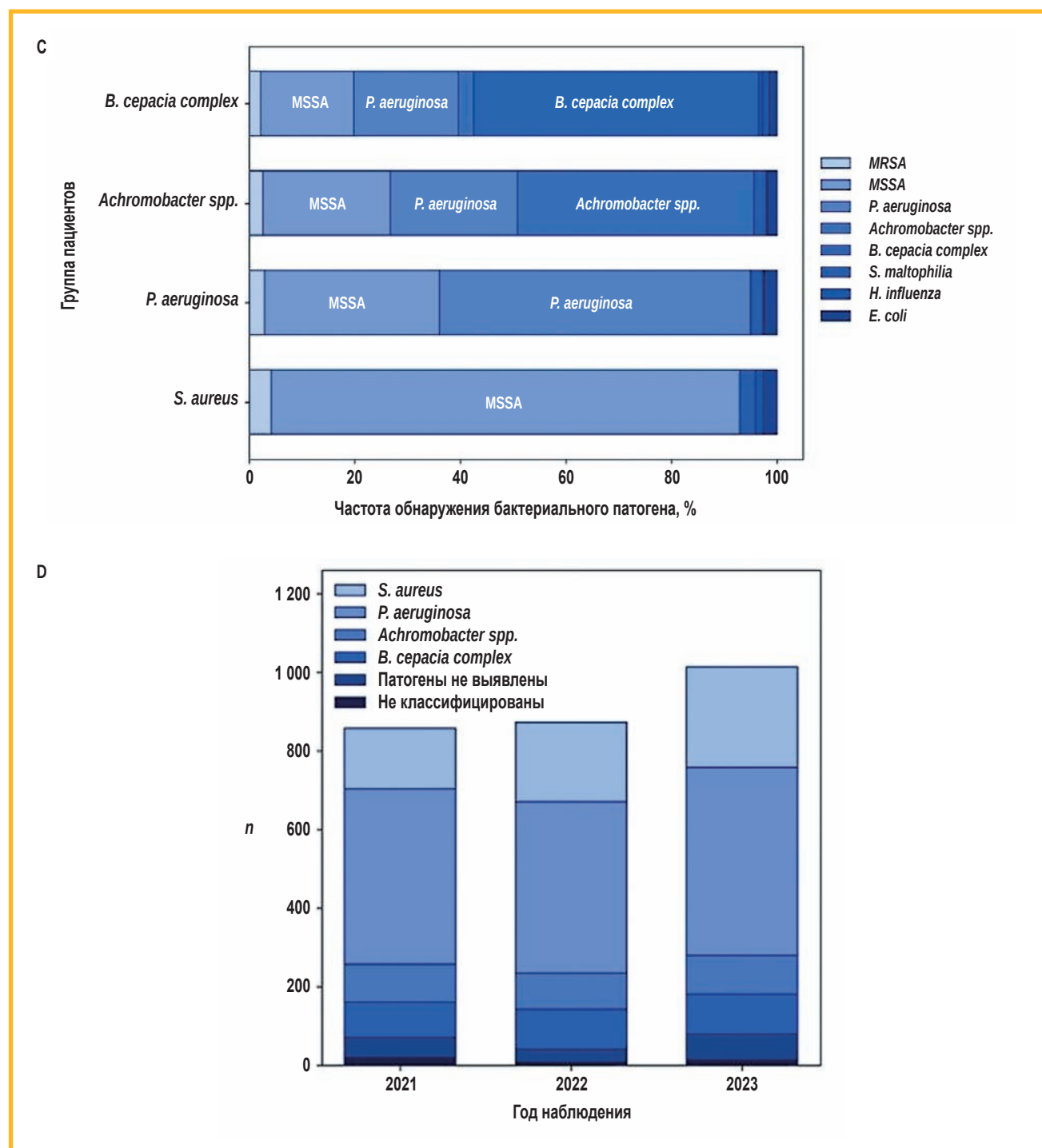


Рис. 2. Микробиологические характеристики пациентов ($n = 1\,141$): А – развернутые микробиологические профили всех пациентов, включенных в анализ; В – смена группы по доминирующему патогену на фоне таргетной терапии и при ее отсутствии; С – микробиологическая структура групп инфицированных пациентов; 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 ОФВ₁, однако длительный прием

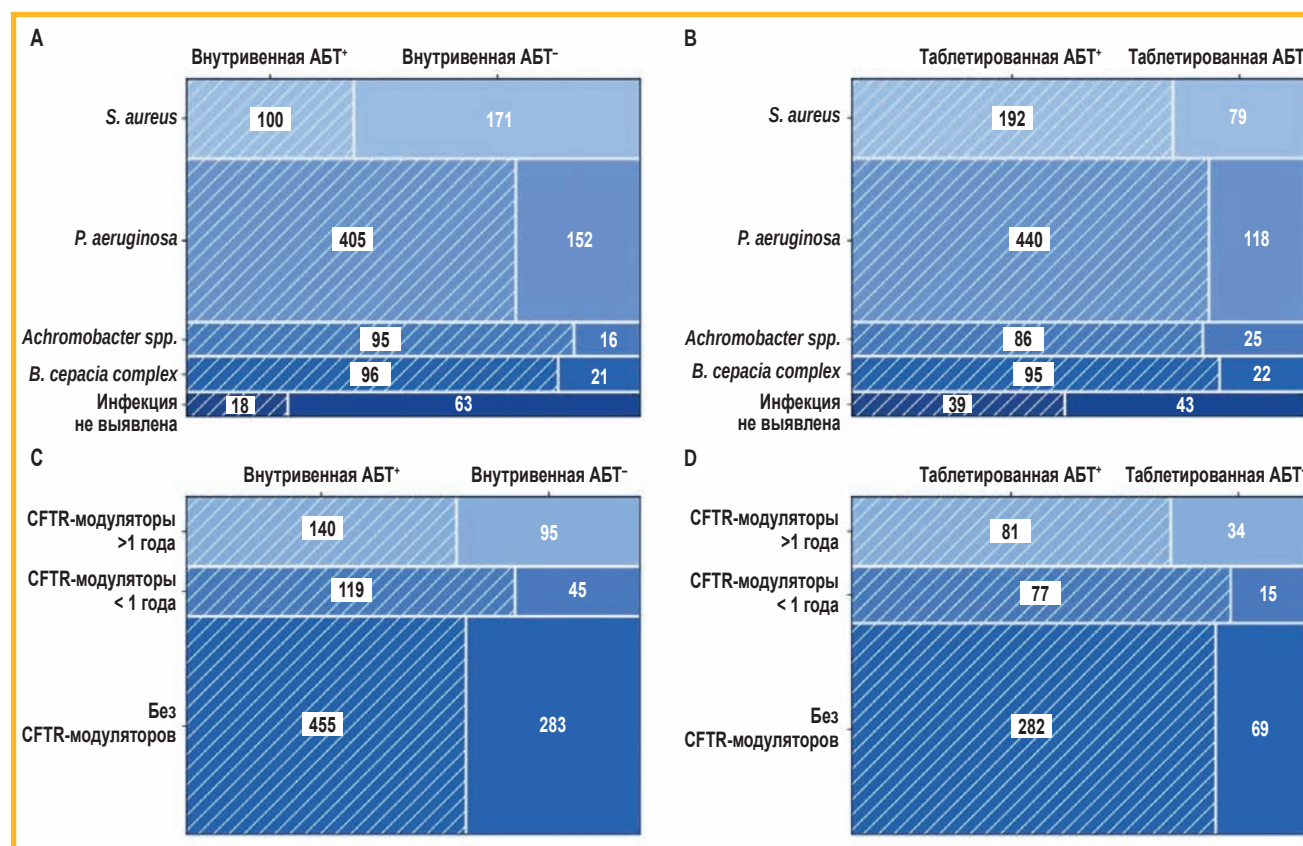


Рис. 3. Назначение препаратов антибактериальной терапии (число пациентов): А — распределение случаев назначения внутривенной антибактериальной терапии по группам пациентов; В — распределение случаев назначения таблетированной антибактериальной терапии по группам пациентов; С — распределение случаев назначения 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): А, distribution of the prescriptions of intravenous antibacterial therapy by patient groups; В, distribution of the prescriptions of oral antibacterial therapy by patient groups; С, distribution of the prescriptions of intravenous antibacterial therapy to patients depending on the intake of CFTR modulators; Д, distribution of the prescriptions of oral antibacterial therapy to patients from the *P. aeruginosa* group depending on the intake of CFTR modulators

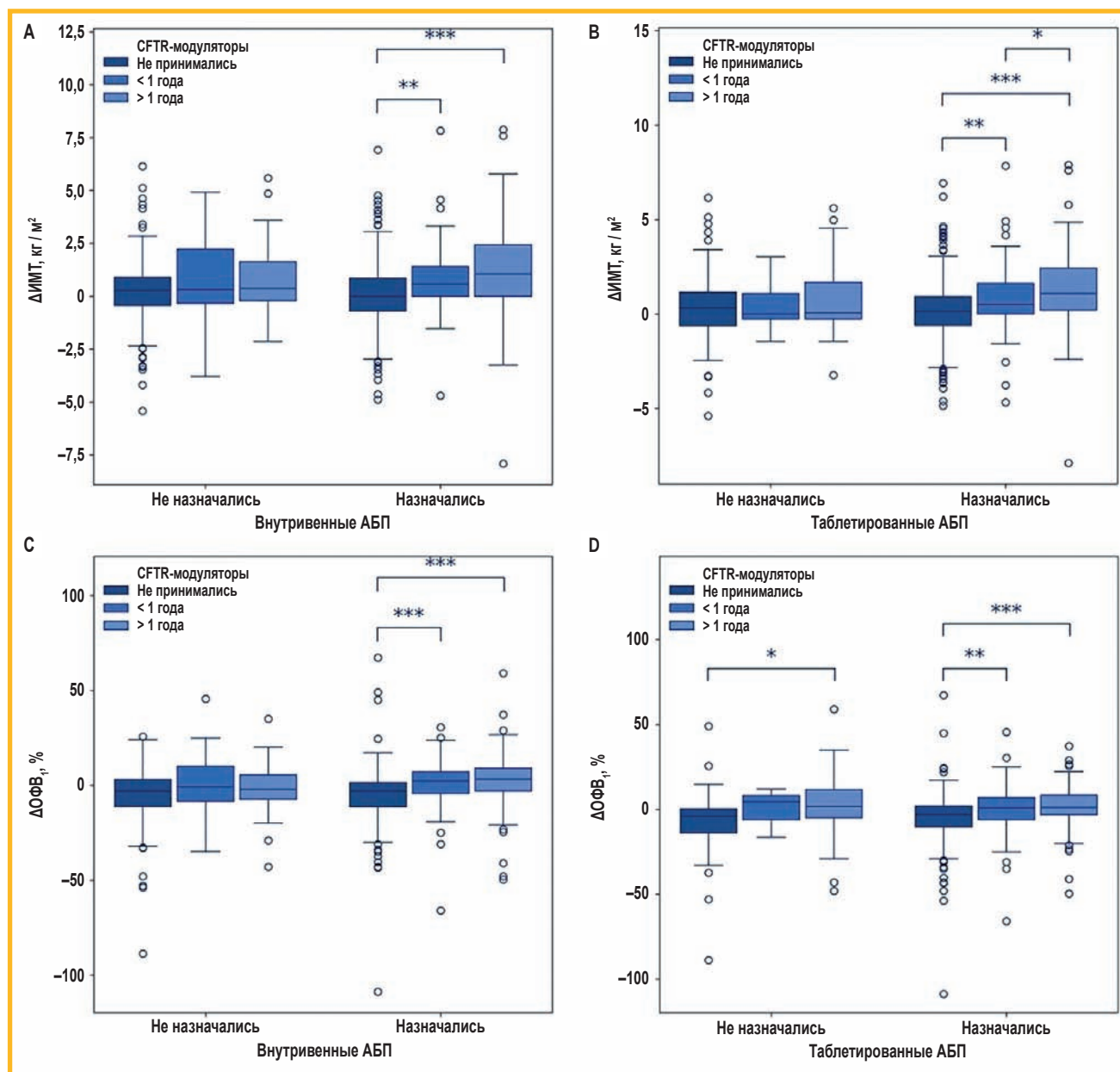


Рис. 4. Совместное влияние антибактериальных препаратов и CFTR-модуляторов на нутритивный статус и респираторную функцию пациентов: А — изменение индекса массы тела при назначении внутривенных антибактериальных препаратов в зависимости от приема CFTR-модуляторов; В — изменение индекса массы тела при 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; Д — 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; ОФВ₁ — 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 ОФВ₁ 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 ($n = 1\,141$) таргетную 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 ОФВ₁ ($p < 0,001$) (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 таргетной 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 таргетной терапии или проведением курса АБТ перед началом приема таргетных 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 таргетной 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 таргетной 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 таргетной 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 таргетную 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
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. 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 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. 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., Старинова 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
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
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
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., Messoro 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 (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 (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 (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 (SPIN-код: 6341-4662; Author ID: 7003985681; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Кагазев Резуан 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 (SPIN-код: 1438-9376; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2500-663X>)

Rezuan 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 (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 (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 (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 (SPIN-код: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783–2021; ORCID: <https://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 (SPIN-код: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783–2021; ORCID: <https://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 (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 (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 (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 (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 (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

Kagazheev 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.



СОЗДАВАЯ НОВОЕ,
СЛЕДУЕМ ТРАДИЦИЯМ

УНИВЕРСАЛЬНЫЕ
РЕШЕНИЯ
ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОЙ
ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ
РЕСПИРАТОРНОГО
ТРАКТА



ИНГАЛЯЦИОННЫЕ
СИСТЕМЫ

proMEDANZ®

НАДЕЖНОСТЬ • БЕЗОПАСНОСТЬ • РЕЗУЛЬТАТ

proMEDANZ® Sinus - с пульсирующей подачей аэрозоля - лечение синуситов

proMEDANZ® Seasons - для детей старше 7 лет и взрослых

proMEDANZ® Spring - для малышей до 7 лет

ООО «СинерМед»
117418, Москва, ул.Новочеремушкинская, 49 офис 17-18
Тел.: +7 (495) 718-75-91
E-Mail: sales@synmed.ru
www.synmed.ru



РЕКЛАМА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Нежелательные реакции при длительном применении двух таргетных препаратов у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Российской Федерации

А.Ю.Воронкова^{1,2} ✉, Е.К.Жекайте^{1,2}, И.Р.Фатхуллина^{1,2}, О.И.Голубцова³, Е.А.Енина^{4,5}, И.П.Каримова⁶, М.В.Ерзутова⁷, А.В.Орлов^{8,9}, М.Г.Рыбалкина¹⁰, Т.И.Сафонова¹¹, Д.Ф.Сергиенко¹², И.П.Шуляк¹³, Е.И.Кондратьева^{1,2}

- ¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1
- ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62
- ³ Бюджетное учреждение Чувашской Республики «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики: 428020, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 27
- ⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница»: 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, 3
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, 310
- ⁶ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Челябинская областная детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Челябинской области: 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, 42А
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1
- ⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
- ⁹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница святой Ольги»: 194156, Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, 2
- ¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская 6
- ¹¹ Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница»: 644001, Россия, Омск, ул. Куйбышева, 77
- ¹² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121
- ¹³ Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница»: 620149, Россия, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32

Резюме

В Российской Федерации пациенты с муковисцидозом (МВ) в возрасте до 19 лет получают таргетную терапию 2 комбинированными препаратами — лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. В настоящее время накопилось много информации, касающейся возможных нежелательных реакций (НР) при длительном применении таргетной терапии у детей с МВ. **Целью** исследования являлось изучение динамики НР при длительном применении CFTR-модуляторов у детей с МВ. **Материалы и методы.** Проанализированы данные о применении таргетной терапии у пациентов с МВ, включенных в российский регистр больных МВ (2021–2024). На старте терапии препаратом лумакафтор / ивакафтор анализировались результаты 392 пациентов, через 1 год — 196, через 2 года — 36 больных; при применении препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор — данные 220 пациентов на старте, через 1 год — 214, через 2 года — 43 больных. Ранние НР оценивались в течение 30 дней от старта терапии. Динамика НР оценивалась через 360 и 720 дней. **Результаты.** Число НР у пациентов, получающих лумакафтор / ивакафтор, за 1 мес. составило 51,27 %, к концу 1-го года ($p_{1-2} < 0,001$) снизилось более чем в 2 раза (20,4 %) за счет уменьшения числа пациентов с кашлем, одышкой, повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) / аспартатаминотрансферазы (АСТ), диареей. Через 2 года НР составили 55,5 % ($p_{2-3} < 0,001$), увеличилось число пациентов с субфебрильной температурой тела / лихорадкой ($p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$), чувством усталости до 11,1 % ($p_{2-3} = 0,029$), нарушением сна (с 0,25 % — на старте до 11,1 % — через 2 года терапии; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$). Среднее число НР на 1 пациента при применении препарата лумакафтор / ивакафтор составило $2,27 \pm 0,45$. Общее число НР при приеме препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор на старте составило 48,2 %, через 1 год — 19,6 % ($p_{1-2} < 0,001$), через 2 года оно увеличилось до 41,9 % ($p_{2-3} < 0,001$) за счет пациентов с субфебрильной температурой тела / лихорадкой — с 1,9 до 6,9 % ($p_{1-3} = 0,032$), головной болью — с 2,3 до 11,6 % ($p_{1-3} = 0,003$), усталостью — до 13,9 % ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,002$). Среднее число НР на 1 пациента при применении препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор составило $2,56 \pm 0,71$. Частота НР отмечалась на старте терапии препаратом лумакафтор / ивакафтор по сравнению с препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор ($p = 0,019$). Частота увеличения уровня АЛТ / АСТ на старте терапии препаратом лумакафтор / ивакафтор по сравнению с таковой при терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор была выше ($p = 0,02$).

Сыпь чаще наблюдалась на старте терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор ($p < 0,001$), усталость — при применении препарата лумакафтор / ивакафтор на старте ($p = 0,011$). Через 2 года терапии различия в НР не выявлено. **Заключение.** Большее число НР выявлено при применении препарата лумакафтор / ивакафтор по сравнению с таковым при использовании препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. С течением времени основные НР, связанные с респираторными и гастроинтестинальными симптомами, купируются, однако увеличивается число больных, предъявляющих жалобы на усталость, нарушение сна, головные боли, субфебрилитет и лихорадку, при которых требуются динамическое наблюдение и коррекция терапии при необходимости.

Ключевые слова: муковисцидоз, нежелательные реакции, таргетная терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов не заявлен.

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации «Комплексный анализ гено-фенотипических корреляций при муковисцидозе и первичной цилиарной дискинезии № 122032300396-1».

Этическая экспертиза. Исследование одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 19.04.21. Пациенты с муковисцидозом и / или их представители подписывали информированное согласие. Новая форма информированного согласия одобрена этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 21.02.21 (протокол № 1 / 2).

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем участникам проекта «Регистр пациентов с муковисцидозом Российской Федерации» за оказанную помощь и участие в работе.

© Воронкова А.Ю. и соавт., 2025

Для цитирования: Воронкова А.Ю., Жемайта Е.К., Фатхуллина И.Р., Голубцова О.И., Енина Е.А., Каримова И.П., Ерзутова М.В., Орлов А.В., Рыбалкина М.Г., Сафонова Т.И., Сергиенко Д.Ф., Шуляк И.П., Кондратьева Е.И. Нежелательные реакции при длительном применении двух таргетных препаратов у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2025; 35 (2): 202–212. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-202-212

Adverse drug reactions during long-term use of two targeted drugs in pediatric patients with cystic fibrosis in the Russian Federation

Anna Yu. Voronkova^{1,2} ✉, Elena K. Zhekaite^{1,2}, Irina R. Fatkhullina^{1,2}, Olga I. Golubtsova³, Elena A. Enina^{4,5}, Irina P. Karimova⁶, Marina V. Erzutova⁷, Alexander V. Orlov^{8,9}, Marina G. Rybalkina¹⁰, Tat'yana I. Safonova¹¹, Diana F. Sergienko¹², Irina P. Shulyak¹³, 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. Bol'shaya Serpukhovskaya 62, Moscow, 115093, Russia

³ Budgetary institution of the Chuvash Republic “Republican Children's Clinical Hospital” of the Ministry of Health of the Chuvash Republic: ul. Fedora Gladkova 27, Cheboksary, 428020, Chuvash Republic, Russia

⁴ State Budgetary Healthcare Institution of the Stavropol Territory “Regional Children's Clinical Hospital”: ul. Semashko 3, Stavropol, 355029, Russia

⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Stavropol State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Mira 310, Stavropol, 355017, Russia

⁶ State Autonomous Institution of Healthcare “Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital” of the Ministry of Healthcare of the Chelyabinsk Region: ul. Blyukhera 42A, Chelyabinsk, 454087, Russia

⁷ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhniy Novgorod, 603950, Russia

⁸ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov”, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russia

⁹ Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Children's City Hospital of St. Olga”: ul. Zemledel'cheskaya 2, Saint Petersburg, 194156, Russia

¹⁰ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Orenburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Sovetskaya 6, Orenburg, 460000, Russia

¹¹ Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region “Regional Children's Clinical Hospital”: ul. Kuibysheva 77, Omsk, 644001, Russia

¹² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Bakinskaya 121, Astrakhan, 414000, Russia

¹³ State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Regional Children's Clinical Hospital”: ul. Serafimy Deryabinoy 34, Ekaterinburg, 620149, Russia

Abstract

In the Russian Federation, patients with cystic fibrosis (CF) under 19 years of age receive targeted therapy with two drugs: lumacaftor/ivacaftor and elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Currently, a large volume of information has accumulated regarding possible adverse drug reactions (ADRs) during long-term targeted therapy in children with CF. **The aim** of the study was to investigate the ADR profile associated with long-term use of CFTR modulators in children with CF. **Methods.** Data on the targeted therapy were taken from the Russian registry of CF patients (2021 – 2024). The data of 392 patients at the start of therapy with lumacaftor/ivacaftor, 196 patients after 1 year, and 36 patients after 2 years were analyzed. The data of 220 patients at the start of therapy with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor, 214 patients after 1 year, and 43 patients after 2 years were analyzed. Early adverse reactions were assessed within 30 days from the start of therapy. Change in the adverse reaction profile was assessed after 360 and 720 days. **Results.** The number of adverse reactions in patients receiving lumacaftor/ivacaftor was 51.27% for 1 month. It decreased more than 2-fold (20.4%) by the end of the 1st year ($p_{1-2} < 0.001$) due to a decrease in the number of patients with cough, shortness of breath, elevated alanine aminotransferase (ALT) / aspartate aminotransferase (AST) levels, and diarrhea. After 2 years, the incidence of adverse reactions was 55.5% ($p_{2-3} < 0.001$), the number of patients with subfebrile body temperature/fever increased ($p_{2-3} < 0.001$; $p_{1-3} < 0.001$), the rate of fatigue increased to 11.1% ($p_{2-3} = 0.029$), and the rate of sleep disturbance increased (from 0.25% at the start to 11.1% after 2 years of therapy; $p_{1-3} < 0.001$; $p_{2-3} < 0.001$). The average incidence of adverse reactions per patient was 2.27 ± 0.45 for lumacaftor/ivacaftor. The total incidence of ADRs with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination therapy was 48.2% at the start, 19.6% after 1 year ($p_{1-2} < 0.001$), and increased to 41.9% after 2 years ($p_{2-3} < 0.001$) due to subfebrile body temperature/fever – from 1.9 to 6.9% ($p_{1-3} = 0.032$), headache – from 2.3 to 11.6% ($p_{1-3} = 0.003$), and fatigue – up to 13.9% ($p_{1-3} < 0.001$; $p_{2-3} = 0.002$). The average incidence of ADRs per patient was 2.56 ± 0.71 with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination therapy. More ADRs were observed at the start of therapy with lumacaftor/ivacaftor compared to elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor ($p = 0.019$). The frequency of elevated ALT/AST levels at the start of therapy with lumacaftor/ivacaftor was higher than for elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor ($p = 0.02$). Rash was observed more often at the start of therapy with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor ($p < 0.001$), fatigue – at the start of lumacaftor/ivacaftor ($p = 0.011$). No difference in the ADR profile was found after 2 years of therapy. **Conclusion.** A higher number of ADRs was associated with lumacaftor/ivacaftor compared to elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Over time, the main adverse drug reactions associated with respiratory and gastrointestinal symptoms resolve, but the number of patients complaining of fatigue, sleep disturbances, headaches, subfebrile temperature and fever increases, requiring active follow-up and adjustment of the therapy if necessary.

Key words: cystic fibrosis; adverse drug reactions; targeted therapy.

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

Funding. The research was performed within the state assignment “Comprehensive analysis of genophenotypic correlations in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia”, no. 122032300396-1 by Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics” of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Ethical review. The study was approved by the 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 on 19.04.21. Patients with cystic fibrosis and/or their representatives signed informed consent. The new informed consent form was approved by the 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 on 21.02.21, protocol No.1/2.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to all participants of the project “Registry of Patients with Cystic Fibrosis of the Russian Federation” for the assistance and participation in the project.

© Voronkova A.Yu. et al., 2025

For citation: Voronkova A.Yu., Zhekaite E.K., Fatkhullina I.R., Golubtsova O.I., Enina E.A., Karimova I.P., Erzutova M.V., Orlov A.V., Rybalkina M.G., Safonova T.I., Sergienko D.F., Shulyak I.P., Kondratyeva E.I. Adverse drug reactions during long-term use of two targeted drugs in pediatric patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (2): 202–212 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-202-212

Белок CFTR — это аденозинтрифосфат (АТФ)-управляемый анионный канал, который регулирует транспорт электролитов. Постоянный контролируемый поток ионов хлора через мембрану необходим для нормального функционирования эпителия легких, кишечника, протоков поджелудочной железы, яичников, потовых желез. Следствием патогенных вариантов гена *CFTR* является нарушение ионной проводимости. В экзокринных железах образуется густая слизь, которая забивает протоки и мешает нормальной работе органов. Снижение концентрации ионов хлора в околоклеточном пространстве вызывает активацию эпителиального натриевого канала ENaC, который начинает «закачивать» натрий в клетку. Уменьшение концентрации NaCl возле поверхности клетки вызывает снижение осмотической силы и, следовательно, количества воды, поступающей к клетке.

В настоящее время описано > 2 000 генетических вариантов гена *CFTR*. По состоянию на 25.09.24 на веб-сайте международного проекта CFTR2* представлено 1 085 клинически значимых генетических ва-

риантов гена *CFTR*. Они препятствуют синтезу белка CFTR, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора. В зависимости от влияния на функцию белка CFTR они подразделяются на 7 основных классов [1], однако иногда один и тот же генетический вариант может вызвать несколько видов нарушения работы белка, а класс определен не для всех генетических вариантов. В таких случаях отмечается, что класс генетического варианта «не определен» [2].

Следствием понимания последствий патогенных мутаций для структуры и функции белка CFTR явилось создание и одобрение 5 лекарственных препаратов, которые способны связываться с дефектными белками CFTR и частично восстанавливать их функцию.

CFTR-модуляторы представляют собой класс лекарственных средств, которые действуют путем улучшения производства, внутриклеточного процессинга и / или функции дефектного белка CFTR. Это низкомолекулярные терапевтические средства, предназна-

* <https://www.cftr2.org/>

ченные для устранения последствий генетического дефекта гена *CFTR*. *CFTR*-корректоры, такие как лумакафтор, элексакафтор и тезакафтор и ванзакафтор улучшают процессинг *CFTR* и его транспортировку к эпителиальным поверхностям, тогда как *CFTR*-потенциаторы, такие как ивакафтор и новый потенциатор деутикафтор, активируют *CFTR* канал, увеличивая частоту открытия каналов *CFTR* [3].

Показано, что эти молекулы частично восстанавливают транспорт ионов в эпителии, что приводит к клиническим преимуществам [4]. В настоящее время пациентам с муковисцидозом (МВ) доступны 5 модуляторов белка *CFTR*: с 2012 г. — потенциатор ивакафтор в настоящее время предназначен для пациентов с 1-го месяца жизни, с 2015 г. для пациентов-гомозигот F508del доступна комбинация потенциатора и модулятора лумакафтор / ивакафтор, в настоящее время доступен для пациентов в возрасте 1 года, с 2018 г. — тезакафтор / ивакафтор для пациентов в возрасте 6 лет, гомозиготных по F508del и пациентов с одной копией F508del и одним из 153 вариантов из списка чувствительных к препарату тезакафтор / ивакафтор, с 2019 г. — для пациентов хотя бы с одной копией F508del в генотипе или хотя бы с одним патогенным вариантом из списка 197 мутаций гена *CFTR*, чувствительных к тройной таргетной терапии, — элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор.

В Российской Федерации пациенты с МВ в возрасте до 19 лет обеспечиваются 2 таргетными препаратами: лумакафтор / ивакафтор (с 2021 г.) (в возрасте 2 лет — с 2022 г.) и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (с 2022 г.) (в возрасте 2 лет — с 2025 г.) через фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в т. ч. редкими (орфанными), — «Круг добра».

В настоящее время накопилось много наблюдений, касающихся возможных нежелательных реакций (НР) при применении таргетной терапии у детей с МВ в Российской Федерации.

Целью исследования являлось изучение и анализ динамики НР, зарегистрированных при длительном (2 года) применении комбинированных препаратов лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор.

Материалы и методы

Проанализированы внесенные в регистр пациентов с МВ Российской Федерации данные по таргетной терапии за 2021–2024 гг. Проект «Регистр больных МВ Российской Федерации» одобрен 20.12.12 этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «МГНЦ»).

Многоцентровое проспективное нерандомизированное исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ» 19.04.21.

Пациенты с МВ и / или их представители подписали информированное согласие. Новая форма ин-

формированного согласия одобрена этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ» 21.02.21 (протокол № 1 / 2) после перехода на использование программы сбора информации и защиты персональных данных, разработанной АО «Астон Консалтинг». АО «Астон Консалтинг» является сертифицированным оператором персональных данных (запись № 77-14-002874 в реестре Федеральной службы по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций), имеет аттестат соответствия требованиям обеспечения информационной безопасности объекта информатизации подсистемы «Универсальный программный комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределенным и клинко-эпидемиологическими данными в режиме удаленного доступа *Quinta*®» (№ 11 / 20-021АТТ). Шифрование данных проводится в соответствии с ГОСТ Р 34.10-2021, 256 бит, установлен TLS-шлюз.

Проанализированы данные, полученные в 38 центрах МВ. При применении препарата лумакафтор / ивакафтор анализировались данные пациентов в возрасте 2–18 лет на старте терапии ($n = 392$), через 1 год ($n = 196$) и через 2 года ($n = 36$). При назначении препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор больным в возрасте 6–18 лет анализировались данные пациентов на старте терапии ($n = 220$), через 1 год терапии ($n = 214$), через 2 года ($n = 43$) — из стартовавших.

Ранние НР оценивались в течение 30 дней от старта терапии. Включены все НР, которые наблюдались у пациентов с 1-го по 30-й день. В динамике НР оценивались через 360 ± 180 и 720 ± 180 дней. В исследование включены НР, описанные в инструкции к препаратам [5, 6].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS *Statistics* 26. Статистическая обработка проводилась с использованием критерия χ^2 , точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Изучались основные НР при применении обоих препаратов у пациентов детского возраста на старте терапии — оценивались все НР за период с 1-го по 30-й день приема терапии, через 1 год и через 2 года терапии.

При оценке динамики основных НР при применении препарата лумакафтор / ивакафтор выявлена значимая разница между числом случаев стеснения в груди / одышки на старте и через 1 год ($p_{1-2} = 0,011$), через 2 года данной НР не выявлено. Также через 1 год терапии препаратом лумакафтор / ивакафтор отмечено меньше случаев увеличения продукции мокроты и кашля ($p_{1-2} < 0,001$), а через 2 года терапии пациенты не жаловались на кашель и мокроту. Выявлено увеличение числа случаев субфебрилитета / лихорадки через 2 года по сравнению с таковыми на старте и через 1 год терапии ($p_{2-3} = 0,0004$; $p_{1-3} = 0,0002$).

Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) / аспартатаминотрансферазы (АСТ) выше верхней границы нормы выявлено за 1-й месяц при-

ема препарата в 10,45 % случаев, через 1 год терапии отмечено снижение числа случаев увеличения печеночных проб до 0,51 % ($p_{1-2} = 0,0001$), через 2 года — до 2,5 % ($p_{1-3} = 0,138$).

Боли в животе на старте терапии отмечались у 8,41 % пациентов, через 1 год терапии число пациентов с данной патологией снизилось до 3,5 % ($p_{1-2} = 0,0298$). Значимо увеличились изменения со стороны ментального статуса. Через 2 года наблюдения чувство усталости по сравнению с показателем через 1 год (2,55 %) терапии увеличилось до 11,1 % ($p_{2-3} = 0,029$), число пациентов с нарушением сна — с 0,25 % в 1-й месяц терапии и 1,21 % — через 1 год; через 2 года терапии препаратом лумакафтор / ивака-

фтор увеличилось до 11,1 % ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$). Динамика основных НР при применении препарата лумакафтор / ивакафтор представлена в табл. 1.

Катаракта через 1 год терапии выявлена у 2 пациентов, однако по причинам, не связанным с выявлением катаракты, препарат был отменен, пациенты переведены на тройную таргетную терапию. Через 2 года у 1 пациента зафиксировано помутнение хрусталика, причем данная НР была впервые обнаружена через 3 мес. после начала терапии. Однако через 6, 9 и 12 мес. помутнение хрусталика не подтвердилось. Данная НР вновь была обнаружена при осмотре офтальмологом через 2 года терапии. Пациент — подросток 15 лет — продолжает получать препарат, отмены не потребовалось.

Таблица 1
Динамика основных нежелательных реакций при применении препарата лумакафтор / ивакафтор в динамике в течение 2 лет наблюдения; n (%)

Table 1

Profile of the main adverse drug reactions associated with lumacaftor / ivacaftor use over 2 years of observation; n (%)

Показатель	Старт (0–30 дней)	12 мес. (360 ± 180 дней)	24 мес. (720 ± 180 дней)	p
Группа	1-я	2-я	3-я	
n	392	196	36	
Нежелательные реакции				
Чувство стеснения в груди / одышка	17 (4,33)	1 (0,51)	0	$p_{1-2} = 0,011$
Бронхоспазм	8 (2,04)	2 (1,02)	0	$p_{1-2} = 0,367$
Увеличение кашля / мокроты	40 (10,2)	1 (0,51)	0	$p_{1-2} < 0,001$
Субфебрилитет / лихорадка	6 (1,5)	2 (1,02)	4 (11,11)	$p_{1-2} = 0,615$
				$p_{2-3} < 0,001$
				$p_{1-3} < 0,001$
Кровохарканье	2 (0,51)	1 (0,51)	0	$p_{1-2} = 0,986$
Пневмоторакс	0	0	0	
Повышение АЛТ, АСТ	41 (10,45)	1 (0,51)	1 (2,7)	$p_{1-3} = 0,138$
				$p_{2-3} = 0,176$
				$p_{1-2} < 0,001$
Боли в животе	33 (8,41)	7 (3,50)	2 (5,5)	$p_{1-3} = 0,52$
				$p_{1-2} = 0,029$
				$p_{2-3} = 0,57$
Диарея	16 (4,08)	6 (3,06)	3 (8,3)	$p_{1-3} = 0,236$
				$p_{2-3} = 0,132$
				$p_{1-2} = 0,538$
Запор	0	1 (0,51)	0	
Усталость	9 (2,29)	5 (2,55)	4 (11,1)	$p_{1-3} = 0,003$
				$p_{1-2} = 0,848$
				$p_{2-3} = 0,029$
Нарушение сна	1 (0,25)	2 (1,02)	4 (11,1)	$p_{1-3} < 0,001$
				$p_{2-3} < 0,001$
				$p_{1-2} = 0,219$
Головная боль	7 (1,78)	3 (3,06)	2 (5,5)	$p_{1-3} = 0,821$
				$p_{1-2} = 0,476$
				$p_{2-3} = 0,126$

Начало. Окончание табл. 1 см. на стр. 207

Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 206

Депрессия	2 (0,51)	1 (0,51)	0	$p_{1-2} = 0,986$
Тахикардия	1 (0,25)	1 (0,51)	0	$p_{1-2} = 0,606$
Катаракта	0	2 (1,02)	1 (2,7)	$p_{2-3} = 0,398$
Сыпь*	8 (2,04)	5 (2,55)	0	$p_{1-2} = 0,664$
Итого**	201 (51,27)	40 (20,4)	20 (55,5)	$p_{1-2} < 0,001$
				$p_{1-3} = 0,623$
				$p_{2-3} < 0,001$

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; применялся критерий χ^2 ($p < 0,05$); * – включались любые проявления сыпи: генерализованная сыпь, сыпь эритематозная, сыпь макулярная, сыпь зудящая; ** – нежелательные реакции рассчитывались к общему числу пациентов.

Note: The χ^2 criterion ($p < 0,05$) was used for alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase elevations; *, all manifestations of rash were included: generalized rash, erythematous rash, macular rash, itchy rash; **, the adverse reaction rates were calculated for the total number of patients.

Общее число НР, выявленных за 1-й месяц терапии, в группе пациентов, получающих лумакафтор / ивакафтор, составило 51,27 % от общего числа лиц, включенных в группу, и снизилось больше чем в 2 раза (20,4 %) к концу 1-го года ($p_{1-2} < 0,001$), однако через 2 года терапии по сравнению с результатами 1-го года лечения вновь значительно увеличилось – до 55,5 % ($p_{2-3} < 0,001$).

У некоторых пациентов регистрировалось от 2 до 6 НР. Среднее число НР на 1 пациента при применении препарата лумакафтор / ивакафтор составило $2,27 \pm 0,45$.

Аналогично проведена оценка частоты НР при применении препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор у детей в возрасте с 6 до 18 лет (табл. 2).

Таблица 2
Динамика основных нежелательных реакций при применении препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор в динамике в течение 2 лет наблюдения у пациентов в возрасте 6–18 лет; n (%)

Table 2
Profile of the main adverse reactions associated with the use of elexacafort/tezacafort/ivacafort over 2 years of observation in patients aged 6 – 18 years; n (%)

Показатель	Старт (0–30 дней)	12 мес. (360 ± 180 дней)	24 мес. (720 ± 180 дней)	p
Группа	1-я	2-я	3-я	
n	220	214	43	
Нежелательные реакции				
Чувство стеснения в груди / одышка	2 (0,9)	0	0	–
Бронхоспазм	6 (2,8)	0	0	–
Увеличение кашля / мокроты	23 (10,7)	1 (0,5)	0	$p_{1-2} < 0,001$
Субфебрилитет / лихорадка	4 (1,9)	6 (2,8)	3 (6,9)	$p_{1-2} = 0,54$
				$p_{1-3} = 0,032$
				$p_{2-3} = 0,73$
Кровохарканье	0	1 (0,5)	0	–
Пневмоторакс	0	0	0	–
Повышение АЛТ, АСТ	11 (5,1)	3 (1,4)	1 (2,3)	$p_{1-2} = 0,033$
				$p_{1-3} = 0,44$
				$p_{2-3} = 0,54$
Боли в животе	16 (7,5)	0	2 (4,6)	$p_{1-3} = 0,126$
Диарея	8 (3,7)	2 (0,9)	0	$p_{1-2} = 0,06$
Запор	0	3 (1,4)	0	
Усталость	4 (1,86)	8 (3,7)	6 (13,9)	$p_{1-2} = 0,220$
				$p_{1-3} < 0,001$
				$p_{2-3} = 0,002$
Нарушение сна	1 (0,5)	1 (0,5)	0	$p_{1-2} = 0,984$
Головная боль	5 (2,3)	8 (3,6)	5 (11,6)	$p_{1-2} = 0,370$
				$p_{1-3} = 0,003$

Начало. Окончание табл. 2 см. на стр. 208

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 207

Депрессия	1 (0,5)	2 (0,9)	0	$p_{1-2} = 0,546$
Тахикардия	1 (0,5)	4 (1,9)	1 (2,3)	$p_{1-2} = 0,167$ $p_{1-3} = 0,142$ $p_{2-3} = 0,710$
Катаракта	0	0	0	
Сыпь*	23 (10,3)	3 (1,4)	0	$p_{1-2} < 0,001$
Итого**	105 (48,2)	42 (19,6)	18 (41,9)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,800$ $p_{2-3} < 0,001$

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; применялся критерий χ^2 ($p < 0,05$); * – включались любые проявления сыпи: генерализованная сыпь, сыпь эритематозная, сыпь макулярная, сыпь зудящая; ** – нежелательные реакции рассчитывались к общему числу пациентов.

Note: the χ^2 criterion was used ($p < 0.05$) for the alanine aminotransferase / aspartate aminotransferase elevations; *, all manifestations of rash were included: generalized rash, erythematous rash, macular rash, pruritic rash; **, the adverse reaction rates were calculated for the total number of patients.

При анализе основных НР выявлено значимое снижение числа пациентов, у которых наблюдалось усиление кашля и увеличение продукции мокроты, которые были зафиксированы в течение 1-го месяца терапии, — с 10,7 до 0,5 % по сравнению с концом 1-го года терапии ($p_{1-2} < 0,001$). Через 2 года терапии таких НР не зарегистрировано. Отмечено незначительное число жалоб на бронхоспазм и одышку. Показано увеличение числа пациентов с НР в виде субфебрилитета / лихорадки через 2 года терапии — с 1,9 до 6,9 % ($p_{1-3} = 0,032$).

Число пациентов, у которых уровень АЛТ и АСТ был повышен, значимо снизилось с 5,1 % на старте до 1,4 % через 1 год терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор ($p_{1-2} = 0,033$). Случаи диареи, которые возникали на старте тройной терапии в 3,7 % случаев, через 1 год снизились до 0,9 % ($p_{1-2} = 0,06$). Через 2 года НР в виде диареи не выявлено.

Усталость в течение 1 мес. после старта терапии отмечалась у 1,86 % пациентов, однако через 2 года число данных НР увеличилось до 13,9 %, что значительно отличалось от НР на старте и через 1 год терапии ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,002$). Через 2 года терапии число эпизодов головной боли увеличилось с 2,3 до 11,6 % ($p_{1-3} = 0,003$).

Усталость и головная боль через 2 года наблюдались у 5 пациентов из 6, причем через 1 год терапии данные НР отмечались только у 2 из них, остальные начали чувствовать данные нарушения на 2-м году приема препарата.

Появление кореподобной сыпи на старте терапии было частым явлением у 10,3 % пациентов, однако она быстро проходила на фоне адекватной терапии. Через 1 год сыпь была зарегистрирована лишь у 3 (1,4 %) пациентов. При этом только у 1 из них отмечен рецидивирующий характер сыпи с 1-го месяца терапии; у 1 больного отмечена сыпь через 1 год терапии с рецидивами в течение 2-го года наблюдения, у другого — через 2 года (до этого сыпи не наблюдалось). Случаев катаракты при приеме тройной таргетной терапии в регистр не внесено.

Общее число НР при приеме тройной терапии на старте составило 48,2 %, снизилось до 19,6 % через 1 год терапии ($p_{1-2} < 0,001$), однако на 2-м году при-

менения препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор увеличилось до 41,9 % ($p_{2-3} < 0,001$) в основном за счет пациентов, у которых наблюдались субфебрилитет / лихорадка (до 6,9 %) ($p_{1-3} = 0,032$), головная боль (до 11,6 %) ($p_{1-3} = 0,003$), чувство усталости (до 13,9 %) ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,002$).

Временная отмена препарата потребовалась 1 пациенту, который предъявлял жалобы на лихорадку и 2 пациентам при повышении уровня АЛТ, АСТ: 1 пациенту потребовалось временное снижение дозировки в 2 раза, 1 пациенту препарат был отменен без повторного назначения.

У некоторых пациентов регистрировалось от 2 до 5 НР. Среднее число НР на 1 пациента при применении препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор составило $2,56 \pm 0,71$.

При сравнении основных НР, возникающих у пациентов при применении обоих препаратов, выявлена разница в частоте возникновения НР (табл. 3).

При сравнении основных НР при применении 2 таргетных препаратов выявлены различия в числе пациентов, у которых отмечалось чувство стеснения в груди / одышка: большее число НР отмечалось у пациентов на старте терапии препаратом лумакафтор / ивакафтор по сравнению с пациентами, получающими элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор ($p = 0,019$). Частота случаев повышения уровня печеночных ферментов на старте терапии при применении препарата лумакафтор / ивакафтор по сравнению с препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор была выше ($p = 0,02$). Сыпь чаще наблюдалась на старте терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор ($p < 0,001$). Усталость чаще наблюдалась при применении препарата лумакафтор / ивакафтор в 1-й месяц терапии ($p = 0,011$).

Обсуждение

Необходимость систематического комплексного подхода к мониторингу НР у пациентов, принимающих CFTR-модуляторы, стала очевидна еще при проведении клинических исследований [7]. Очень важно, чтобы центры МВ делились и публиковали свой реальный

Таблица 3

Сравнение основных нежелательных реакций, возникающих на старте и через 2 года терапии препаратами лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор; %

Table 3

Comparison of the main adverse reactions at the start and after 2 years of therapy with lumacaftor/ivacaftor vs elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; %

Нежелательные реакции	Период терапии	Препарат		p
		элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор	лумакафтор / ивакафтор	
Чувство стеснения в груди / одышка	Старт	0,9	4,33	0,019
	1 год*	0	0,51	–
Бронхоспазм	Старт	2,8	2,04	0,579
	2 года	0	0	
Увеличение числа мокроты / кашель	Старт	10,7	10,2	0,920
	1 год*	0,5	0,51	0,950
Субфебрилитет / лихорадка	Старт	1,9	1,5	0,787
	2 года	6,9	11,1	0,519
Боли в животе	Старт	7,5	8,41	0,510
	2 года	4,6	5,5	0,580
Диарея	Старт	3,7	4,08	0,794
	2 года	0	8,3	–
Повышение печеночных ферментов	Старт	5,1	10,45	0,020
	2 года	2,3	2,7	0,890
Сыпь**	Старт	10,3	2,04	< 0,001
	2 года	0	0	–
Головная боль	Старт	2,3	1,78	0,102
	2 года	11,6	5,5	0,344
Усталость	Старт	1,86	2,29	0,011
	2 года	13,9	11,1	0,100

Примечание: * – через 2 года терапии данных нежелательных реакций не выявлено, сравнение проведено с данными через 1 год терапии; ** – включались любые проявления сыпи: генерализованная, эритематозная, макулярная, зудящая.

Note: *, no adverse reactions were detected after 2 years of therapy; the comparison was made with data after one year of therapy; **, all manifestations of rash were included: generalized rash, erythematous rash, macular rash, itchy rash.

опыт работы с пациентами, чтобы не только лучше понимать потенциальные краткосрочные и долгосрочные НР при приеме таргетной терапии при МВ, но и описывать характеристики пациентов, которые могут быть связаны с более высоким риском НР.

В настоящее время уже появились сообщения и исследования, по результатам которых показано, что частота НР и прекращения лечения из-за некоторых из них может быть выше таковой при проведении клинических исследований [7].

Установление исходных параметров у пациентов, таких как функция внешнего дыхания при спирометрии, показатели трансаминаз, билирубина, клинического статуса, состояние хрусталика, сопутствующих заболеваний и осложнений МВ, имеет большое значение для мониторинга НР после начала применения CFTR-модуляторов.

У большинства пациентов таргетная терапия МВ переносится хорошо. Процент НР достаточно высок, достигает 40–60 % на старте терапии, но в основном не приводит к отмене препаратов. Серьезные НР, которые приводят к временному прекращению тера-

пии или полной отмене препарата без возобновления лечения, составляют около 4 % случаев. Наиболее часто на старте терапии наблюдаются респираторные, гастроинтестинальные симптомы, сыпь. Что касается респираторных эпизодов, то по данным литературы, пациентами хуже переносятся препарат лумакафтор / ивакафтор [8]. Отмечены различия в отношении чувства стеснения в груди / одышки при приеме препарата лумакафтор / ивакафтор по сравнению с тройной комбинацией за 1-й месяц лечения ($p = 0,019$), однако с течением времени эта разница нивелировалась и через 2 года терапии этих симптомов не зарегистрировано при использовании обоих препаратов. Различий в отношении бронхоспазма, кровохарканья, пневмоторакса, усиления кашля и увеличения мокроты не выявлено, хотя по данным литературы указывается на большее число случаев бронхоспазма при приеме препарата лумакафтор / ивакафтор [8, 9].

С течением времени самостоятельно или при использовании терапии купировались гастроинтестинальные симптомы – диарея, боли в животе, запоры, однако значимой статистической разницы

в отношении обоих таргетных препаратов на старте и через 2 года терапии не выявлено. Повышение АЛТ, АСТ на старте терапии чаще регистрировалось при назначении препарата лумакафтор / ивакафтор ($p = 0,021$), но с течением времени число таких НР значительно уменьшилось в обеих группах уже через 1 год терапии. Число НР в виде сыпи на старте терапии оказалось больше в группе пациентов, получавших элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор, по сравнению с получавшими лумакафтор / ивакафтор ($p < 0,001$).

Количество НР за 1-й месяц терапии препаратами лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор в исследовании было сопоставимо с результатами, полученными по данным клинического исследования III фазы в отношении респираторных эпизодов, сыпи. Реже при использовании обоих препаратов отмечались боли в животе, диарея. По данным литературы, эти НР составляли $\geq 10\%$, в проведенном исследовании частота болей в животе и диареи составляла 7–8 %. Повышение АЛТ / АСТ при терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор — 5,1 % vs 9 % согласно данным клинических исследований III фазы, а при терапии препаратом лумакафтор / ивакафтор — 10,5 % случаев, что соответствовало исследованиям III фазы, — 11 % [10–12].

Следует отметить, что за время 2-летнего наблюдения зарегистрировано увеличение числа случаев нарушения сна, чувства усталости, головной боли при применении обоих препаратов, что диктует необходимость тестирования пациентов на определение уровня тревожности и депрессии, т. к. есть вероятность, что эти симптомы связаны с формированием тяжелых депрессивных состояний и суицидальных действий. Ранее сообщалось о 2 пациентах с МВ с неблагоприятными последствиями для психического здоровья вскоре после начала приема препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. При получении подобных отчетов растет беспокойство о том, что причиной таких событий может быть терапия препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. Регулярный скрининг психического здоровья перед началом терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор и мониторинг признаков и симптомов психических заболеваний после этого должны стать рутинной частью наблюдения, учитывая серьезность последствий [13, 14]: в Российской Федерации имеются данные о 3 случаях завершённого суицида во время приема препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований.

С учетом увеличения числа случаев субфебрилитета / лихорадки при назначении обоих препаратов требуется дополнительное обследование данной группы пациентов для выяснения причин такого рода НР. По данным литературы, НР в виде субфебрилитета / лихорадки отмечалась только на старте терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор у 2 % пациентов с обострением [10]. Указания на субфебрилитет / лихорадку при длительном применении таргетных препаратов в литературе не отражены, требуется дальнейшее изучение.

Заключение

Большее число НР выявлено при применении препарата лумакафтор / ивакафтор по сравнению с препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. С течением времени основные НР, связанные с респираторными и гастроинтестинальными симптомами, купируются, однако возрастает число пациентов, предъявляющих жалобы на усталость, нарушение сна, головные боли, субфебрилитет и лихорадку, при которых требуются динамическое наблюдение и коррекция при необходимости.

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.
- 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.
- Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W. et al. Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 220–231. DOI: 10.1056/nejmc1510466.
- Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата «Трикафта». Доступно на: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routing-Guid=bf582a60-1e93-441e-9062-e4bfcc15d4d1
- Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата «Оркамби». Доступно на: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routing-Guid=ff37d270-1afb-45ca-bbc7-521ff7e0ac41
- Dagenais R.V.E., Su V.C.H., Quon B.S. Real-World safety of CFTR modulators in the treatment of cystic fibrosis: a systematic review. *J. Clin. Med.* 2020; 10 (1): 23. DOI: 10.3390/jcm10010023.
- Labaste A., Ohlmann C., Mainguy C. et al. Real-life acute lung function changes after Lumacaftor/Ivacaftor first administration in pediatric patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (6): 709–712. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.05.002.
- Wark P.A.B., Cookson K., Thiruchelvan T. et al. Lumacaftor/Ivacaftor improves exercise tolerance in patients with cystic fibrosis and severe airflow obstruction. *BMC Pulm. Med.* 2019; 19 (1): 106. DOI: 10.1186/s12890-019-0866-y.
- Heijerman H.G., 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 [published correction appears in *Lancet.* 2020; 395 (10238):1694]. *Lancet.* 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
- Milla C.E., Ratjen F., Marigowda G. et al. Lumacaftor/Ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (7): 912–920. DOI: 10.1164/rccm.201608-1754OC.
- McNamara J.J., McColley S.A., Marigowda G. et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of Lumacaftor and Ivacaftor combination therapy in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (4): 325–35. DOI: 10.1016/s2213-2600(18)30460-0.
- Arslan M., Chalmers S., Rentfrow K. et al. Suicide attempts in adolescents with cystic fibrosis on Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor therapy. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (3): 427–430. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.01.015.
- Sakon C., Vogt H., Brown C.D., Tillman E.M. A survey assessing the impact of COVID-19 and Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on both physical and mental health in adults with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2023; 58 (3): 662–664. DOI: 10.1002/ppul.26260.

Поступила: 27.01.25

Принята к печати: 02.03.25

References

- 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.
- 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.
- Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W. et al. Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 220–231. DOI: 10.1056/nejmc1510466.
- The State Register of Medicines. [Instructions for use of the medicinal product “Trikafta”]. Available at: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bf582a60-1e93-441e-9062-e4bffc15d4d1 (in Russian).
- The State Register of Medicines. [Instructions for use of the medicinal product “Orkambi”]. Available at: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ff37d270-1afb-45ca-bbc7-521ff7e0ac41 (in Russian).
- Dagenais R.V.E., Su V.C.H., Quon B.S. Real-World safety of CFTR modulators in the treatment of cystic fibrosis: a systematic review. *J. Clin. Med.* 2020; 10 (1): 23. DOI: 10.3390/jcm10010023.
- Labaste A., Ohlmann C., Mainguy C. et al. Real-life acute lung function changes after Lumacaftor/Ivacaftor first administration in pediatric patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (6): 709–712. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.05.002.
- Wark P.A.B., Cookson K., Thiruchelvam T. et al. Lumacaftor/Ivacaftor improves exercise tolerance in patients with cystic fibrosis and severe airflow obstruction. *BMC Pulm. Med.* 2019; 19 (1): 106. DOI: 10.1186/s12890-019-0866-y.
- Heijerman H.G., 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 [published correction appears in *Lancet.* 2020; 395 (10238):1694]. *Lancet.* 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
- Milla C.E., Ratjen F., Marigowda G. et al. Lumacaftor/Ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (7): 912–920. DOI: 10.1164/rccm.201608-1754OC.
- McNamara J.J., McColley S.A., Marigowda G. et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of Lumacaftor and Ivacaftor combination therapy in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (4): 325–35. DOI: 10.1016/s2213-2600(18)30460-0.
- Arslan M., Chalmers S., Rentfrow K. et al. Suicide attempts in adolescents with cystic fibrosis on Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor therapy. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (3): 427–430. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.01.015.
- Sakon C., Vogt H., Brown C.D., Tillman E.M. A survey assessing the impact of COVID-19 and Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on both physical and mental health in adults with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2023; 58 (3): 662–664. DOI: 10.1002/ppul.26260.

Received: January 27, 2025

Accepted for publication: March 02, 2025

Информация об авторах / Authors Information

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>)

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. Zhekaite, 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>)

Фатхуллина Ирина Ринатовна — заведующая отделением муковисцидоза, врач-педиатр, научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»;

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) 111-03-03; e-mail: irina_hatmulina@mail.ru (SPIN-код: 9696-0770; Author ID: 1124891; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

Irina R. Fatkhullina, Head of the Cystic Fibrosis Department, pediatrician, research fellow in the Department of Hereditary and Metabolic Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; 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) 111-03-03; e-mail: irina_hatmulina@mail.ru (SPIN-code: 9696-0770; Author ID: 1124891; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

Голубцова Ольга Игоревна — к. м. н., врач-пульмонолог, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии Бюджетного учреждения Чувашской Республики «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики; тел.: (8352) 55-01-26; e-mail: vakcina2007@mail.ru (SPIN-код: 6468-4903; Author ID: 657012; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0748-0938>)

Olga I. Golubtsova, Candidate of Medicine, Head of the Department of Pulmonology and Allergology, Budgetary institution of the Chuvash Republic “Republican Children’s Clinical Hospital”, Healthcare Ministry of the Chuvash Republic; tel.: (8352) 55-01-26; e-mail: vakcina2007@mail.ru (SPIN-code: 6468-4903; Author ID: 657012; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0748-0938>)

Енина Елена Александровна — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница»; доцент кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8652) 35-73-38; e-mail: enina_ea@rambler.ru (SPIN-код: 7777-3150; Author ID: 1227060)

Elena A. Enina, Candidate of Medicine, Head of the Department of Pulmonology, State budgetary healthcare institution of the Stavropol Territory “Regional Children’s Clinical Hospital”; Associate Professor, Hospital Pediatrics Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Stavropol State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (8652) 35-73-38; e-mail: enina_ea@rambler.ru (SPIN-код: 7777-3150; Author ID: 1227060)

Каримова Ирина Петровна — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Государственного автономного учреждения здравоохранения

«Челябинская областная детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Челябинской области; тел.: (351) 232-80-80; e-mail: info_odkb74@mail.ru (SPIN-код: 4362-8850; Author ID: 981615; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4795-750X>)

Irina P. Karimova, Candidate of Medicine, Head of the Pulmonology Department, State Autonomous Institution of Healthcare "Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital" of the Ministry of Healthcare of the Chelyabinsk Region; тел.: (351) 232-80-80; e-mail: info_odkb74@mail.ru (SPIN-код: 4362-8850; Author ID: 981615; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4795-750X>)

Ерзутова Марина Валерьевна — к. м. н., научный сотрудник гастроэнтерологического отделения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 422-20-00; e-mail: ermariva@mail.ru (SPIN-код: 6832-3340; Author ID: 562065; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3658-2412>)

Marina V. Erzutova, Candidate of Medicine, Researcher, Gastroenterology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation; тел.: (831) 422-20-00; e-mail: ermariva@mail.ru (SPIN-код: 6832-3340; Author ID: 562065; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3658-2412>)

Орлов Александр Владимирович — к. м. н., врач-инфекционист, врач-пульмонолог, доцент кафедры педиатрии и неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий инфекционным (боксированным) отделением № 3 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская больница святой Ольги»; тел.: (812) 246-09-24; e-mail: orlovcf@yandex.ru (SPIN-код: 8287-1405; Author ID: 721638; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2069-7111>)

Alexander V. Orlov, Candidate of Medicine, Infectious Disease Doctor, Pulmonologist, Associate Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov", Ministry of Health of the Russian Federation; Head of Infectious Diseases (Boxed) Department No.3, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Children's City Hospital of St. Olga"; тел.: (812) 246-09-24; e-mail: orlovcf@yandex.ru (SPIN-код: 8287-1405; Author ID: 721638; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2069-7111>)

Рыбалкина Марина Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3532) 50-06-06 (доб. 814); e-mail: rybalkina_marina80@mail.ru (SPIN-код: 4320-5460; Author ID: 582162; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3336-2369>)

Marina G. Rybalkina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Orenburg State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; тел.: (3532) 50-06-06 (edd. 814); e-mail:

rybalkina_marina80@mail.ru (SPIN-код: 4320-5460; Author ID: 582162; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3336-2369>)

Сафонова Татьяна Ивановна — заведующая пульмонологическим отделением Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (3812) 36-16-36; e-mail: oodkb_mail@minzdrav.omskportal.ru (Author ID: 1274697; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0280-0226>)

Tat'yana I. Safonova, Head of Pulmonary Department, Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region "Regional Children's Clinical Hospital"; тел.: (3812) 36-16-36; e-mail: oodkb_mail@minzdrav.omskportal.ru (Author ID: 1274697; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0280-0226>)

Сергиенко Диана Фикретовна — д. м. н., профессор, профессор кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (512) 52-41-43; e-mail: gazken@rambler.ru (SPIN-код: 9391-2900; Author ID: 433729; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0875-6780>)

Diana F. Sergienko, Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation; тел.: (512) 52-41-43; e-mail: gazken@rambler.ru (SPIN-код: 9391-2900; Author ID: 433729; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0875-6780>)

Шуляк Ирина Павловна — врач-пульмонолог Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (343) 240-57-80; e-mail: oodkb-public@mis66.ru

Irina P. Shulyak, Pulmonologist, State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region "Regional Children's Clinical Hospital"; тел.: (343) 240-57-80; e-mail: oodkb-public@mis66.ru

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; 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; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: 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>)

Участие авторов

Воронкова А.Ю. — существенный вклад в получение и внесение данных в регистр, анализ данных и интерпретацию результатов, сбор материала, написание статьи, коррекция текста, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи

Жекайте Е.К., Фатхуллина И.Р., Енина Е.А., Каримова И.П., Ерзутова М.В., Орлов А.В., Рыбалкина М.Г., Сафонова Т.И., Сергиенко Д.Ф., Шуляк И.П. — существенный вклад в получение и внесение данных в регистр

Голубцова О.И. — существенный вклад в получение, анализ данных

Кондратьева Е.И. — концепция и дизайн исследования, идея статьи, формализация задачи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors Contribution

Voronkova A.Yu. — significant contribution to data collection, data entry, data analysis and interpreting the results, collecting the material, writing the article, correcting the text, making edits, approving the final version of the manuscript

Zhekaite E.K., Fatkhullina I.R., Enina E.A., Karimova I.P., Erzutova M.V., Orlov A.V., Rybalkina M.G., Safonova T.I., Sergienko D.F., Shulyak I.P. — significant contribution to data collection and data entry in the register

Golubtsova O.I. — significant contribution to obtaining and analyzing the data

Kondratyeva E.I. — concept and design of the study, the idea of the article, formalizing the problem, making significant (important) edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article, approving the final version of the manuscript

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including ensuring that any questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Опыт применения препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у детей с муковисцидозом дошкольного возраста

Н.А.Ильenkova¹ ✉, В.В.Чикунov¹, С.А.Шиве²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» – Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г

Резюме

В последние годы разработаны новые препараты для лечения муковисцидоза (МВ), напрямую нацеленные на первичные дефекты CFTR, – корректоры и потенциаторы. **Целью** исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения препарата Трикафта (элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор) у детей с МВ в возрасте 2–6 лет в условиях рутинной клинической практики. **Материалы и методы.** Проведено открытое наблюдательное одноцентровое исследование с участием пациентов с диагнозом МВ ($n = 8$) в возрасте 2–6 лет, которые получали препарат элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор. Оценивались динамические параметры: рост, масса тела (МТ), индекс МТ (ИМТ), проводимость хлоридов пота, уровня панкреатической эластазы-1 кала, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина, глюкозы. **Результаты.** Установлено, что на фоне терапии произошло абсолютное снижение уровня проводимости хлоридов пота со средних значений на 1-м визите 110,12 (SD – 10,35) ммоль / л до 61,37 (SD – 9,15) ммоль / л ($p < 0,05$) через 1 мес. от старта лечения, на 6-м визите данный показатель находился на уровне 52,62 (SD – 7,67) ммоль / л ($p < 0,05$). Масса тела увеличилась с 15,5 кг (SD – 2,4) до 18,8 кг (SD – 1,36) ($p < 0,05$), рост – с 99,88 до 110,37 см. ИМТ изменился с 15,76 кг / м² (SD – 0,44) на старте до 16,26 кг / м² (SD – 0,23) – к 9-му месяцу ($p < 0,05$) и 15,02 кг / м² (SD – 0,13) к 12-му месяцу наблюдения ($p > 0,05$). Отмечалось увеличение уровня панкреатической эластазы-1 кала с 143,14 (SD – 77,12) до 240,3 (SD – 77,31) мкг на 1 г кала через 6 мес. от начала терапии, а к 12-му месяцу наблюдения – до 232,7 мкг на 1 г кала (SD – 128,58) ($p > 0,05$). Отмечены нежелательные реакции легкой степени, при которых не требовалось отмены препарата. **Заключение.** Впервые в России в рамках рутинной клинической практики проведено открытое наблюдательное одноцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности влияния таргетной терапии с использованием препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у детей в возрасте 2–6 лет, по результатам которого продемонстрированы клиничко-лабораторная эффективность и безопасность в течение 12 мес. непрерывного наблюдения.

Ключевые слова: CFTR, муковисцидоз, дети, потовый тест, таргетная терапия, CFTR-модуляторы, элексакафтор, тезакафтор, ивакафтор.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Информированное согласие для внесения персональных данных в базу данных «Регистр пациентов с муковисцидозом Российской Федерации» одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 21.02.21.

© Ильenkova Н.А. и соавт., 2025

Для цитирования: Ильenkova Н.А., Чикунov В.В., Шиве С.А. Опыт применения препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у детей с муковисцидозом дошкольного возраста. *Пульмонология*. 2025; 35 (2): 213–220. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-213-220

Using elhexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor in preschool children with cystic fibrosis

Natalya A. Ilyenkova¹ ✉, Vladimir V. Chikunov¹, Svetlana A. Shive²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk region, Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” – separate division of the Research Institute for Medical Problems of the North, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Partizana Zheleznyaka 3g, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

In recent years, new drugs have been discovered to treat cystic fibrosis (CF), which directly target the primary defects of CFTR: correctors and potentiators. **The aim** was to evaluate the efficacy and safety of Trikafta (elhexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor) in children with CF aged

2 – 6 years in routine clinical practice. **Methods.** An open observational study enrolled patients diagnosed with CF aged 2 – 6 years ($n = 8$) who received elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor. The following parameters were evaluated over time: height, weight, body mass index (BMI), sweat chlorides, fecal elastase 1, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), bilirubin, and glucose. **Results.** During therapy, there was an absolute decrease in the level of sweat chlorides from an average of 110.12 (SD – 10.35) mmol/L at visit 1 to 61.37 (SD – 9.15) mmol/L ($p < 0.05$) after 1 month of treatment. The sweat chlorides level at visit 6 was 52.62 (SD – 7.67) mmol/L ($p < 0.05$). The body weight increased from 15.5 kg (SD – 2.4) to 18.8 kg (SD – 1.36) ($p < 0.05$), height – from 99.88 cm to 110.37 cm. The BMI varied from 15.76 (SD – 0.44) kg/m² at baseline to 16.26 (SD – 0.23) by the 9th month ($p < 0.05$) and 15.02 (SD – 0.13) kg/m² by the 12th month of follow-up ($p > 0.05$). The level of fecal elastase-1 grew from 143.14 µg/g of stool (SD – 77.12) to 240.3 µg/g of stool (SD – 77.31) at 6 months after the start of therapy, and was 232.7 µg/g of stool (SD – 128.58) by the 12th month of follow-up ($p > 0.05$). Undesirable side effects were mild and did not require discontinuation of the drug. **Conclusion.** For the first time in Russia, an open observational study was conducted as part of routine clinical practice to evaluate the effectiveness and safety of targeted therapy using elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor in children aged 2 – 6 years. Clinical and laboratory efficacy and safety have been demonstrated during 12 months of continuous follow-up.

Key words: CFTR, cystic fibrosis, children, sweat test, targeted therapy, CFTR modulators, elxacaftor, tezacaftor, ivacaftor.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. There was no financial support for the study.

Ethical expertise. The informed consent for entering personal data into the database “Register of Patients with Cystic Fibrosis of the Russian Federation” was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Research Center for Medical Genetics” of the Ministry of Health of the Russian Federation on February 21, 2021.

© Ilyenkova N.A. et al., 2025

For citation: Ilyenkova N.A., Chikunov V.V., Shive S.A. Using elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor in preschool children with cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (2): 213–220 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-213-220

Муковисцидоз (МВ) – прогрессирующее наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которым страдают > 100 000 человек по всему миру [1]. Заболевание возникает из-за мутаций в гене, расположенном на длинном плече 7-й хромосомы в позиции 31.2 (7q31.2), который кодирует белок регулятора трансмембранной проводимости МВ (CFTR) [2]. В нормальных физиологических условиях CFTR функционирует как опосредованный циклический аденозинмонофосфат-хлоридный / бикарбонатный канал, экспрессируемый на апикальной плазматической мембране нескольких эпителиальных тканей, где он играет важную роль в балансе электролитов и жидкости, тем самым контролируя состав и количество эпителиальных выделений [3]. В случае мутантного гена *CFTR* происходит нарушение экспрессии и / или функции белка CFTR, что приводит к аномальному транспорту ионов и дегидратации эпителиальной поверхности, накоплению густой слизи, хроническому воспалению и рецидивирующим инфекциям [4].

Клинически заболевание проявляется мультисистемным поражением, включая тяжелые легочные и желудочно-кишечные проявления, высокую концентрацию хлоридов в поте, экзокринную недостаточность поджелудочной железы, мужское бесплодие, однако основной причиной инвалидности и смертности при МВ является прогрессирующее снижение функции легких.

Делеция фенилаланина в положении 508 (F508del) является наиболее распространенной мутацией, вызывающей МВ, которая встречается в 80–85 % всех случаев МВ в мире [5]. Однако следует отметить, что на сегодняшний день зарегистрировано 1 167 генетических вариантов гена *CFTR*, 1 085 из которых вызывают МВ, вариантов с различными клиническими проявлениями – 55, не вызывающих МВ – 27 (по состоянию на 25.09.24) на сайте CFTR2*.

В предыдущие годы терапия пациентов с МВ была сосредоточена на лечении клинических проявлений, симптомов и осложнений заболевания. Благодаря достижениям фундаментальных и трансляционных исследований путем разработки доклинических клеточных моделей и внедрения высокопроизводительных скрининговых анализов были открыты новые препараты в лечении МВ, которые напрямую нацелены на белок CFTR как следствие дефекта гена *CFTR* [6]. Препаратами-модуляторами CFTR являются те, которые могут восстанавливать сворачивание и трафик мутантного белка CFTR (корректоры) или повышать вероятность открытия канала (потенциаторы), когда белок находится на плазматической мембране [7]. В зависимости от влияния на функцию белка CFTR все варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR* подразделяются на 7 основных классов, которые характеризуются:

- (I) отсутствием продукции полноразмерного белка;
- (II) нарушением сворачивания и транспортировки белка;
- (III) нефункционированием CFTR-канала;
- (IV) снижением функции CFTR-канала;
- (V) снижением продукции белка;
- (VI) снижением стабильности белка на плазматической мембране;
- (VII) отсутствием мРНК [8].

Первым модулятором для пациентов-гомозигот по F508del в гене *CFTR* стал комплексный препарат лумакафтор / ивакафтор (VX-809 + VX-770), зарегистрированный в Российской Федерации в декабре 2020 г. На сегодняшний день для клинического применения одобрены 6 компонентов препаратов-модуляторов CFTR: потенциаторы – ивакафтор, деутивакафтор и корректоры – лумакафтор, тезакафтор, элексакафтор и ванзакафтор [9]. В 2019 г. одобрен тройной комбинированный препарат элексакафтор /

* <https://cfr2.org/> [Дата обращения: 21.12.24]

тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор, однако длительное время существовали возрастные ограничения его использования, особенно для детей раннего возраста. В апреле 2023 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (*Food and Drug Administration* – FDA) одобрено использование оригинального препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор для детей с МВ в возрасте 2–6 лет, имеющих по крайней мере 1 мутацию *F508del* в гене *CFTR* или мутацию в гене *CFTR*, которая реагирует на препарат на основании исследований, проведенных в условиях *in vitro*. С ноября 2023 г. появилась возможность назначения и использования тройной комбинации элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у пациентов данной возрастной группы.

Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности препарата Трикафта (элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор) у детей с МВ в возрасте от 2–6 лет в условиях рутинной клинической практики.

Материалы и методы

Проведено открытое наблюдательное одноцентровое исследование в рутинной клинической практике. Участниками являлись пациенты детского возраста ($n = 8$: 5 (62,5 %) мальчиков; 3 (37,5 %) девочки; возраст – 2–6 лет; средний возраст – $4,5 \pm 0,46$ года; медиана (*Me*) возраста – 4,0 (2,58) года) с установленным диагнозом МВ, в генотипе которых выявлен вариант *F508del* или хотя бы 1 из патогенных вариантов гена *CFTR*.

В ходе наблюдения оценивались динамические параметры: рост, масса тела (МТ), индекс МТ (ИМТ), хлориды пота, панкреатическая эластаза-1 кала, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), билирубин, легочные обострения. Все пациенты наблюдались в региональном отделении Российского центра МВ в период с ноября 2023 г. по декабрь 2024 г.

У всех включенных в наблюдение пациентов проводилась таргетная терапия препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор, который назначался по решению врачебной комиссии и федерального консилиума согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 880н. Доза препарата для таргетной терапии назначалась детям в зависимости от возраста и МТ согласно инструкции:

- детям 2–5 лет при МТ < 14 кг препарат в форме гранул назначался утром в следующей дозе: элексакафтор 80 мг / тезакафтор 40 мг / ивакафтор 60 мг + вечером ивакафтор 59,5 мг;
- при МТ ≥ 14 кг препарат в форме гранул назначался утром в следующей дозе: элексакафтор 100 мг / тезакафтор 50 мг / ивакафтор 75 мг + вечером ивакафтор 75 мг. Гранулы предварительно смешивались с 1 чайной ложкой (5 мл) мягкой пищи с содержанием жиров;

- по достижении ребенком возраста 6 лет гранулы заменялись на таблетированную форму: утром – 2 таблетки, каждая из которых содержит 37,5 мг ивакафтора + 25 мг тезакафтора + 50 мг элексакафтора, вечером – 1 таблетка, содержащая 75 мг ивакафтора согласно инструкции.

Критерии включения в исследование:

- документированный диагноз МВ и документальное подтверждение наличия в генотипе по крайней мере 1 мутации *F508del* в гене *CFTR* или мутации в гене *CFTR*, которая реагирует на препарат на основании исследований, проведенных в условиях *in vitro*;
- возраст детей 2–6 лет;
- наличие подписанного информированного согласия на сбор информации медицинского характера, обработку и внесение данных в российский регистр пациентов с МВ.

Критерии невключения:

- отсутствие подписанного информированного согласия на сбор информации медицинского характера, обработку и внесение данных в российский регистр пациентов с МВ;
- возраст детей младше 2 лет и старше 6 лет.

Критерии исключения из исследования:

- развитие у пациента серьезных нежелательных реакций (НР), связанных или не связанных с применением препарата;
- появление в ходе исследования любых заболеваний или состояний, при которых ухудшается прогноз пациента, или которые делают невозможным дальнейшее участие больного в исследовании.

Дизайн наблюдения включал 6 визитов в клинику в зависимости от начала терапии:

- до старта терапии (визит 1);
- через 1 мес. (визит 2);
- 3 мес. (визит 3);
- 6 мес. (визит 4);
- 9 мес. (визит 5);
- 12 мес. (визит 6).

Во время плановых визитов проводились следующие мероприятия:

- сбор анамнеза и жалоб;
- антропометрическое исследование (измерение роста и МТ) (визит 1–6);
- физикальное исследование (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация, измерение артериального давления) (визит 1–6);
- оценка результатов лабораторных исследований (биохимический анализ крови, АЛТ, АСТ, общий билирубин, глюкоза), определение уровня панкреатической эластазы-1 кала (визит 1–6);
- потовый тест (анализатор проводимости пота на аппарате *Nanoduct*) (визит 1–6).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью прикладной программы *StatPlus*. Данные представлены как среднее значение (*M*), стандартное отклонение (*SD*) или *Me* (интерквартильный размах), оценка динамики показателей осуществлялась с помощью критерия Уилкоксона. Различия значений между визитами считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Из 8 пациентов, включенных в исследование, у 2 выявлен генотип F508del/F508del (25 %); у 6 пациентов, гетерозиготных по F508del, – F508del/N1303K (12,5 %), F508del/R1066C (12,5 %), F508del/4374+1G>A (12,5 %), F508del/F1052V (12,5 %), F508del/L138ins (12,5 %), F508del/CFTRdele2,3 (12,5 %), отвечающие на применение препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор.

Значения проводимости пота составили в среднем 110,12 (SD – 10,35) ммоль / л, *Me* – 110 (39,66) ммоль / л. Рост пациентов составлял 99,88 (SD – 2,86) см, *Me* – 98 (13,58) см; МТ детей на момент включения в исследование соответствовала 15,5 (SD – 2,4) кг, *Me* – 15,6 (4,6) кг; ИМТ – 15,76 (SD – 0,44) кг / м², *Me* – 15,5 (1,25) кг / м²; уровень панкреатической эластазы-1 кала до старта терапии составил в среднем 143,14 (SD – 77,12), *Me* – 32,5 (300,9) мкг / г кала.

Динамика клинико-лабораторных показателей по ходу лечения исследуемым препаратом оценивалась в 5 контрольных точках (через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. от начала терапии). Средние показатели проводимости пота при проведении потового теста составляли:

- на визите 2 – 48,75 (SD – 2,32) ммоль / л, *Me* – 51,5 (11,5) ммоль / л;
- на визите 3 – 58,00 (SD – 6,87) ммоль / л, *Me* – 60,0 (27,66) ммоль / л;
- на визите 4 – 58,00 (SD – 6,49) ммоль / л, *Me* – 63,0 (27,0) ммоль / л;
- на визите 5 – 58,57 (SD – 6,14) ммоль / л, *Me* – 65,0 (26,17) ммоль / л;

- на визите 6 – 58,66 (SD – 5,91) ммоль / л, *Me* – 60,0 (19,0) ммоль / л.

Абсолютное снижение уровня проводимости пота при сравнении данных, полученных на визите 2, с визитом 1, составило 61,37 (SD – 9,15) ммоль / л, *Me* – 66 (34,17) ммоль / л ($p < 0,05$); абсолютное снижение уровня проводимости пота при сравнении данных, полученных на визите 2, с визитом 1, составило 52,62 (SD – 7,67) ммоль / л, *Me* – 51,5 (34,17) ммоль / л ($p < 0,05$) (см. рисунок, табл. 2).

На фоне терапии отмечено увеличение МТ и роста по сравнению с исходными показателями (см. табл. 1). Масса тела увеличилась с 15,5 (SD – 2,4) до 18,8 (SD – 1,36) кг ($p < 0,05$), рост – с 99,88 (SD – 2,86) до 110,37 (SD – 3,71) см ($p < 0,05$).

Выявлена нестабильная положительная динамика ИМТ – с 15,76 (SD – 0,44) кг / м² на старте до 16,26 (SD – 0,23) кг / м – к 9-му месяцу наблюдения ($p < 0,05$) и 15,02 (SD – 0,13) кг / м² – к 12-му месяцу наблюдения ($p > 0,05$).

У всех наблюдаемых пациентов отмечалась панкреатическая недостаточность, за исключением 1 больного, у которого показатель панкреатической эластазы-1 кала изначально составлял 500 мкг / г кала. При оценке уровня панкреатической эластазы-1 кала в динамике выявлено, что через 6 мес. от начала терапии показатель достоверно увеличивался и составил в среднем 240,3 (SD – 77,31) мкг / г кала, *Me* – 220,1 (464,34) мкг / г кала; через 12 мес. от начала терапии – в среднем 232,7 (SD – 128,58) мкг / г кала, *Me* – 231,9 (445,67) мкг / г кала ($p > 0,05$).

Значимое увеличение уровня панкреатической эластазы-1 кала отмечалось у 3 пациентов: у одного

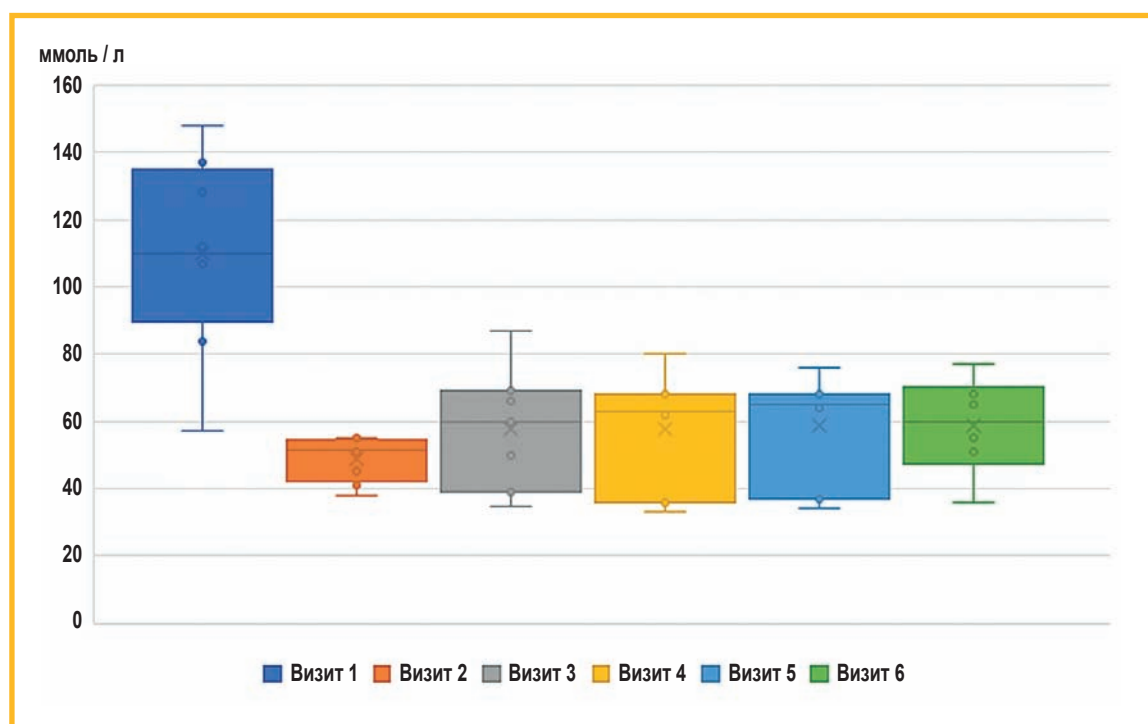


Рисунок. Динамика показателя потового теста (ммоль / л) на фоне таргетной терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор

Figure. The sweat test results (mmol/L) during targeted therapy with ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor

Таблица 1
Динамика антропометрических показателей на фоне таргетной терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор; M (SD)

Table 1
Anthropometric characteristics during targeted therapy with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor; M (SD)

Показатель	Визит 1 до начала терапии	Визит 2 через 1 мес.	Визит 3 через 3 мес.	Визит 4 через 6 мес.	Визит 5 через 9 мес.	Визит 6 через 12 мес.	p
Масса тела, кг	15,5 (2,4)	16,4 (2,5)	17,2 (3,0)	17,6 (3,0)	18,1 (3,2)	18,8 (1,36)	$p_{1,2} < 0,01$
							$p_{1,3} < 0,01$
							$p_{1,4} < 0,05$
							$p_{1,5} < 0,01$
							$p_{1,6} < 0,05$
Масса тела (z-score)	-0,26 (0,22)	0,05 (0,21)	0,19 (0,23)	0,11 (0,27)	0,46 (0,17)	-0,21 (0,25)	$p_{1,2} < 0,01$
							$p_{1,3} < 0,05$
							$p_{1,4} < 0,05$
							$p_{1,5} < 0,05$
							$p_{1,6} < 0,05$
Рост, см	99,88 (2,86)	101,94 (2,77)	103,75 (2,99)	105,97 (3,03)	108,0 (3,10)	110,37 (3,71)	$p_{1,2} < 0,01$
							$p_{1,3} < 0,01$
							$p_{1,4} < 0,05$
							$p_{1,5} < 0,05$
							$p_{1,6} < 0,05$
Рост (z-score)	-0,67 (0,39)	-0,31 (0,32)	-0,19 (0,29)	-0,01 (0,35)	0,15 (0,26)	-0,21 (0,33)	$p_{1,2} < 0,01$
							$p_{1,3} < 0,05$
							$p_{1,4} < 0,05$
							$p_{1,5} < 0,05$
							$p_{1,6} > 0,05$
ИМТ, кг / м ²	15,76 (0,44)	15,89 (0,34)	16,01 (0,32)	15,61 (0,24)	16,26 (0,23)	15,02 (0,13)	$p_{1,2} > 0,05$
							$p_{1,3} > 0,05$
							$p_{1,4} > 0,05$
							$p_{1,5} < 0,05$
							$p_{1,6} > 0,05$
ИМТ (z-score)	0,28 (0,32)	0,37 (0,24)	0,46 (0,23)	0,18 (0,18)	0,69 (0,15)	-0,01 (0,11)	$p_{1,2} > 0,05$
							$p_{1,3} > 0,05$
							$p_{1,4} > 0,05$
							$p_{1,5} > 0,05$
							$p_{1,6} > 0,05$

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; p – критерий Уилкоксона.

Note: p, Wilcoxon test.

пациента с генотипом F508del/F508del увеличение произошло с 10 до 210 мкг / г через 6 мес. от начала лечения, у второго пациента с генотипом F508del/CFTRdele2,3 – с 50 до 230,1 мкг / г кала через 6 мес. и 453,8 мкг / г кала – через 12 мес., у третьего пациента с генотипом F508del/F508del – с 59,8 до 457 мкг / г кала через 1 мес. от старта лечения; у 2 пациентов показатели к норме не пришли. Патологических изменений уровня билирубина и глюкозы в сыворотке крови не наблюдалось (табл. 2). Артериальное давление в процессе наблюдения соответствовало возрастным нормам.

В рамках настоящего проспективного наблюдательного исследования таргетная терапия препаратом

элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор хорошо переносилась пациентами, на фоне лечения серьезных НР не отмечено. Пациентов, прекративших лечение по причине развития НР, не выявлено. Полученные в рамках настоящего исследования данные по безопасности согласуются с литературными.

Обсуждение

Таким образом, на фоне терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор продемонстрировано значительное улучшение клинических и лабораторных показателей у детей с МВ. Эти ре-

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей на фоне таргетной терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор

Table 2

Laboratory parameters during of targeted therapy with elexacafтор/tezacafтор/ivacafтор + ivacafтор

Показатель	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6	p
	до начала терапии	через 1 мес.	через 3 мес.	через 6 мес.	через 9 мес.	через 12 мес.	
АЛТ (М (SD)), ед. / л	17,78 (1,94)	23,58 (5,18)	15,74 (2,77)	27,70 (9,38)	22,53 (4,90)	20,85 (3,77)	$p_{1,2} < 0,05$
							$p_{1,3} < 0,05$
							$p_{1,4} < 0,05$
							$p_{1,5} < 0,05$
							$p_{1,6} < 0,05$
АЛТ (Me (IQR)), ед. / л	16,5 (8,0)	17,5 (11,3)	14,0 (6,7)	20,9 (14,1)	20,0 (16,5)	18,55 (16,5)	
АСТ (М (SD)), ед. / л	33,68 (3,38)	35,33 (3,91)	31,1 (2,19)	35,69 (6,0)	31,07 ± 3,33	30,40 (2,91)	$p_{1,2} < 0,05$
							$p_{1,3} < 0,05$
							$p_{1,4} < 0,05$
							$p_{1,5} < 0,05$
							$p_{1,6} < 0,05$
АСТ (Me (IQR)), ед. / л	34,3 (10,67)	33,0 (12,3)	30,0 (10,61)	30,0 (6,8)	30,0 (7,91)	31,5 (7,17)	
Глюкоза (М (SD)), ммоль / л	4,74 (0,19)	4,63 (0,13)	4,72 (0,14)	4,59 (0,25)	4,68 ± 0,09	4,84 (0,1)	$p_{1,2} < 0,05$
							$p_{1,3} < 0,05$
							$p_{1,4} < 0,05$
							$p_{1,5} < 0,05$
							$p_{1,6} < 0,05$
Глюкоза (Me (IQR)), ммоль / л	4,8 (0,83)	4,65 (0,39)	4,66 (0,3)	4,66 (1,03)	4,7 (0,27)	4,9 (0,42)	
Билирубин (М (SD)), ммоль / л	5,05 (1,46)	6,28 (0,79)	6,69 (1,26)	7,09 (0,49)	5,96 ± 0,99	6,97 (0,79)	$p_{1,2} < 0,05$
							$p_{1,3} < 0,05$
							$p_{1,4} < 0,05$
							$p_{1,5} < 0,05$
							$p_{1,6} < 0,05$
Билирубин (Me (IQR)), ммоль / л	3,9 (4,4)	7,16 (3,22)	6,1 (3,89)	7,2 (2,28)	6,0 (3,5)	6,45 (2,39)	
Проводимость пота (М (SD)), ммоль / л	110,13 ± 10,35	48,75 ± 2,32	58,0 ± 6,87	58,0 ± 6,49	58,57 ± 6,15	58,67 ± 5,91	$p_{1,2} < 0,05$
							$p_{1,3} < 0,05$
							$p_{1,4} < 0,05$
							$p_{1,5} < 0,05$
							$p_{1,6} < 0,05$
Проводимость пота (Me (IQR)), ммоль / л	110,0 (39,67)	51,5 (11,5)	60,0 (27,7)	63,0 (27,0)	65,0 (26,2)	60,0 (19,0)	
Панкреатическая эластаза-1 кала, (М (SD)), мкг / г кала	143,14 ± 77,12			240,3 ± 77,31		232,7 ± 128,58	$p_{1,4} < 0,05$
							$p_{1,6} < 0,05$
Панкреатическая эластаза-1 кала, (Me (IQR)), мкг / г кала	32,5 (300,9)			220,1 (464,34)		231,9 (445,67)	

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; IQR (interquartile range) – межквартильный размах; p – критерий Уилкоксона.

Note: p, Wilcoxon test.

ультаты согласуются с данными, представленными в современных международных исследованиях, что подтверждает эффективность и безопасность данного препарата.

По данным представленного исследования через 12 мес. терапии препаратом элексакафтор / тезака-

фтор / ивакафтор + ивакафтор наблюдалось значительное снижение уровня проводимости хлоридов пота с 110,12 до 52,62 ммоль / л, что соответствуют результатам крупных клинических исследований P.G.Middleton (2019) и H.G.M.Heijerman (2019) [10–13]. Также отмечалось снижение уровня хлоридов пота

на 40–50 % у пациентов с мутацией F508del, что подтверждает восстановление функции белка CFTR под воздействием тройной комбинации модуляторов.

Увеличение МТ с 15,5 до 18,8 кг и роста с 99,88 до 110,37 см у пациентов в представленном исследовании согласуется с данными, полученными S.M.Rowe (2017) и J.C.Davies (2018) [14, 15]. На фоне терапии CFTR-модуляторами у пациентов с МВ также отмечалось улучшение нутритивного статуса, что связано с улучшением экзокринной функции поджелудочной железы и усвоения питательных веществ. Увеличение уровня панкреатической эластазы-1 кала с 143,14 до 232,7 мкг / г кала через 12 мес. в представленном исследовании соответствует данным, полученным J.L.Taylor-Cousar (2017) и C.E.Wainwright (2015) [16, 17]. На фоне терапии у пациентов с МВ также отмечалось улучшение экзокринной функции поджелудочной железы, что способствовало улучшению нутритивного статуса и общего состояния пациентов. Серьезных НР не зафиксировано, а при легких НР, таких как незначительное повышение уровня трансаминаз, отмены препарата не требовалось. Через 1 мес. после начала терапии CFTR-модулятором у 1 пациента отмечено незначительное повышение в сыворотке крови уровня АЛТ и АСТ, аналогичная ситуация возникла еще у 1 пациента через 6 мес. от начала лечения.

Показатели трансаминаз составляли 2 верхние границы нормы, дополнительной терапии и отмены препарата не требовалось, повышенные показатели сохранялись 1 мес. и не нарастали. Полученные результаты согласуются с таковыми, полученными P.R.Sosnay (2013) и S.C.Bell (2020), также отмечалась хорошая переносимость тройной комбинации CFTR-модуляторов у пациентов с МВ [18, 19]. Хотя исследование охватывало период 12 мес., M.Lopes-Pacheco (2020) и V.Carnovale (2021) показано, что долгосрочное применение тройной комбинации CFTR-модуляторов приводит к значительному улучшению функции легких, снижению частоты легочных обострений и улучшению качества жизни пациентов [20, 21].

Заключение

Благодаря полученным результатам подтверждены данные современных международных исследований, демонстрирующих высокую эффективность и безопасность применения препарата Трикафта (элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор) у детей с МВ в возрасте 2–6 лет. Также подчеркнута важность раннего начала таргетной терапии для улучшения прогноза и качества жизни пациентов с МВ.

Литература

1. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Front. Pharmacol.* 2020; 10: 1662. DOI: 10.3389/fphar.2019.01662.
2. Kerem B., Rommens J.M., Buchanan J.A. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science.* 1989; 245 (4922): 1073–1080. DOI: 10.1126/science.2570460.
3. Saint-Criq V., Gray M.A. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017; 74 (1): 93–115. DOI: 10.1007/s00018-016-2391-y.

4. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front. Pharmacol.* 2016; 7: 275. DOI: 10.3389/fphar.2016.00275.
5. Carnovale V., Iacotucci P., Terlizzi V. et al. Effectiveness and safety of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease with the Phe508del/minimal function genotype. *Respir. Med.* 2021; 189: 106646. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106646.
6. Lopes-Pacheco M., Pedemonte N., Veit G. Discovery of CFTR modulators for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Opin. Drug Discov.* 2021; 16 (8): 897–913. DOI: 10.1080/17460441.2021.1912732.
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. 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.
9. Bacalhau M., Camargo M., Magalhães-Ghiott et al. Elxacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: a life-changing triple combination of CFTR modulator drugs for cystic fibrosis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023; 16 (3): 410. DOI: 10.3390/ph16030410.
10. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Жемайта Е.К. и др. Эффективность модуляторов CFTR в клинической практике (6-месячное наблюдение). *Пульмонология.* 2023; 33 (2): 189–197. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-189-197.
11. Carter S.C., Kearns S., Grogan B. et al. Effects of lumacaftor/ivacaftor in patients homozygous for F508del mutation with very advanced lung disease. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (Suppl. 1): 76. DOI: 10.1016/S1569-1993(17)30412-5.
12. Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek 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.
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. Rowe S.M., Daines C., Ringshausen F.C. et al. Tezacaftor-Ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (21): 2024–2035. DOI: 10.1056/NEJMoa1709847.
15. Davies J.C., Moskowitz S.M., Brown C. et al. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (17): 1599–1611. DOI: 10.1056/NEJMoa1807119.
16. Taylor-Cousar J.L., Munck A., McKone E.F. et al. Tezacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (21): 2013–2023. DOI: 10.1056/NEJMoa1709846.
17. Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W. et al. Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 220–231. DOI: 10.1056/NEJMoa1409547.
18. Sosnay P.R., Siklosi K.R., Van Goor F. et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet.* 2013; 45 (10): 1160–1167. DOI: 10.1038/ng.2745.
19. 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.
20. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Front. Pharmacol.* 2020; 10: 1662. DOI: 10.3389/fphar.2019.01662.
21. Carnovale V., Iacotucci P., Terlizzi V. et al. Effectiveness and safety of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease with the Phe508del/minimal function genotype. *Respir. Med.* 2021; 189: 106646. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106646.

Поступила: 23.12.24

Принята к печати: 17.03.25

References

1. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Front. Pharmacol.* 2020; 10: 1662. DOI: 10.3389/fphar.2019.01662.

2. Kerem B., Rommens J.M., Buchanan J.A. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989; 245 (4922): 1073–1080. DOI: 10.1126/science.2570460.
3. Saint-Criq V., Gray M.A. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017; 74 (1): 93–115. DOI: 10.1007/s00018-016-2391-y.
4. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front. Pharmacol.* 2016; 7: 275. DOI: 10.3389/fphar.2016.00275.
5. Carnovale V., Iacotucci P., Terlizzi V. et al. Effectiveness and safety of elhexacofor/tezacofor/ivacofor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease with the Phe508del/minimal function genotype. *Respir. Med.* 2021; 189: 106646. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106646.
6. Lopes-Pacheco M., Pedemonte N., Veit G. Discovery of CFTR modulators for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Opin. Drug Discov.* 2021; 16 (8): 897–913. DOI: 10.1080/17460441.2021.1912732.
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. 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.
9. Bacalhau M., Camargo M., Magalhães-Ghiott et al. Elhexacofor-Tezacofor-Ivacofor: a life-changing triple combination of CFTR modulator drugs for cystic fibrosis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16 (3): 410. DOI: 10.3390/ph16030410.
10. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Zhekaite E.K. et al. [Efficacy of CFTR modulators in clinical practice (6-month follow-up)]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 189–197. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-189-197 (in Russian).
11. Carter S.C., Kearns S., Grogan B. et al. Effects of lumacaftor/ivacaftor in patients homozygous for F508del mutation with very advanced lung disease. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (Suppl. 1): 76. DOI: 10.1016/S1569-1993(17)30412-5.
12. Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P. et al. Elhexacofor-Tezacofor-Ivacofor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (19): 1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
13. Heijerman H.G.M., McKone E.F., Downey D.G. et al. Efficacy and safety of the elhexacofor 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. Rowe S.M., Daines C., Ringshausen F.C. et al. Tezacofor-Ivacofor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (21): 2024–2035. DOI: 10.1056/NEJMoa1709847.
15. Davies J.C., Moskowitz S.M., Brown C. et al. VX-659-Tezacofor-Ivacofor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (17): 1599–1611. DOI: 10.1056/NEJMoa1807119.
16. Taylor-Cousar J.L., Munck A., McKone E.F. et al. Tezacofor-Ivacofor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (21): 2013–2023. DOI: 10.1056/NEJMoa1709846.
17. Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W. et al. Lumacaftor-Ivacofor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 220–231. DOI: 10.1056/NEJMoa1409547.
18. Sosnay P.R., Siklosi K.R., Van Goor F. et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet.* 2013; 45 (10): 1160–1167. DOI: 10.1038/ng.2745.
19. 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.
20. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Front. Pharmacol.* 2020; 10: 1662. DOI: 10.3389/fphar.2019.01662.
21. Carnovale V., Iacotucci P., Terlizzi V. et al. Effectiveness and safety of elhexacofor/tezacofor/ivacofor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease with the Phe508del/minimal function genotype. *Respir. Med.* 2021; 189: 106646. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106646.

Received: December 23, 2024

Accepted for publication: March 17, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Ильенкова Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней с курсом последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 264-09-61; e-mail: ilenkova1@mail.ru (SPIN: 1842-8943; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8058-7806>)

Natalya A. Ilyenkova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Children's Diseases with Postgraduate Physician Training Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasensky" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (391) 264-09-61; e-mail: ilenkova1@mail.ru (SPIN-code: 1842-8943; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8058-7806>)

Чикун В.В. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней с курсом последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 264-09-61; e-mail: doctorvov@mail.ru (SPIN-код: 4674-4820; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6011-2360>)

Vladimir V. Chikunov, Candidate of Medicine, Associate Professor of the Department of Children's Diseases with Postgraduate Physician Training Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasensky" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (391) 264-09-61; e-mail: doctorvov@mail.ru (SPIN-code: 4674-4820; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6011-2360>)

Шиве Светлана Александровна — врач пульмонолог Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» — Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (391) 256-81-35; e-mail: sshive@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2192-1292>)

Svetlana A. Shive, Pulmonologist, Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences" — Research Institute for Medical Problems of the North, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (391) 256-81-35; e-mail: sshive@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2192-1292>)

Участие авторов

Ильенкова Н.А. — клиническое наблюдение, сбор данных и их интерпретация, описание полученных результатов, редактирование рукописи

Чикун В.В. — интерпретация и описание полученных результатов, редактирование рукописи, внесение данных в регистр пациентов с МВ

Шиве С.А. — клиническое наблюдение за пациентами, сбор данных

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

Ilyenkova N.A. — clinical observation, data collection and interpretation, description of the results, editing the manuscript

Chikunov V.V. — interpretation and description of the results, editing the manuscript, entering data into the registry of patients with CF

Shive S.A. — clinical observation of the patients, data collection

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

Результаты внедрения неонатального скрининга на муковисцидоз (18-летнее наблюдение)

И.Р.Фатхуллина^{1,2} ✉, Е.И. Кондратьева^{1,2}, Н.Д.Одинаева², А.Ю.Воронкова^{1,2}, Е.К.Жекайте^{1,2}, С.В.Воронин¹, С.И.Куцев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, 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

При ранней диагностике муковисцидоза (МВ) с помощью неонатального скрининга (НС) появляется возможность раннего старта терапии и регулярного динамического наблюдения за пациентами. **Целью** исследования явился сравнительный анализ показателей здоровья детей 12–18 лет с МВ, проживающих в Московской области, до и после внедрения НС в Российской Федерации. **Материалы и методы.** Пациенты ($n = 63$; возраст — 12–18 лет) с МВ, генотип F508del/F508del, жители Московской области, были распределены на 2 группы: у пациентов 1-й группы ($n = 21$) диагноз установлен по клиническим проявлениям до введения программы НС в Российской Федерации (данные регистров пациентов с МВ за 2011 и 2012 гг.); у больных 2-й группы ($n = 42$) — по результатам НС (данные регистра пациентов с МВ за 2022 г.). **Результаты.** После внедрения НС медиана (Me) возраста установления диагноза снизилась с 3,0 (0,5; 3,5) лет у пациентов 1-й группы, до 0,2 (0,1; 0,4) года — 2-й группы ($p = 0,001$). Отмечено значимое улучшение показателей функции внешнего дыхания во 2-й группе: Me (Q1–Q3) показателя форсированной жизненной емкости легких составила 89,0 (80,0; 100,0) %_{дож.} vs 78,0 (63,7; 89,9) %_{дож.} в 1-й группе ($p = 0,015$), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду — 87,0 (73,0; 99,0) %_{дож.} во 2-й группе vs 64,0 (52,1; 82,0) %_{дож.} в 1-й группе ($p = 0,004$). Выявлено снижение случаев хронической инфекции *Pseudomonas aeruginosa* — у 6 (28,6 %) пациентов 1-й группы vs 1 (2,4 %) пациента 2-й группы ($p = 0,002$). Во 2-й группе не зарегистрировано случаев хронической инфекции *Burkholderia cepacia complex*, тогда как в 1-й группе таких пациентов было 23,8 % ($p = 0,001$). Также отмечено снижение применения ингаляционных антибактериальных препаратов (АБП) с 71,4 % в 2011 г. до 46,3 % — в 2022 г. ($p = 0,049$), внутривенной антибактериальной терапии — с 90,5 до 22,0 % ($p < 0,001$), таблетированных АБП ($p = 0,005$) и урсодезоксихолевой кислоты ($p = 0,032$). Частота хронического риносинусита уменьшилась с 57,1 % до 31,0 % ($p = 0,045$). **Заключение.** НС на МВ является эффективным инструментом для повышения качества медицинской помощи пациентам с МВ. Ранняя диагностика заболевания и динамическое наблюдение с рождения позволяют достичь у подростков целевых значений физического развития и легочной функции. Благодаря полученным результатам подтверждена необходимость дальнейшего развития программ скрининга и внедрения современных методов лечения.

Ключевые слова: муковисцидоз, неонатальный скрининг, новорожденный, потовая проба, функция внешнего дыхания, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, антибактериальная терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации «Комплексный анализ гено-фенотипических корреляций при муковисцидозе и первичной цилиарной дискинезии 122032300396-1».

Этическая экспертиза. Проект «Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации» и информированное добровольное согласие одобрены Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 20.12.12.

© Фатхуллина И.Р. и соавт., 2025

Для цитирования: Фатхуллина И.Р., Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К., Воронин С.В., Куцев С.И. Результаты внедрения неонатального скрининга на муковисцидоз (18-летнее наблюдение). *Пульмонология*. 2025; 35 (2): 221–229. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-221-229

Results of neonatal screening for cystic fibrosis (18-year follow-up)

Irina R. Fatkhullina^{1,2} ✉, Elena I. Kondratyeva^{1,2}, Nuriniso D. Odinaeva², Anna Yu. Voronkova^{1,2}, Elena K. Zhekaite^{1,2}, Sergey V. Voronin¹, Sergey I. Kutsev¹

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

Early diagnosis of cystic fibrosis (CF) using neonatal screening (NS) allows for early initiation of therapy and regular follow-up. **The aim** of the study was to compare health indicators of 12–18-year-old children with CF in the Moscow region before and after the introduction of the NS in the Russian Federation. **Methods.** Patients ($n = 63$; age 12 – 18 years) with CF, genotype F508del/F508del, residents of the Moscow region, were divided into 2 groups: the diagnosis in patients of group 1 ($n = 21$) was established based on clinical manifestations before the introduction of the NS program in the Russian Federation (data from the CF patient registers for 2011 and 2012); the diagnosis in group 2 ($n = 42$) was based on the NS results (data from the CF patient register for 2022). **Results.** After the introduction of the NS, the median (*Me*) age at diagnosis decreased from 3.0 (0.5; 3.5) years in patients of group 1 to 0.2 (0.1; 0.4) years in group 2 ($p = 0.001$). A significant improvement in the parameters of external respiration function was noted in the 2nd group: the *Me* (Q1 – Q3) of the forced vital capacity was 89.0% (80.0; 100.0) predicted vs. 78.0% (63.7; 89.9) predicted in the 1st group ($p = 0.015$), the forced expiratory volume in 1 second was 87.0% (73.0; 99.0) predicted in the group 2 vs 64.0% (52.1; 82.0) predicted in group 1 ($p = 0.004$). A decrease in the incidence of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection was revealed: 6% (28.6) patients in group 1 vs 1 (2.4%) in group 2 ($p = 0.002$). No cases of chronic *Burkholderia cepacia* complex infection were registered in group 2, while in group 1 there were 23.8% of such patients ($p = 0.001$). The use of inhaled antibacterial drugs (ABD) decreased from 71.4% in 2011 to 46.3% in 2022 ($p = 0.049$), intravenous antibacterial therapy from 90.5% to 22.0% ($p < 0.001$) and oral ABD ($p = 0.005$). The use of ursodeoxycholic acid decreased ($p = 0.032$). The number of patients with chronic polypous rhinosinusitis decreased from 57.1% to 31.0% ($p = 0.045$). **Conclusion.** NS for CF is an effective tool for improving the quality of medical care for patients with CF. Early diagnosis of the disease and follow-up from birth allow achieving target values of physical development and pulmonary function in adolescents. Our findings confirm the need for further development of screening programs and the introduction of modern treatment methods.

Key words: cystic fibrosis, neonatal screening, newborn, sweat test, respiratory function, forced expiratory volume in 1 sec, antibacterial therapy.

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

Funding. The study was conducted within the framework of the state assignment “Comprehensive analysis of geno-phenotypic correlations in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia 122032300396-1” of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics” of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Ethical review. The project “Register of patients with cystic fibrosis of the Russian Federation” and informed voluntary consent were approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, 20.12.12.

© Fatkhullina I.R. et al., 2025

For citation: Fatkhullina I.R., Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Voronkova A.Yu., Zhekaite E.K., Voronin S.V., Kutsev S.I. Results of neonatal screening for cystic fibrosis (18-year follow-up). *Pul'monologiya*. 2025; 35 (2): 221–229 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-221-229

Программа неонатального скрининга (НС) на муковисцидоз (МВ) стартовала в Российской Федерации в 2006 г. в ряде регионов, включая Московскую область, а с января 2007 г. охватила всю Россию. На 1-м этапе исследования проводится определение уровня иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) в период 24–48 ч (до 2023 г. – на 4–5-й день) жизни у доношенных новорожденных и на 7–8-е сутки – у недоношенных детей [1, 2]. В случае превышения пороговых значений (*cut-off*), составлявших в разные периоды времени 65–70 нг / мл, рекомендовано повторное тестирование (ИРТ2) на 21–28-й день жизни (*cut-off* – 40 нг / мл). После получения повышенного значения ИРТ2 ребенок направляется на потовую пробу для уточнения диагноза [3].

Введение НС позволило сократить время с момента рождения до установления диагноза и своевременно начать лечение, при этом существенно улучшилось качество медицинской помощи. Благодаря диагностике заболевания в неонатальный период стало возможным раннее назначение базисной терапии, а после получения результатов молекулярно-генетического исследования – этиопатогенетической терапии CFTR-модуляторами, при этом значительно улучшаются здоровье пациентов и их прогноз на будущее [4]. Ранее в Российской Федерации показано положительное влияние НС на примере группы детей 6–9 лет, проживающих в Московском регионе. Продemonстрировано положительное влияние НС на возраст установления диагноза и ряд важных характеристик здоровья пациентов. Показано, что средний возраст установления диагноза в группе до введения

скрининга составил 2,29 ($\pm 2,29$) года, в группе после скрининга – 0,66 ($\pm 1,13$) года ($p < 0,001$) [5, 6].

Диагноз по НС у новорожденных впервые в Российской Федерации установлен в 2006–2007 гг. и в 2024–2025 гг. эти дети, достигнув 18 лет, должны перейти под наблюдение в терапевтическую сеть. Таким образом, становится актуальной оценка состояния здоровья этих детей.

Целью исследования являлся сравнительный анализ показателей здоровья детей с МВ в возрасте 12–18 лет в Московском регионе, у которых диагноз был установлен до и после внедрения НС в Российской Федерации.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с МВ ($n = 63$; возраст – 12–18 лет) с генотипом F508del/F508del, проживающие в Московском регионе.

Пациенты были разделены на 2 группы:

- диагноз пациентам 1-й группы ($n = 21$: 11 (52,4 %) девочек, 10 (47,6 %) мальчиков) установлен на основании клинических проявлений до введения программы НС в Российской Федерации (данные регистра пациентов с МВ за 2011, 2012 гг.);
- диагноз пациентам 2-й группы ($n = 42$: 20 (47,6 %) девочек, 22 (52,4 %) мальчика), рожденных после 2006 г., установлен благодаря НС (данные регистра пациентов с МВ за 2022 г.).

Средний возраст пациентов обеих групп значительно не различался: в 1-й группе – 15,3 года, во 2-й – 14,04 года ($p = 0,064$).

У пациентов 1-й группы диагноз устанавливался на основании характерных клинических симптомов для МВ, таких как частые респираторные инфекции, низкая прибавка массы тела, полифекалия и видимая стеаторея в стуле и др. Диагноз подтверждался получением положительного результата потовой пробы. Диагноз у детей 2-й группы, родившихся после 2006 г., устанавливался по алгоритму НС: ИРТ1 / ИРТ2 / потовая проба [7].

У всех пациентов, включенных в исследование, выявлены сниженные показатели панкреатической эластазы-1, что соответствует тяжелой панкреатической недостаточности, характерной для данного генотипа. Меконияльный илеус в период новорожденности отмечен у 1 (4,8 %) пациента в 2011 г. и у 7 (17,1 %) детей в 2022 г. ($p = 0,171$).

Проведен анализ основных показателей, отражающих состояние здоровья пациентов с МВ (возраст установления диагноза, показатели нутритивного статуса, функции внешнего дыхания). Для оценки показателей антропометрии использовались стандартные показатели Всемирной организации здравоохранения для оценки физического развития детей *Antro*, *AntroPlus*, такие как масса тела (кг), масса тела (перцентиль), рост (см), рост (перцентиль), индекс массы тела (ИМТ) по *Quetelet*, рассчитанные по стандартной формуле [8]:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела} / \text{рост}^2, \text{ кг} / \text{м}^2 (\%).$$

Состояние функции внешнего дыхания (ФВД) анализировалось по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), %_{долж.} в соответствии с возрастом и ростом. Измерения проводились с соблюдением стандартов исследования Российского респираторного общества [9]. Также в российском регистре больных МВ в соответствии с европейским регистром анализируется микробиологический статус пациентов, наличие осложнений основного заболевания и объем проводимой терапии [10].

Все показатели пациентов Московского региона были внесены в регистр больных МВ за 2011 [11] и 2022 гг. [12]. Для пациентов 1-й группы в отношении данных по числу пациентов с наличием интермиттирующей инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, использования внутривенной антибактериальной терапии (АБТ), пероральной АБТ, ингаляционных и системных глюкокортикостероидов (ГКС) анализировались данные регистра за 2012 г. [13], т. к. в регистр 2011 г. эти данные не вносились.

Все пациенты / законные представители подписали информированное добровольное согласие (ИДС) на обработку и передачу персональных данных. Проект «Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации» и ИДС одобрены Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 20.12.12. Повторно проект был одобрен 10.02.21 (пред-

седатель Этического комитета — проф. Л.Ф.Курило) в связи с переходом на использование программы сбора информации и защиты персональных данных, разработанной АО «Астон Консалтинг». Новая форма ИДС одобрена Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 21.02.21, протокол № 1 / 2.

Статистические методы. Для анализа полученных данных использовалось специализированное программное обеспечение IBM SPSS Statistics 26. Для сравнения образцов, полученных в соответствии с количественным критерием, использован непараметрический U-тест Манна–Уитни. Интерпретация результатов проведена с использованием медианы (*Me*) и 1–3-го квартилей (*Q1–Q3*). Для анализа категориальных данных использовался критерий χ^2 Пирсона и анализ долей Z-критерием. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Показано, что *Me* возраста установления диагноза существенно снизилась после внедрения НС: с 3,0 (0,5; 3,5) лет в 1-й группе до 0,2 (0,1; 0,4) года — во 2-й группе ($p = 0,001$). Значимых различий антропометрических показателей (масса тела, рост, ИМТ) не выявлено, но отмечалась тенденция к увеличению всех показателей, особенно перцентиля ИМТ — с 6,9 (1,3; 23,1) до 23,0 (3,7; 39,7) ‰ (табл. 1).

Отмечено значимое улучшение показателей ФВД во 2-й группе: *Me* (*Q1–Q3*) ФЖЕЛ составила 89,0 (80,0; 100,0) %_{долж.} vs 78,0 (63,7; 89,9) %_{долж.} — в 1-й группе ($p = 0,015$). Аналогичная динамика наблюдалась для ОФВ₁ — 87,0 (73,0; 99,0) %_{долж.} в группе после внедрения НС vs 64,0 (52,1; 82,0) %_{долж.} в группе до НС ($p = 0,004$). Таким образом, уровень ФЖЕЛ и ОФВ₁ у пациентов, родившихся после внедрения НС, соответствовал нормальным показателям спирометрии (табл. 1).

Зафиксировано отчетливое снижение числа случаев хронической инфекции *P. aeruginosa* — у 6 (28,6 %) больных 1-й группы и 1 (2,4 %) пациента 2-й группы ($p = 0,002$) (рис. 1). Следует отметить, что во 2-й группе после скрининга не наблюдалось случаев хронической инфекции *Burkholderia cepacia complex*, тогда как в 1-й группе таких пациентов было 5 (23,8 %) ($p = 0,001$). Данные результаты можно объяснить улучшением микробиологического мониторинга микрофлоры респираторного тракта у пациентов с МВ, повышением доступности антибактериальных препаратов (АБП), как внутривенных, так и ингаляционных, а также своевременным назначением курсов эрадикационной АБТ при первичном высеве патогенных микроорганизмов.

По результатам анализа наличия осложнений основного заболевания (табл. 2) отмечено снижение числа пациентов, страдающих хроническим риносинуситом — с 57,1 % в 1-й группе до 31,0 % — во 2-й

Таблица 1
Показатели здоровья пациентов с муковисцидозом в возрасте 12–18 лет; Ме (Q1–Q3)

Table 1
Health outcomes in cystic fibrosis patients aged 12–18 years; Me (Q1 – Q3)

Показатель	1-я группа (n = 21)	2-я группа (n = 42)	p
Год	2011	2022	
Средний возраст, годы	15,3 (12,8; 17,8)	14,0 (12,1; 17,2)	0,064
Возраст установления диагноза, годы	3,0 (0,5; 3,5)	0,2 (0,1; 0,4)	< 0,001
Рост, %	27,8 (10,8; 45,8)	39,7 (23,3; 67,7)	0,141
ИМТ, %	6,9 (1,3; 23,1)	23,0 (3,7; 39,7)	0,095
ОФВ ₁ , % доп.	64,0 (52,1; 82,0)	87,0 (73,0; 99,0)	0,004
ФЖЕЛ, % доп.	78,0 (63,7; 89,9)	89,0 (80,0; 100,0)	0,015

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; применялся U-тест Манна–Уитни; $p < 0,05$.

Note: Mann – Whitney U-test was used; $p < 0.05$.

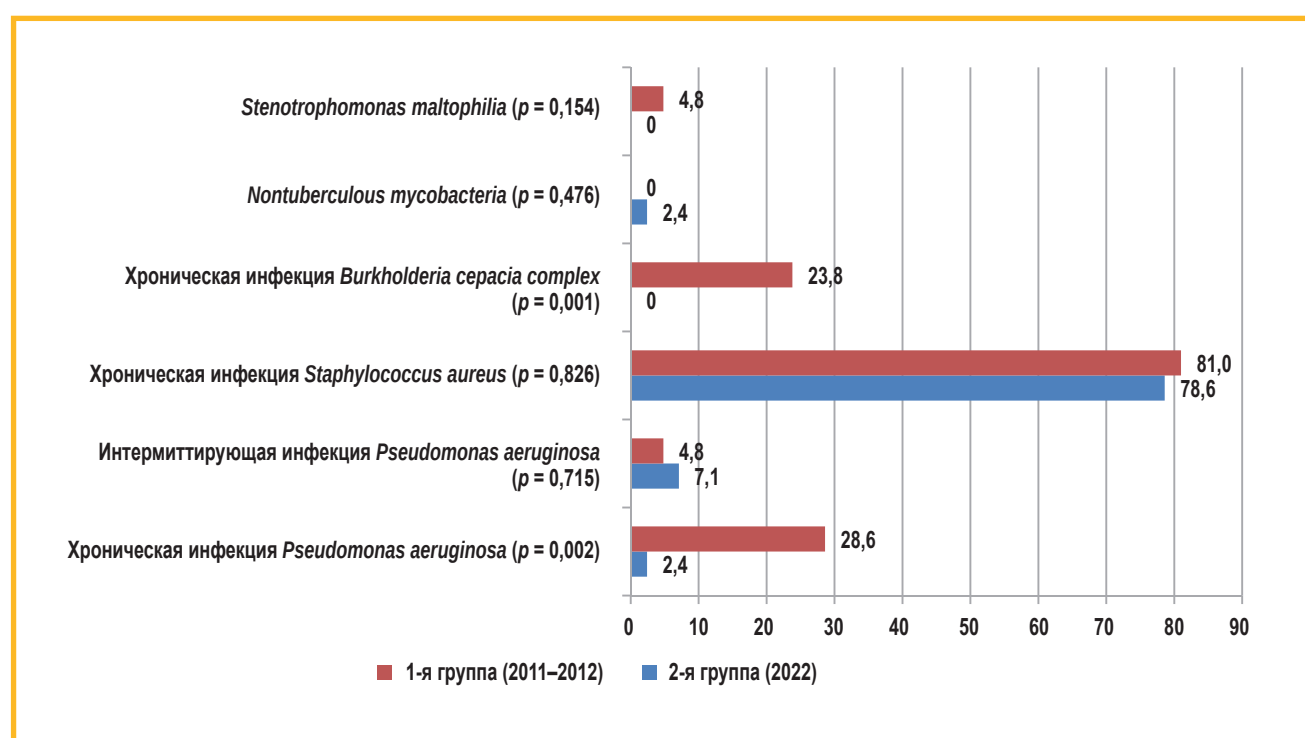


Рис. 1. Динамика микрофлоры респираторного тракта пациентов; %
Примечание: применялся критерий χ^2 ; $p < 0,05$.

Figure 1 Dynamics of the microflora of the respiratory tract of patients; %
Note: the χ^2 criterion was used; $p < 0.05$.

($p = 0,045$). Также у пациентов 2-й группы не зарегистрировано случаев легочных кровотечений. В обеих группах не зафиксировано случаев пневмоторакса, остеопороза, амилоидоза и онкологических заболеваний.

При анализе объема базисной терапии (рис. 2) во 2-й группе наблюдалось значимое увеличение объема муколитической терапии (ингаляций гипертонического раствора NaCl) – с 0,0 до 23 (54,8 %) ($p < 0,001$), что объясняется началом применения его у пациентов Московского региона с 2011 г. В ингаляциях бронходилататоров нуждались всего 6 (14,3 %) пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й, в которой терапия требовалась 19 (90,5 %) больным МВ ($p < 0,001$). Од-

ним из важных компонентов терапии МВ является кинезитерапия, однако в 2022 г. пациенты стали уделять меньше внимания проведению кинезитерапии ($p = 0,040$), что связано со стабильным состоянием бронхолегочной системы, получением этиопатогенетической терапии. Отмечено значимое снижение применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) – у 34 (81,0 %) пациентов 2-й группы vs 21 (100 %) – 1-й группы ($p = 0,032$) (см. рис. 2).

При анализе использования АБТ выявлена существенная разница в применении ингаляционных АБП – снижение числа пациентов с 71,4 % в 2011 г. до 46,3 % – в 2022 г. ($p = 0,049$), число пациентов, у которых применялись внутривенные курсы АБТ, –

Таблица 2
Динамика осложнений муковисцидоза; n (%)

Table 2
Dynamics of complications of cystic fibrosis; n (%)

Показатель	1-я группа (n = 21)	2-я группа (n = 42)	p
Год	2011	2022	
Аллергический бронхолегочный аспергиллез	1 (4,8)	4 (9,5)	0,510
Диабет	2 (9,5)	2 (4,8)	0,465
Цирроз печени	5 (23,8)	5 (11,9)	0,223
Легочное кровотечение	1 (4,8)	0 (0,0)	0,154
Синдром потери солей (псевдо-Барттера)	0 (0,0)	1 (2,4)	0,476
Хронический риносинусит	12 (57,1)	13 (31,0)	0,045

Примечание: применялся критерий χ^2 ; $p < 0,05$.

Note: The χ^2 test was used; $p < 0.05$.

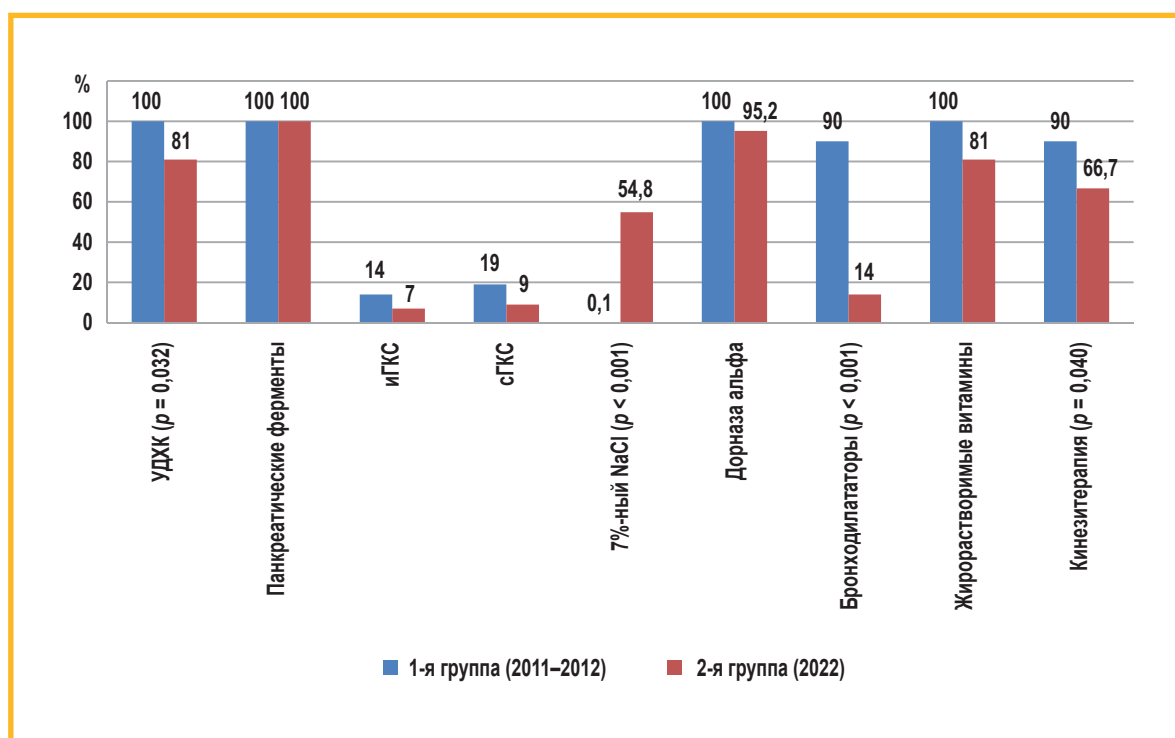


Рис. 2. Частота применения базисной терапии в 2011 и 2022 гг.; %

Примечание: УДХК – урсодезоксихолевая кислота; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; сГКС – системные глюкокортикостероиды; применялся критерий χ^2 ; $p < 0,05$.

Figure 2. Frequency of use of basic therapy in 2011 and 2022; %

Note: the χ^2 criterion was used; $p < 0.05$.

с 90,5 до 22,0 % ($p < 0,001$). Получать курсы пероральной АБТ в 2022 г. стали 62 % пациентов 2-й группы по сравнению со 100 % больных 1-й группы ($p = 0,005$) (рис. 3).

Обсуждение

В исследовании состояния здоровья подростков до и после внедрения НС выявлен ряд значимых преимуществ. Число пациентов 2-й группы было в 2 раза больше, что подчеркивает эффективность программы НС в виде увеличения выявления детей с МВ (всего в Московском регионе, по данным регистра (2012), наблюдались 105 пациентов, а в 2022 г. – 195 пациен-

тов в возрасте до 18 лет). Снижился возраст установления диагноза, что позволило своевременно начинать базисную терапию, проводить динамическое наблюдение за пациентами для своевременной диагностики осложнений, колонизации респираторного тракта патогенной микрофлорой с последующей коррекцией терапии. Данные факторы играют ключевую роль в улучшении прогноза для пациентов с МВ.

Самым важным результатом НС является значимое повышение показателей ФВД до нормальных значений, так, например, ОФВ₁ повысился с 64 до 87 %^{долж.} (см. табл. 1). По результатам зарубежных исследований и данным европейского регистра благодаря НС подтвердилось снижение возраста

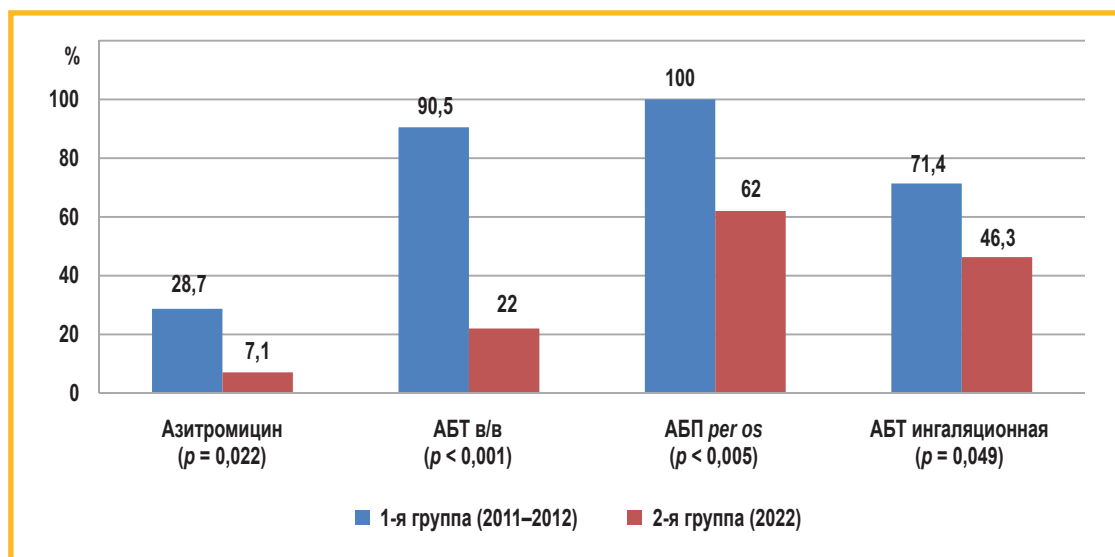


Рис. 3. Применение антибактериальной терапии и азитромицина в интермиттирующем режиме в субингибирующей дозировке в 2011 и 2022 гг.; %

Примечание: АБТ – антибактериальная терапия; применялся критерий χ^2 ; $p < 0,05$.

Figure 3. Use of antibacterial therapy and azithromycin in an intermittent regimen of subinhibitory dosage in 2011 and 2022; %

Note: the χ^2 criterion was used; $p < 0.05$.

установления диагноза и улучшение функций легких у пациентов [10, 14, 15], что определяет прогноз течения заболевания [16].

Снижение числа пациентов с хроническим риносинуситом с полипозом у подростков по сравнению с 2011 г. связано с ранней диагностикой поражения верхних дыхательных путей, особенно околоносовых пазух, применением превентивных мер, направленных на сохранение носового дыхания (назальный душ, топические ГКС, дорназа-альфа с пульсирующей подачей аэрозоля интраназально, применение этиопатогенетической терапии у пациентов с 12 лет, начиная с 2021–2022 гг.) [17].

Отсутствие случаев легочных кровотечений связано со снижением числа детей с тяжелыми структурными поражениями легких, улучшением ФВД и снижением числа пациентов с хроническими грамотрицательными инфекциями, таким как *P. aeruginosa* и *B. ceracia complex* [15], что связано в т. ч. с ранним назначением базисной терапии, динамическим наблюдением, своевременным проведением эрадикационных курсов АБТ при 1-м высеве и регулярным контролем за микробиотой респираторного тракта.

Кроме широкого охвата терапией препаратом дорназа альфа в течение всего периода наблюдения (в 2011 г. – 100 %, в 2022 г. – 95,2 %), в связи с изменением подхода к базисной терапии заболевания и результатами исследований, посвященных его эффективности, значительно изменилась частота использования ингаляционного гипертонического раствора в качестве муколитического средства (см. рис. 2) – с 0,1 % в 2011 г. до 54,8 % – в 2022 г. [18].

В связи со снижением числа случаев хронической грамотрицательной инфекции и повышением показателей ФВД уменьшилась необходимость применения азитромицина как противовоспалительного средства, также отмечено снижение числа случаев применения

АБТ, в т. ч. ингаляционной и внутривенной. Статистически значимое снижение применения бронходилататоров у пациентов, выявленных по результатам НС, также может свидетельствовать о меньшей частоте обострений хронического бронхолегочного процесса у них, снижении потребности в ингаляционной АБТ и повышении ФВД.

До внедрения НС всем 100 % пациентов 1-й группы рекомендовано использование УДХК. Однако после появления данных исследований, свидетельствующих о недостаточной эффективности УДХК в предотвращении появления и прогрессирования цирроза при МВ [19], число случаев применения УДХК во 2-й группе снизилось [3, 20, 21] до 81,0 % ($p = 0,032$).

Таким образом, доказана эффективность программы НС на МВ за 18 лет применения в Московском регионе, при этом отмечено улучшение состояния здоровья детей 12–18 лет с МВ.

Заключение

НС на МВ является эффективным инструментом для повышения качества медицинской помощи пациентам с МВ. Ранняя диагностика заболевания, динамическое наблюдение и адекватная терапия с рождения позволяют достичь подросткам целевых значений физического развития и легочной функции, что имеет большое значение во взрослой жизни. Эти результаты подтверждают необходимость дальнейшего развития программ скрининга и внедрения современных методов лечения.

Литература

1. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Приказ от 22.03.06 № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания». Доступно на: <https://docs.cntd.ru/document/901974446>

2. Министерства здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 21.04.22 № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями». Доступно на: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202207130023>
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_2
4. Green D.M., Lahiri T., Raraigh K.S. et al. Cystic fibrosis foundation evidence-based guideline for the management of CRMS/CFSPID. *Pediatrics*. 2024; 153 (5): e2023064657. DOI: 10.1542/peds.2023-064657.
5. Шерман В.Д., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю. и др. Влияние неонатального скрининга на течение муковисцидоза на примере группы пациентов Московского региона. *Медицинский совет*. 2017; (18): 124–128. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-18-124-128.
6. Sherman V.D., Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Y. et al. Newborn screening for cystic fibrosis in Russia: a catalyst for Improved care. *Int. J. Neonatal Screening*. 2020; 6 (2): 34. DOI: 10.3390/ijns6020034.
7. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146.
8. World Health Organization. WHO AnthroPlus software. Available at: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>
9. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р. и др. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество» Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики» Общероссийская общественная организация «Российское научно-медицинское общество терапевтов». *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 307–340. DOI: 10.18093/08690189-2023-33-3-307-340.
10. European Cystic Fibrosis Society. ECFSPR Annual Report 2022. Zolin A., Adamoli A., Bakkeheim E. et al. The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR). Denmark, Karup; 2024. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual_Report_2022_ECFSPR_20240603.pdf
11. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2011 год. *Пульмонология*. 2014; Прил.: 9–40. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_end_2011.pdf
12. Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. (ред.). Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2022 год. М.: Медпрактика-М; 2024.
13. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2012. *Пульмонология*. 2015; Прил.: 1–58. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_2012_27.02.pdf
14. Stahl M., Steinke E., Graeber S.Y. et al. Magnetic resonance imaging detects progression of lung disease and impact of newborn screening in preschool children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2021; 204 (8): 943–953. DOI: 10.1164/rccm.202102-0278OC.
15. Coffey M.J., Whitaker V., Gentin N. et al. Differences in outcomes between early and late diagnosis of cystic fibrosis in the newborn screening era. *J. Pediatr*. 2017; 181: 137–145.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.10.045.
16. Фурман Е.Г., Кондратьева Е.И., Черняк А.В., Шадрин В.В. Возрастные особенности оценки функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом моложе 6 лет. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 739–744. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-739-744.
17. Поляков Д.П., Дайхес Н.А., Юнусов А.С. и др. Хронический полипозный риносинусит и функция легких в структуре полиорганной патологии при муковисцидозе у детей в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 207–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-207-215.
18. Каширская Н.Ю., Шерман В.Д., Капранов Н.И. и др. Место гипертонического раствора хлорида натрия в терапии муковисцидоза. *Пульмонология*. 2016; 26 (5): 584–590. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-584-590.
19. Colombo C., Alicandro G., Oliver M. et al. Ursodeoxycholic acid and liver disease associated with cystic fibrosis: a multicenter cohort study. *J. Cyst. Fibros*. 2022; 21 (2): 220–226. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.03.014.
20. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros*. 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
21. Cheng K., Ashby D., Smyth R.L. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2000; (2): CD000222. DOI: 10.1002/14651858.cd000222.

Поступила: 02.03.25
Принята к печати: 13.03.25

References

1. Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. [Order dated March 22, 2006, No185 “On mass screening of newborns for hereditary diseases”]. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/901974446> (in Russian).
2. Ministry of Health of the Russian Federation. [Order dated April 21, 2022 No274n “On approval of the Procedure for the provision of medical care to patients with congenital and (or) hereditary diseases”]. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202207130023> (in Russian).
3. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis in children and adults]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_2 (in Russian).
4. Green D.M., Lahiri T., Raraigh K.S. et al. Cystic fibrosis foundation evidence-based guideline for the management of CRMS/CFSPID. *Pediatrics*. 2024; 153 (5): e2023064657. DOI: 10.1542/peds.2023-064657.
5. Sherman V.D., Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu. et al. [Influence of neonatal screening for cystic fibrosis by the example of patients of the Moscow region]. *Meditsinskiy sovet*. 2017; (18): 124–128. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-18-124-128 (in Russian).
6. Sherman V.D., Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Y. et al. Newborn screening for cystic fibrosis in Russia: a catalyst for Improved care. *Int. J. Neonatal Screening*. 2020; 6 (2): 34. DOI: 10.3390/ijns6020034.
7. Kondratyeva E.I., Amelina E.L., Chernukha M.Yu. et al. [Review of clinical guidelines “Cystic fibrosis (mucoviscidosis)” (2020)]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146 (in Russian).
8. World Health Organization. WHO AnthroPlus software. Available at: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>
9. Kamenева M.Yu., Chernyak A.V., Aisanov Z.R. et al. [Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results Interregional Public Organization “Russian Respiratory Society” All-Russian Public Organization “Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics” All-Russian Public Organization “Russian Scientific Medical Society of Therapists”]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (3): 307–340. DOI: 10.18093/08690189-2023-33-3-307-340 (in Russian).
10. European Cystic Fibrosis Society. ECFSPR Annual Report 2022. Zolin A., Adamoli A., Bakkeheim E. et al. The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR). Denmark, Karup; 2024. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual_Report_2022_ECFSPR_20240603.pdf
11. [Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2011]. *Pul'monologiya*. 2014; Suppl.: 9–40. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_end_2011.pdf (in Russian).
12. Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu. et al. (eds.). [Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2022]. Moscow: Medpraktika-M; 2024.
13. [Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2012]. *Pul'monologiya*. 2015; Suppl.: 1–58. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_2012_27.02.pdf (in Russian).
14. Stahl M., Steinke E., Graeber S.Y. et al. Magnetic resonance imaging detects progression of lung disease and impact of newborn screening in preschool children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2021; 204 (8): 943–953. DOI: 10.1164/rccm.202102-0278OC.
15. Coffey M.J., Whitaker V., Gentin N. et al. Differences in outcomes between early and late diagnosis of cystic fibrosis in the newborn screening era. *J. Pediatr*. 2017; 181: 137–145.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.10.045.
16. Furman E.G., Kondratyeva E.I., Chernyak A.V., Shadrina V.V. [The age-related assessment of pulmonary function in children with cystic fibrosis aged below 6 years]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (6): 739–744. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-739-744 (in Russian).

17. Polyakov D.P., Daykhes N.A., Yunusov A.S. et al. [Chronic polyposous rhinosinusitis and lung function in the profile of multi-organ pathology in children with cystic fibrosis in the Russian Federation]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 207–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-207-215 (in Russian).
18. Kashirskaya N.Yu., Sherman V.D., Kapranov N.I. et al. [Role of hypertonic saline solution in treatment of cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (5): 584–590. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-584-590 (in Russian).
19. Colombo C., Alicandro G., Oliver M. et al. Ursodeoxycholic acid and liver disease associated with cystic fibrosis: a multicenter cohort study. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21 (2): 220–226. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.03.014.
20. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
21. Cheng K., Ashby D., Smyth R.L. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; (2): CD000222. DOI: 10.1002/14651858.cd000222.

Received: March 02, 2025

Accepted for publication: March 13, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Фатхуллина Ирина Ринатовна — заведующая отделением муковисцидоза, врач-педиатр, научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; 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) 111-03-03; e-mail: irina_hatmulina@mail.ru (SPIN-код: 9696-0770; Author ID: 1124891; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

Irina R. Fatkhullina, Head of the Cystic Fibrosis Department, pediatrician, research fellow in the Department of Hereditary and Metabolic Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; 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) 111-03-03; e-mail: irina_hatmulina@mail.ru (SPIN-code: 9696-0770; Author ID: 1124891; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, 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»; руководитель Центра муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-код: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Head of the Cystic Fibrosis Center, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-code: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Одинаева Нуринисо Джумаевна — д. м. н., профессор, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; главный педиатр Министерства здравоохранения Московской области; тел.: (498) 699-53-20; e-mail: nig05@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>)

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

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>)

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. Zhekaite, 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>)

Воронин Сергей Владимирович — к. м. н., главный врач, доцент кафедры биохимической генетики и наследственных болезней обмена веществ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации в Дальневосточном федеральном округе; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: voroninsvld@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9918-9565>)

Sergey V. Voronin, Candidate of Medicine, Chief Physician, Associate Professor, Department of Biochemical Genetics and Hereditary Metabolic Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Chief Freelance Specialist in Medical Genetics of the Ministry of Health of the Russian Federation in the Far Eastern Federal District; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: voroninsvld@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9918-9565>)

Куцев Сергей Иванович — д. м. н., академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель Этического комитета Минздрава России, президент Ассоциации медицинских генетиков; тел.: (495) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (SPIN-код: 5544-8742; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Sergey I. Kutsev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Chief Freelance Specialist in Medical Genetics, Ministry of Health of the Russian Federation, Chairman of the Ethics Committee, Ministry of Health of the Russian Federation, President of the Association of Medical Geneticists; tel.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (SPIN-code: 5544-8742; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Участие авторов

Фатхуллина И.Р. — сбор материала, существенный вклад в получение и внесение данных в регистр, анализ данных и интерпретацию результатов, написание статьи

Кондратьева Е.И. — идея статьи, концепция и дизайн исследования, формализация задачи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Одинаева Н.Д. — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Воронкова А.Ю. — сбор материала, существенный вклад в получение и внесение данных в регистр, статистический анализ данных и интерпретацию результатов, коррекция текста

Жекайте Е.К. — сбор материала, существенный вклад в получение и внесение данных в регистр

Воронин С.В. — анализ данных и интерпретацию результатов внесение правок, одобрение финальной версии рукописи

Куцев С.И. — интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors Contribution

Fatkhullina I.R. — significant contribution to obtaining, analyzing data or interpreting the results, collecting the material, writing the article

Kondratyeva E.I. — significant contribution to the concept and design of the study, the idea of the article, formalizing the problem, making significant (important) edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article, approving the final version of the manuscript

Odinaeva D.N. — making significant (important) edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article, approving the final version of the manuscript

Voronkova A.Yu. — collecting the material, significant contribution to obtaining and entering data into the registry, statistical analysis and interpretation of results, text editing

Zhekaite E.K. — collecting the material, significant contribution to obtaining and entering data into the registry

Voronin S.V. — data analysis and interpretation of the results, revisions, approval of the final version of the manuscript

Kutsev S.I. — interpretation of the results, revisions, making significant (important) edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article, approving the final version of the manuscript

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including ensuring that any questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Комплексное исследование редкого патогенного варианта гена *CFTR* G1047S у двух сибсов

Д.О.Мокроусова¹, А.С.Ефремова¹ ✉, Ю.Л.Мельяновская¹, А.Ю.Воронкова¹, С.А.Красовский¹⁻³,
М.Г.Краснова¹, Н.В.Рассомахина⁴, Т.Б.Бухарова¹, О.В.Махнач¹, Д.В.Гольдштейн¹, Е.И.Кондратьева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С.Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»: 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, 4

⁴ Институт биохимии имени А.Н.Баха Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии»» Российской академии наук: 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, 33, стр. 2

Резюме

Большая часть известных патогенных вариантов гена *CFTR* являются редкими. Изучение этих вариантов позволяет получить новые знания о патогенезе муковисцидоза (МВ), оценить вариативность его проявлений среди пациентов, оптимизировать терапевтические подходы. **Целью** исследования являлось комплексное изучение редкого варианта гена *CFTR* G1047S (с.3139G>A, р.(Gly1047Ser)) у 2 сибсов, включая описание клинической картины, функциональную оценку *CFTR*-канала *ex vivo* методом определения разницы кишечных потенциалов и влияния *CFTR*-модуляторов *in vitro* при помощи форсколинового теста на модели кишечных органоидов (КО). **Материалы и методы.** Приведены клинические данные истории болезни 2 сибсов. Методом определения разницы кишечных потенциалов исследованы мембранные каналы кишечного эпителия, по данным форсколинового теста на культурах КО пациентов оценена чувствительность G1047S варианта гена *CFTR* к действию ивакафтора, лумакафтора, тезакафтора и элексакафтора. **Результаты.** Миссенс-вариант G1047S является патогенным, но «мягким», поскольку сопровождается наличием остаточной функциональной активности *CFTR*-канала. Результаты функциональных тестов соотносятся с клинической картиной: у сибсов наблюдается сохранная функция поджелудочной железы, отсутствует нутритивная недостаточность, течение заболевания нетяжелое. При варианте G1047S может быть рекомендована терапия препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор поскольку на модели КО наблюдается восстановление функциональной активности *CFTR*. **Заключение.** Вариант G1047S является «мягким» и при этом менее чувствительным к известным комбинированным таргетным препаратам по сравнению с F508del/F508del.

Ключевые слова: муковисцидоз, редкие варианты гена *CFTR*, G1047S, кишечные органоиды, метод определения разницы кишечных потенциалов.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

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

Этическая экспертиза. Исследование и форма информированного добровольного согласия были одобрены Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 15.10.18. Участники исследования или их законные представители (если участники младше 15 лет) подписали информированное добровольное согласие.

© Мокроусова Д.О. и соавт., 2025

Для цитирования: Мокроусова Д.О., Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Воронкова А.Ю., Красовский С.А., Краснова М.Г., Рассомахина Н.В., Бухарова Т.Б., Махнач О.В., Гольдштейн Д.В., Кондратьева Е.И. Комплексное исследование редкого патогенного варианта гена *CFTR* G1047S у двух сибсов. *Пульмонология*. 2025; 35 (2): 230–240. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-230-240

A comprehensive study of a rare pathogenic *CFTR* gene variant G1047S in two siblings

Diana O. Mokrousova¹, Anna S. Efremova¹ ✉, Yulia L. Melyanovskaya¹, Anna Yu. Voronkova¹,
Stanislav A. Krasovskiy¹⁻³, Maria G. Krasnova¹, Natalya V. Rassomahina⁴, Tatiana B. Bukharova¹,
Oleg V. Makhnach¹, Dmitry V. Goldshtein¹, Elena I. Kondratyeva¹

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

- ³ Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Moscow City Hospital named after S.S.Yudin”, Moscow Healthcare Department: Kolomenskiy pr. 4, Moscow, 115446, Russia
- ⁴ A.N.Bach Institute of Biochemistry, Federal State Institution “Federal Research Centre Fundamentals of Biotechnology” of the Russian Academy of Sciences: Leninskiy prospekt 33, build. 2, Moscow, 119071, Russia

Abstract

Most of the known pathogenic variants of the *CFTR* gene are rare. Studying these variants allows us to gain new knowledge about the pathogenesis of cystic fibrosis, assess the variability of its manifestations among patients, and optimize therapeutic approaches. **The aim** was to comprehensively study a rare variant of the *CFTR* gene G1047S (c.3139G>A, p.(Gly1047Ser)) in two siblings, including a description of the clinical picture, functional assessment of the CFTR channel *ex vivo* by determining the intestinal current measurement (ICM) and the forskolin-induced swelling (FIS) assay of the effect of CFTR modulators *in vitro* in the intestinal organoids. **Methods.** The case history was presented. The ICM was used to study membrane channels of the intestinal epithelium. The FIS assay in the intestinal organoids of the patients was used to assess the sensitivity of the G1047S variant to ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, and elexacaftor. **Results.** The missense variant G1047S is pathogenic but “mild” since the residual CFTR function is observed. The results of functional tests are consistent with the clinical picture: the siblings have pancreatic sufficiency, no nutritional deficiency, and a “mild” course of the disease. The ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor therapy can be recommended for patients with the G1047S variant since the intestinal organoid model shows restoration of CFTR functional activity. **Conclusion.** The G1047S variant is “mild”, but with lower sensitivity to known combination targeted drugs compared to F508del/F508del.

Key words: cystic fibrosis, rare variants of the *CFTR* gene, G1047S, intestinal organoids, intestinal current measurement.

Conflict of interests. The authors declared no potential conflicts of interest.

Funding. This research was funded within the state assignment of Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics” of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Ethical review. The study and the informed voluntary consent form were approved by the 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 on October 15, 2018. The study participants or their legal representatives (if the participants were under 15 years old) signed the informed voluntary consent.

© Mokrousova D.O. et al., 2025

For citation: Mokrousova D.O., Efremova A.S., Melyanovskaya Yu.L., Voronkova A.Yu., Krasovskiy S.A., Krasnova M.G., Rassomahina N.V., Bukharova T.B., Makhnach O.V., Goldshtein D.V., Kondratyeva E.I. A comprehensive study of a rare pathogenic *CFTR* gene variant G1047S in two siblings. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (2): 230–240 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-230-240

Сложность установления диагноза муковисцидоз (МВ) и выбора таргетной терапии обусловлена вариативностью клинических проявлений заболевания, связанной с аллельной гетерогенностью гена *CFTR* и высокой частотой носительства редких вариантов данного гена. В базе данных CFTR2¹ на 25.09.24 представлена информация о 1 167 вариантах *CFTR* (из них 1 085 патогенных вариантов, 55 — с варьирующимся клиническим значением, 27 вариантов не вызывают МВ). Редкие варианты гена *CFTR* могут приводить к различным клиническим проявлениям МВ и определять различную тяжесть заболевания. Изучение этих вариантов позволит лучше понять патогенез МВ и вариативность его проявлений у разных пациентов [1].

Приводятся результаты исследования *CFTR*-генотипа G1047S/W1282X при помощи метода кишечных органоидов (КО) и определения разницы кишечных потенциалов (ОРКП), а также описание клинической картины заболевания у 2 пациентов-сисбсов. По данным российского Регистра пациентов с МВ, на 2022 г. частота варианта G1047S составляет 0,03% и встречается только у 2 сисбсов [2]. В базе данных CFTR2 данный вариант не приведен. При варианте G1047S (c.3139G>A, p.(Gly1047Ser)) происходит замена гуанина в положении 3 139 в 19-м экзоне гена *CFTR* на аденин. Этот миссенс-вариант приводит к замене глицина в 1 047-м положении белка на серин и затрагивает трансмембранный домен 2 (TMD2). Вариант W1282X (c.3846G>A, p.(Trp1282*)) представляет собой однонуклеотидную замену гуанина на аде

нозин 3 846 в 23-м экзоне гена *CFTR* и является нонсенс-мутацией (I класс), т. е. приводит к образованию преждевременного стоп-кодона. По данным российского Регистра пациентов с МВ, в 2022 г. W1282X занимает 8-е место по распространенности, а его аллельная частота составляет 1,73 % [2]. В базе CFTR2¹ частота данного варианта нуклеотидной последовательности составляет 1,184 % (на 25.09.24).

Форсколиновый тест на КО разработан Дж. Бекманом для решения проблемы подбора таргетной терапии и оценки эффективности *CFTR*-модуляторов у пациентов с МВ, в т. ч. с редкими вариантами гена *CFTR* [3]. КО представляют собой многоклеточные самоорганизующиеся структуры, состоящие из однослойного эпителия, апикальной мембраной обращенного внутрь органоида — в люмен [4]. В настоящее время метод КО широко используется и положительные результаты форсколинового теста на КО, полученных от пациента, могут быть основанием для назначения ему таргетной терапии [5].

Стимуляция КО форсколином в высокой концентрации 5 мкМ приводит к активации всех молекул *CFTR* на апикальной мембране эпителиальных клеток и позволяет оценить остаточную функциональную активность *CFTR*-канала у пациентов с МВ. Совместное воздействие форсколина и таргетных препаратов позволяет определить терапевтический потенциал препаратов для конкретных патогенных вариантов. Применение форсколина в низкой концентрации 0,128 мкМ часто позволяет решить 3 дополнительные задачи:

¹ <https://cftr2.org>

- во-первых, данные условия стимуляции CFTR-канала для «тяжелых» генотипов можно рассматривать в качестве отрицательного контроля при проведении форсколинового теста;
- во-вторых, часто при исследовании «мягких» генотипов с высокой остаточной активностью хлорного канала влияние CFTR-модуляторов невозможно оценить при стимуляции форсколином 5 мкМ, поскольку КО быстро набухают до максимального размера и влияние CFTR-модуляторов в этих условиях неразлично. При этом менее сильная стимуляция форсколином 0,128 мкМ позволяет определить влияние малых молекул на фоне высокой остаточной функции CFTR;
- в-третьих, при получении пограничных положительных результатов влияния таргетных препаратов при стимуляции форсколином 5 мкМ дополнительная оценка влияния таргетных препаратов при воздействии форсколином 0,128 мкМ вносит коррективы при принятии решения о рекомендации таргетной терапии.

Целью работы являлось комплексное изучение редкого варианта гена *CFTR* G1047S (с.3139G>A, р.(Gly1047Ser)) у 2 сибсов, включая описание клинической картины, функциональную оценку CFTR-канала *ex vivo* методом ОРКП и влияния CFTR-модуляторов *in vitro* при помощи форсколинового теста на модели КО.

Материалы и методы

Использовались данные выписок пациентов, предоставленных законными представителями пациентов и данные Регистра пациентов с МВ в Российской Федерации» (2013–2024). Проект «Регистр больных МВ Российской Федерации» одобрен Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» 20.12.12. Пациентами и законными представителями пациентов младше 15 лет подписано добровольное информированное согласие.

Исследование и форма информированного согласия одобрены Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 15.10.18 (председатель — профессор Л.Ф.Курило).

Обследование пациентов проведено согласно требованиям клинических рекомендаций (2021) [6].

Забор ректальных биоптатов проводился на оборудовании *Olympus Disposable EndoTherapy EndoJaw Biopsy forceps (model #FB-23OU)*. ОРКП проводилось согласно европейским стандартным операционным процедурам V2.7_26.10.11 [7] и было подробно описано ранее [8, 9]. При работе с культурами КО и проведении форсколинового теста за основу были взяты протоколы, разработанные под руководством Дж.Бекмана (*J.M.Beekman*) [3, 10, 11].

Эксперименты проводились на 3 культурах КО:

- 2 культуры получены от сибсов с исследуемым генотипом G1047S/W1282X;
 - 1 — контрольная культура с генотипом F508del/F508del.
- Для получения культуры КО необходимы 2–3 биоптата кишечного эпителия. Полученные биоптаты каждого пациента с целью разрыхления ткани были несколько раз промыты холодным (4 °C) фосфатно-буферным солевым раствором (*Phosphate Buffered Saline* — PBS) без ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} (ПанЭко, Россия) и обработаны раствором 10 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты (*EthyleneDiamineTetraacetic Acid* — EDTA) (*Thermo Fisher Scientific*, США) в PBS без ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} в течение 30 мин при 4 °C на ротационном шейкере.
- Для высвобождения отдельных крипт обработанные ректальные биоптаты с помощью серологической пипетки интенсивно промывались в растворе PBS и осаждались в центрифуге 5 мин при 130 g и 4 °C. К осадку крипт добавлялась смесь *Matrigel* (*Corning*, США) с полнокомпонентной средой (50 % — *Matrigel*, 50 % — среды), затем полученная суспензия с криптами в виде небольших капель (примерно по 10 мкл) помещалась в лунки 24-луночного планшета. После полимеризации капель в течение 30 мин при температуре 37 °C они заливались полнокомпонентной средой. Каждые 1–2 дня проводилась полная замена среды. Состав полнокомпонентной культуральной среды был следующим:
- 18 % среды *Advanced DMEM/F12* (*Thermo Fisher Scientific*, США), содержащей 4 мМ L-глутамин (ПанЭко, Россия), 10 мМ HEPES (ПанЭко, Россия) (25 000 ед и 25 мг на 500 мл среды соответственно), пенициллин / стрептомицин (ПанЭко, Россия);
 - 50 % Wnt-3A-кондиционированной среды;
 - 20 % *R-spondin-1* кондиционированной среды;
 - 10 % *Noggin*-кондиционированной среды;
 - 2 % B27 (*Life Technologies: Gibco*, США);
 - 50 нг / мл рекомбинантного hEGF (*ProSpec*, Израиль);
 - 1,25 мМ N-ацетилцистеина (*Sigma-Aldrich*, США);
 - 10 мМ никотинамида (*Sigma-Aldrich*, США), 5 мкМ A83-01 (*Tocris*, Великобритания);
 - 10 мкМ SB 202190 (*Sigma-Aldrich*, США);
 - 100 мкг / мл примоцина (*InvivoGen*, США).
- Кондиционированные среды, содержащие ростовые факторы, получали самостоятельно, как описано в работе [12].
- После недельного почкования и роста ректальные крипты пассивировались. Для этого капли *Matrigel* с криптами разбивались и интенсивно пипетировались в среде *Advanced DMEM / F12* для диссоциации разросшихся крипт на небольшие фрагменты (органойды). Полученная суспензия КО осаждалась в центрифуге 5 мин при 130 g и 4 °C, осадок смешивался с 50 % *Matrigel* и высевался на 24-луночный планшет по аналогии с криптами. Каждые 1–2 дня проводилась полная замена среды. Повторные пассивирования КО осуществлялись примерно 1 раз в неделю.
- Культуры КО за 1 день до проведения форсколинового теста высевались на 96-луночный планшет (в лунки наливалась полнокомпонентная среда с корректорами лумакафтором (VX-809), тезакафтором

(VX-661), элексакафтором (VX-445) от *Selleckchem* (США) или без них) и инкубировались в течение 24 ч. Итоговая концентрация всех корректоров в среде составила 3,5 мкМ.

За 1 ч до проведения форсколинового теста КО окрашивались раствором 0,84 мкМ *Calcein AM* (*Biotium*, США). Затем с помощью флуоресцентного микроскопа снималась нулевая точка ($t = 0$ мин), добавлялись растворы форсколина (5 и 0,128 мкМ) или форсколина (5 и 0,128 мкМ) с потенциатором ивакафтором и / или корректорами лумакафтором, тезакафтором, элексакафтором в концентрациях 3,5 мкМ. Форсколин использовался производства *Sigma-Aldrich* (США), потенциатор ивакафтор — *Selleckchem* (США). С помощью микроскопа каждые 10 мин в течение 1 ч снимался ответ КО на форсколин и модуляторы. С использованием программы *Image J* определено изменение размера КО при стимуляции форсколином и модуляторами. Для этого производилась оценка набухания КО в разных временных точках по сравнению с нулевой точкой (размер органоидов при $t = 0$ мин принимался за 100 %).

Результаты

Клиническое наблюдение № 1

Пациент № 1, женского пола, 2003 года рождения. Диагноз муковисцидоз (E84.0), генотип G1047S/W1282X. Хронический гнойный обструктивный бронхит, распространенные множественные бронхоэктазы. Дыхательная недостаточность 0-й степени. Хронический риносинусит. Микробный статус — хронический рост метициллин-чувствительного *Staphylococcus aureus* (MSSA), рост *Pseudomonas aeruginosa* с 2019 г., эрадикация в 2021 г., *Stenotrophomonas maltophilia*. Однократный высев *Aspergillus flavus*.

Сопутствующий диагноз: экзогенно-конституциональный тип ожирения; аутоиммунный тиреоидит.

Диагноз МВ заподозрен в возрасте 11 лет на основании семейного анамнеза — рождение сибса с положительным неонатальным скринингом на МВ, диагноз пациентки подтвержден результатами положительной потовой пробы (Нанодакт) — 103,5 и 97,8 ммоль / л и молекулярно-генетической диагностики — компаунд-гетерозигота G1047S/W1282X.

За время наблюдения — жалобы на боли в животе, эпизоды госпитализаций с клинико-лабораторной картиной панкреатита. Обострения бронхолегочного процесса и хронического риносинусита редкие, нетяжелые. В 16 лет — первый высев *P. aeruginosa*, в течение 2 лет — рецидивирующий рост, эрадикация — в 18 лет (в 2021 г.). Курсы внутривенной терапии — 1 раз в год.

При осмотре в возрасте 21 года: деформация грудной клетки, лицевого скелета, дистальных фаланг и ногтевых пластин отсутствует. Отставания в физическом развитии нет, диагностировано конституционально-алиментарное ожирение, индекс массы тела (ИМТ) — 32,35 (масса тела — 87 кг, рост — 164 см). Кишечный синдром отсутствует, при применении панкреатина — запоры.

Обследование. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) за время наблюдения — отрицательная динамика за счет формирования многочисленных распространенных бронхоэктазов, бронхиолоэктазов, бронхиальной обструкции, перибронхита.

Функция внешнего дыхания (ФВД) в начале наблюдения в 10 лет: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 109 %_{долж.}, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 113 %_{долж.}; в динамике за 11 лет наблюдения: ОФВ₁ — 86 %_{долж.}, ФЖЕЛ — 102 %_{долж.}, вентиляционной недостаточности нет, умеренная деградация показателей ФВД.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости — признаки диффузных изменений печени, поджелудочной железы, без динамики за время наблюдения.

Панкреатическая эластаза: однократно > 200 мкг / г кала, нормальная функция поджелудочной железы.

Нарушений углеводного обмена нет.

Получает курсы внутривенной терапии при обострении, эзомерпазол курсами, урсодеоксихолевую кислоту, ингаляции дорназы альфа, 7%-го гипертонического раствора натрия хлорида, жирорастворимые витамины, кинезитерапию.

Клиническое наблюдение № 2

Пациент № 2, сибс мужского пола, 2013 года рождения. Диагноз муковисцидоз (E84.0). Генотип G1047S/W1282X. Хронический гнойный обструктивный бронхит. Дыхательная недостаточность 0-й степени. Хронический риносинусит, состояние после оперативного вмешательства — радикальная полисинусотомия (2018). *Микробиологический диагноз:* первый высев *P. aeruginosa* — в 2018 г., эрадикация в 2021 г., однократный высев *Stenotrophomonas maltophilia*, хронический рост MSSA.

МВ диагностирован по данным положительного неонатального скрининга, подтвержден потовыми пробами — 81 и 71 ммоль / л и результатом ДНК-диагностики — генотип G1047S/W1282X.

За время наблюдения — обострения бронхолегочного процесса редкие, нетяжелые. Обострения риносинусита частые, оперативное вмешательство по поводу полипозного гайморита, полипоза носовых ходов в возрасте 5 лет. Панкреатическая эластаза однократно > 200 мкг / г кала — нормальная функция поджелудочной железы.

При осмотре в 8 лет отставания в физическом развитии нет, ИМТ — 14,4 (z -score — 0,66, 25-й перцентиль), грудная клетка не деформирована, признаки хронической гипоксии отсутствуют — деформация дистальных фаланг и ногтевых пластин, кишечный синдром не выявлены. Стул — 1 раз в сутки, эпизоды запоров — до 3 дней. Видимой стеатореи, полифекалии нет.

При динамическом наблюдении в возрасте 11 лет 3 мес. отставания в физическом развитии нет, ИМТ — 20,31 / перцентиль — 95,54, z -score — 1,7, масса тела — 46 кг / 98,42 перцентиль, z -score — 2,15, рост — 150,5 см / 98,07 перцентиль, z -score — 2,07.

Обследование. В посевах мокроты — рост MSSA, *Stenotrophomonas maltophilia*.

По данным рентгенографии (РГ) ОГК легкие вздуты, легочный рисунок деформирован, усилен, корни расширены, не структурны. Отрицательной динамики за время наблюдения не отмечено.

КТ околоносовых пазух (2024): признаки риносинусита, отрицательная динамика по сравнению с исследованием после оперативного вмешательства в 2018 г. (в 10 лет): — тотальное заполнение верхнечелюстных пазух, полипоз носовых ходов слева.

ФВД в начале наблюдения (в 10 лет): ОФВ₁ — 109 %_{долж.}, ФЖЕЛ — 113 %_{долж.}, за время наблюдения ОФВ₁ снизилось до 95 %_{долж.}, а ФЖЕЛ — до 108 %_{долж.}, вентиляционной не-

достаточности нет, деградация показателей ФВД незначительная.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: паренхима печени — нормальной эхогенности, поджелудочной железы — повышенной эхогенности, что может отмечаться при хроническом панкреатите, за время наблюдения — без динамики. По данным фиброэзофагогастродуоденоскопии — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивный эзофагит.

Терапия: урсодезоксихолевая кислота, эзомепразол, ингаляции дорназа альфа 2,5 мг через мундштук и 1,25 мг в каждый носовой ход при использовании ингалятора «Пари Синус», 7%-ный гипертонический раствор натрия хлорида, колекальциферол, кинезитерапия.

Таким образом, у разнополых сибсов с диагнозом МВ, рожденных в одном браке с разницей в 10 лет, отмечена преимущественно легочная форма заболевания, МВ подтвержден молекулярно-диагностическим тестированием, течение заболевания — нетяжелое, с преобладанием клинических симптомов рецидивирующего панкреатита у старшего сибса до диагностики МВ, полипозного риносинусита — у младшего сибса, отсутствием тяжелых обострений бронхолегочной системы, несмотря на изменения по данным РГ ОГК, у обоих сибсов — стойкая эрадикация *P. aeruginosa* и высокие показатели физического развития — ожирение у обоих сибсов. Учитывая редкость патогенного варианта р.Gly1047Ser, были проведены функциональные тесты оценки хлорного канала (потова проба и метод ОРКП) и форсколиновый тест на КО обоих сибсов с целью персонализированного подбора таргетной терапии.

Результаты оценки функциональной активности мембранных каналов методом определения разницы кишечных потенциалов

По результатам проведенного исследования методом ОРКП (рис. 1, 2) установлено следующее: плотность тока короткого замыкания (ΔI_{SC}) в ответ на добав-

ление амилорида (ENaC-канал) составила $-8,5 \pm 2,32 \mu A / cm^2$ у сестры и $-17,67 \pm 4,61 \mu A / cm^2$ — у брата. Изменение плотности тока в ответ на добавление форсколина (CFTR-канал) составило $13,67 \pm 4,48 \mu A / cm^2$ у сестры (см. рис. 1) и $19,5 \pm 2,47 \mu A / cm^2$ — у брата (см. рис. 2), что указывает на снижение функции хлорного канала, особенно у старшей сестры. Изменение ΔI_{SC} в ответ на добавление гистамина (CaCCs-канал) происходит в отрицательную сторону, что отражает приток ионов калия в клетки. При этом плотность тока составила $14,83 \pm 1,81 \mu A / cm^2$ — у девушки и $16,17 \pm 5,66 \mu A / cm^2$ — у мальчика.

Результаты форсколинового теста на кишечных органоидах пациентов

Генотип сибсов, помимо редкого варианта с неизвестной патогенностью, включает нонсенс-вариант W1282X, для которого характерна полная утрата функции CFTR-канала. Следовательно, при воздействии только форсколина без таргетных веществ набухание КО будет обусловлено остаточной активностью G1047S-CFTR белка.

При действии 0,128 мкМ форсколина ни одна из исследуемых культур, включая F508del/F508del (контроль), не отвечает набуханием (рис. 3). При стимуляции КО форсколином 5 мкМ в течение 1 ч обе культуры с G1047S-вариантом увеличивают площадь по сравнению с исходным размером (пациент № 1 — на 15 %, пациент № 2 — на 17 %), следовательно, функциональная активность CFTR-канала при генотипе G1047S/W1282X утрачивается не полностью, а вариант G1047S можно рассматривать как «мягкий». Контрольная культура КО с генотипом F508del/F508del ожидаемо не набухает при действии форсколина, что характерно для «тяжелых» генотипов (см. рис. 3, 4). При действии потенциатора VX-770 (+5 мкМ форсколина) размер G1047S/W1282X КО увеличивается на 26 и 29 % по сравнению с исходным

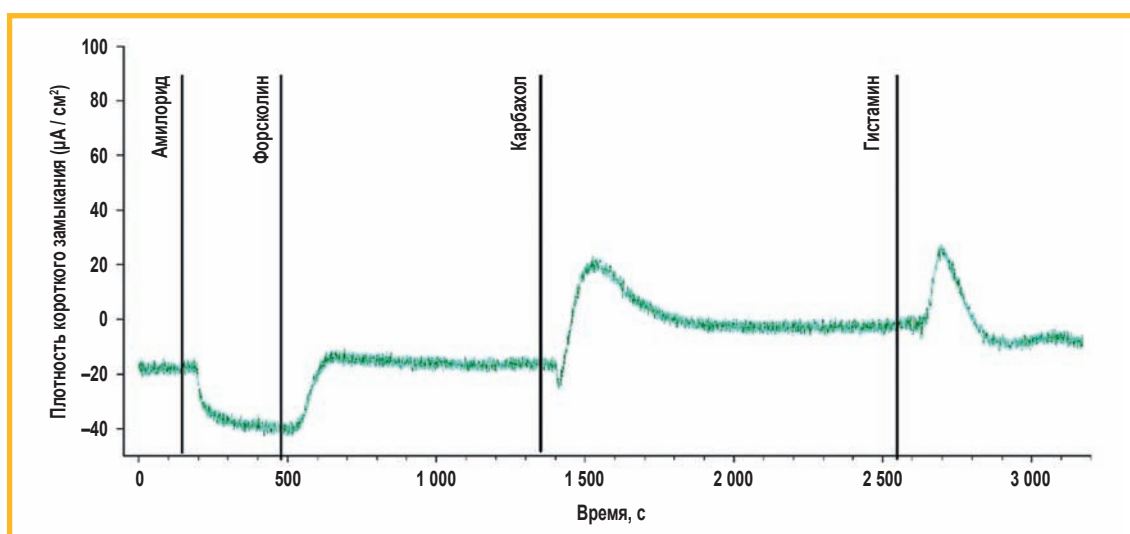


Рис. 1. Результаты исследования функции мембранных каналов методом определения разницы кишечных потенциалов у сестры в возрасте 19 лет (генотип G1047S/W1282X)

Figure 1. Results of the membrane channel function assay by the intestinal potential difference method in a 19-year-old sister (genotype G1047S/W1282X)

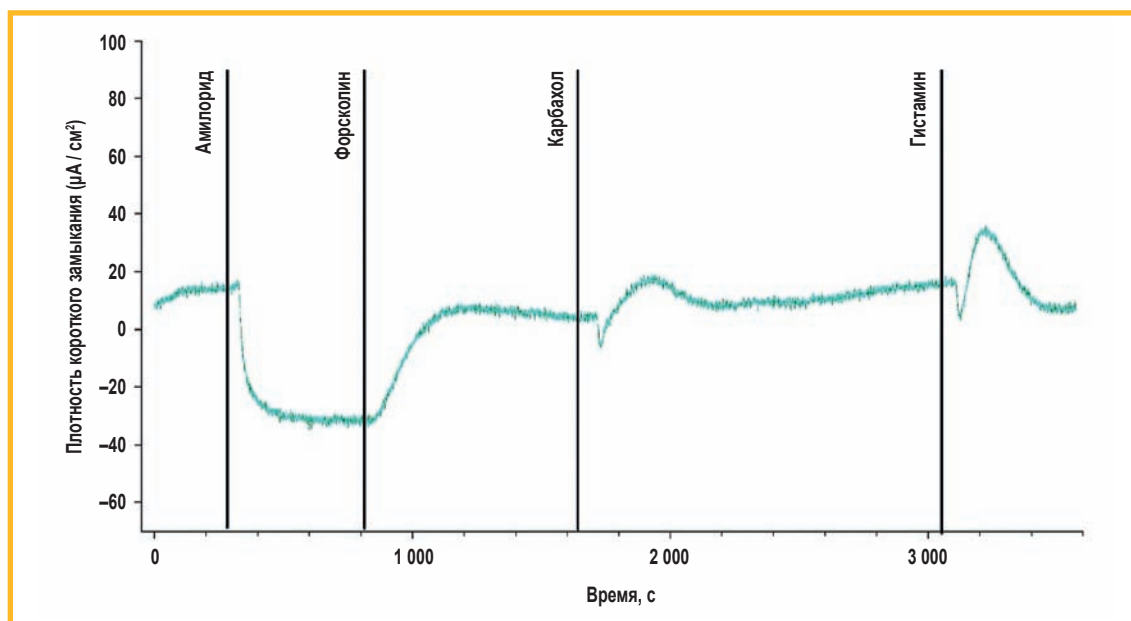


Рис. 2. Результаты исследования функции мембранных каналов методом определения разницы кишечных потенциалов у брата в возрасте 9 лет (генотип G1047S/W1282X)

Figure 2. Results of the membrane channel function assay by the determining the difference in intestinal potentials in a brother aged 9 years (genotype G1047S/W1282X)

размером (см. рис. 3, 4). При действии корректора VX-809 (+5 мкМ форсколина) происходит увеличение размера КО обеих исследуемых культур на 20 % по сравнению с исходным размером. Таким образом, на фоне высокой остаточной активности G1047S-CFTR белка самостоятельное влияние только потенциатора и только корректора крайне незначительно.

Обе G1047S-культуры КО отвечают 33%-ным набуханием на стимуляцию комбинацией VX-770 и VX-809 (+5 мкМ форсколин). Ответы F508del/F508del КО выше при данных условиях обработки и составляют 60 % (см. рис. 3, 4). Комбинированное использование VX-770 и VX-661 (+5 мкМ форсколина) приводит к увеличению размера КО на 42 и 39 % для культур, полученных от пациентов № 1 и № 2 соответственно. Полученные результаты сопоставимы с ответом на VX-770+VX-661 контрольной культуры.

При сочетании VX-770, VX-661 и VX-445 (см. рис. 3, 4) также наблюдается положительный эффект, размер КО увеличивается на 43 и 50 % для культур, полученных от пациента № 1 и № 2 соответственно, по сравнению с исходным размером (+5 мкМ форсколина). При сравнении с контрольной F508del/F508del культурой сделан вывод о том, что генотип G1047S/W1282X менее чувствителен к тройному таргетному препарату, поскольку контрольная культура отвечает значительным набуханием, а площадь увеличивается более чем в 2 раза при стимуляции форсколином 5 мкМ (на 112 %).

Таким образом, в целом результаты оценки остаточной функции CFTR хлорного канала и влияния CFTR-модуляторов соотносятся между культурами, полученными от сибсов. Небольшие отличия наблюдались лишь при оценке влияния таргетных препара-

тов при стимуляции форсколином 0,128 мкМ, КО пациента № 1 (старшая сестра) не отвечают на действие модуляторов, а КО пациента № 2 (младший брат) незначительно набухают под влиянием двойных и тройных таргетных препаратов (10–17 %).

Обсуждение

Описан редкий генетический вариант G1047S у 2 сибсов якутской национальности. В российском Регистре пациентов с МВ числятся только 2 пациента с этим патогенным вариантом. В CLINVAR G1047S описан как вариант с неясной значимостью², а в базах CFTR1, CFTR2 информации о G1047S нет, в базах данных населения мира (ExAC) частота также отсутствует. Вариант G1047S относится к миссенс-мутациям и согласно алгоритмам прогнозирования влияния данного варианта на функцию белка (SIFT, PolyPhen-2, Align-GVGD), ожидается, что он является «мягким».

По данным А.Ю. Воронковой и соавт. (2021) [13] показано, что клиническое течение заболевания у сибсов выражено в виде преимущественно легочной формы. На фоне сохранной функции поджелудочной железы (фекальная эластаза > 200 мкг / г — у обоих пациентов), при этом у старшей сестры наблюдался рецидивирующий панкреатит, а у брата отмечены только изменения структуры при ультразвуковом исследовании. Тяжелые обострения бронхолегочной системы отсутствуют, несмотря на изменения по данным РГ ОГК. За прошедший период резкого изменения течения заболевания не отмечается. Интересно, что у обоих сибсов установлено ожирение.

При помощи форсколинового теста на КО оцениваются степень нарушения функции хлорного

² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/950097/evidence/>

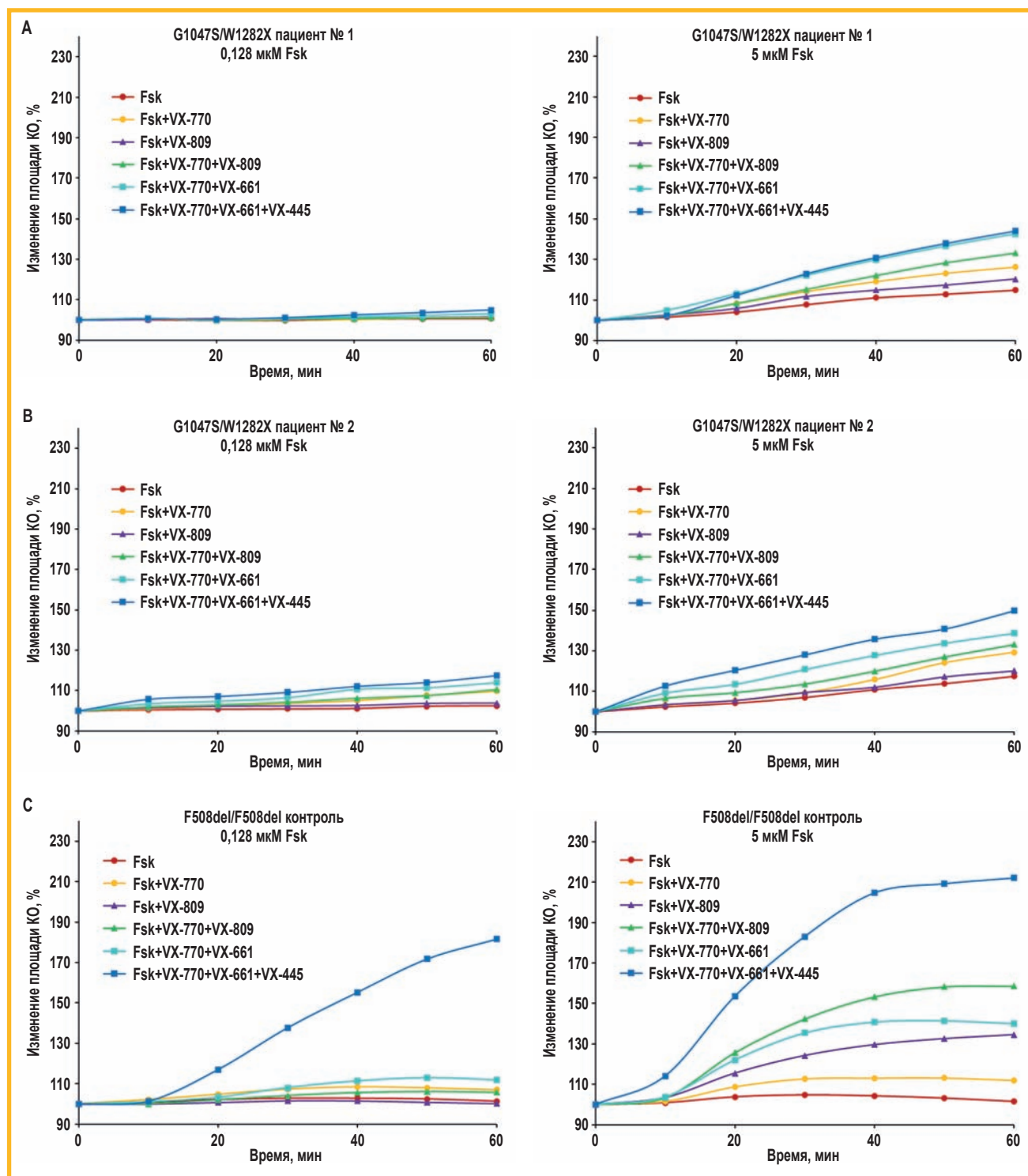


Рис. 3. Результаты анализа изменения размера культур органоидов, полученных от пациентов 1 и 2 с генотипом G1047S/W1282X (А, В) и F508del/F508del контрольной культуры (С) при воздействии форсколина и CFTR-модуляторов (VX-770 – ивакафтор, VX-809 – люмакафтор, VX-661 – тезакафтор, VX-445 – элексакафтор)
Примечание: КО – кишечные органоиды; Fsk – форсколин.

Figure 3. Analysis of changes in the size of organoid cultures obtained from patients 1 and 2 with the G1047S/W1282X genotype (A, B) and the F508del/F508del control culture (C) after the treatment with forskolin and CFTR modulators (VX-770 – ivacaftor, VX-809 – lumacaftor, VX-661 – tezacaftor, VX-445 – elexacaftor)

CFTR-канала и эффективность CFTR-модуляторов для пациентов с разными классами генетических вариантов, в т. ч. редкими. Стимуляция форсколином вызывает активацию CFTR в эпителиальных клетках кишечника и набухание КО. За последние 10 лет форсколиновый тест на КО, полученных от паци-

ентов с МВ, зарекомендовал себя как надежный метод для оценки эффективности CFTR-модуляторов. Например, в 2023 г. под руководством Д.Бекмана на культурах КО, полученных от пациентов с редкими вариантами гена *CFTR*, проведен высокопроизводительный скрининг 1 400 соединений,

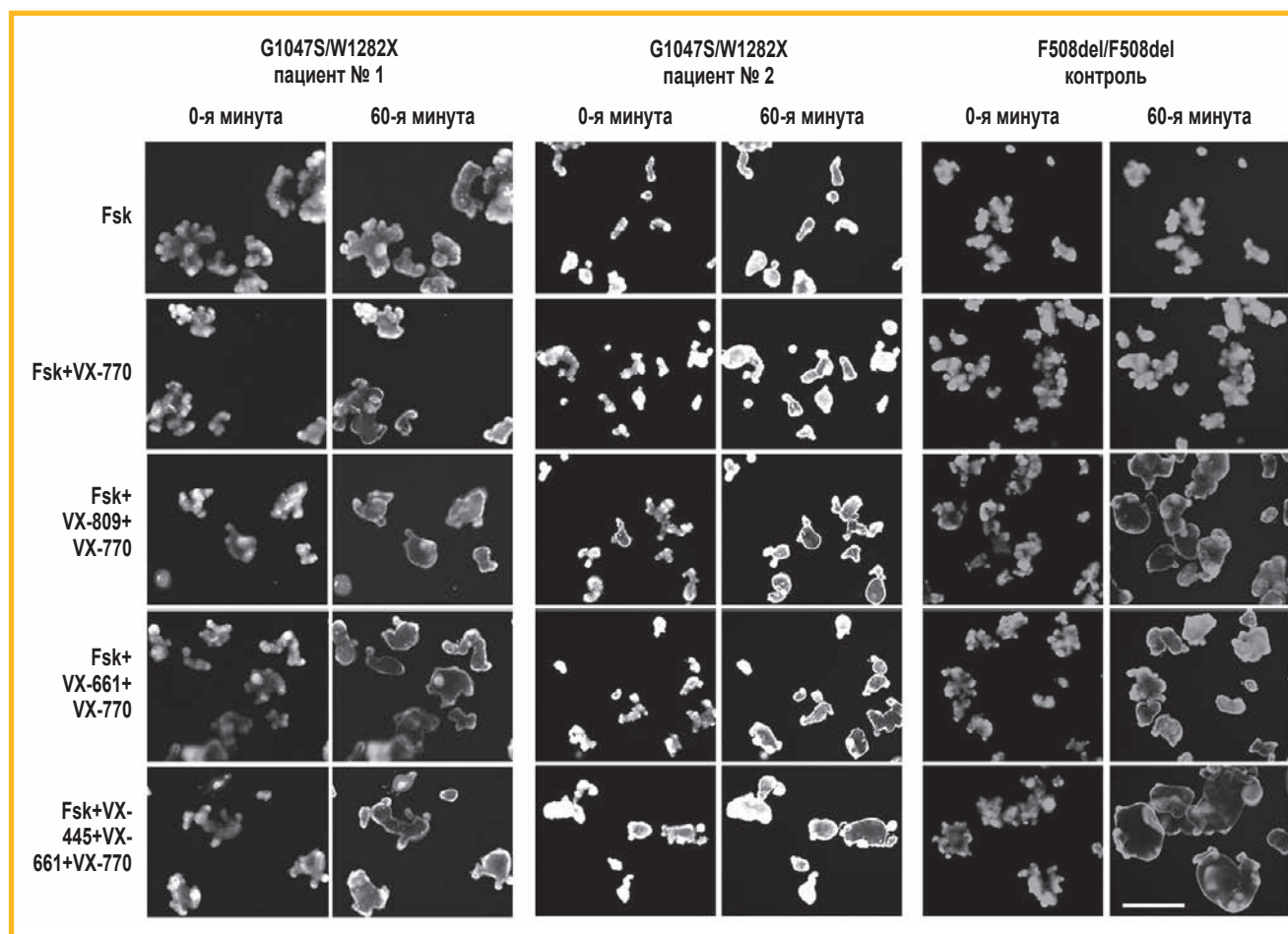


Рис. 4. Репрезентативные изображения кишечных органоидов с исследуемым (G1047S/W1282X) и контрольным (F508del/F508del) генотипами в начале (0-я минута) и конце (60-я минута) форсколинового теста. Концентрация форсколина — 5 мкМ; масштабная шкала — 500 мкм; VX-770 — ивакафтор, VX-809 — лумакафтор, VX-661 — тезакафтор, VX-445 — элексакафтор. Примечание: Fsk — форсколин.

Figure 4. Representative images of intestinal organoids with the studied (G1047S/W1282X) and control (F508del/F508del) genotypes at the beginning (0 min) and end (60 min) of the forskolin test. The forskolin concentration is 5 μ M; the scale is 500 μ m; VX-770 — ivacaftor, VX-809 — lumacaftor, VX-661 — tezacaftor, VX-445 — elexacaftor.

одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration — FDA), с целью поиска новых таргетных молекул. В ходе исследований показан терапевтический потенциал для ингибиторов PDE4, а также несколько новых перспективных CFTR-модуляторов [14]. J.W. Lefferts *et al.* (2023) [5] изучено действие препарата ивакафтор / тезакафтор / элексакафтор на модели КО у 22 пациентов с редкими вариантами гена *CFTR*.

В данном исследовании *in vitro* набухание КО в ответ на форсколин и *ex vivo* — изменение плотности тока короткого замыкания при проведении ОРКП при действии форсколина позволили зафиксировать остаточную функцию хлорного CFTR-канала. Результаты функциональных тестов соотносятся с «мягким» фенотипом, что выражается сохранением функции поджелудочной железы у обоих sibсов, отсутствием нутритивной недостаточности, нетяжелым течением заболевания.

Интересно, что функция CFTR-канала у младшего брата была немного выше, чем у сестры. Это подтверждает данные о снижении функции хлорного канала с возрастом [15].

Оценка действия CFTR-модуляторов на модели КО является основанием для назначения комбинации VX-770, VX-661 и VX-445 в качестве таргетного препарата (ивакафтор / тезакафтор / элексакафтор) для обоих sibсов. Однако в целом эффекты модуляторов слабые, учитывая наличие остаточной функции CFTR. Авторы предполагают, что наблюдаемые умеренные ответы связаны с сайтами взаимодействия CFTR-модуляторов. Так, лумакафтор и тезакафтор взаимодействуют с трансмембранными α -спиралями белка TMN1, TMN2, TMN3 и TMN6 [16], а ивакафтор взаимодействуют с TMN4, TMN5 и TMN8 [17]. Следовательно, все 3 перечисленных модулятора в первую очередь способствуют восстановлению структуры TMD1 (трансмембранного домена 1) и NBD1 (нуклеотид-связывающего домена 1), которые вариант G1047S, находящийся в TMD2, даже не затрагивает. Значительного положительного действия элексакафтора, сайты взаимодействия которого с CFTR локализованы в TMD2 (аминокислоты — W1098, R1102, M1105 и др.) и *lasso motif* [17], также не наблюдается. Вероятно, непосредственная близость исследуемого варианта G1047S к сайту взаимодействия элексака-

фтора с CFTR может изменять третичную структуру TMD2 в этом участке и, следовательно, препятствовать / нарушать взаимодействие элексафтора со своим «местом посадки».

Заключение

Продemonстрировано, что миссенс-вариант G1047S является патогенным, но «мягким», поскольку сопровождается наличием остаточной функциональной активности CFTR-канала. Результаты функциональных тестов соотносятся с «мягким» фенотипом, что выражается сохранением функции поджелудочной железы у обоих sibсов, отсутствием нутритивной недостаточности, нетяжелым течением заболевания. Положительное влияние двойного комбинированного (ивакафтор + лумакафтор) и тройного комбинированного (ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор) препаратов в отношении генотипа G1047S/W1282X слабее по сравнению с F508del/F508del, несмотря на сохранность функционального CFTR. Тем не менее 2 sibсам с генотипом G1047S/W1282X может быть рекомендована терапия тройным комбинированным препаратом, поскольку на модели КО наблюдается восстановление функциональной активности CFTR.

Литература

1. Fajac I., Burgel P.R., Martin C. New drugs, new challenges in cystic fibrosis care. *Eur. Respir. Rev.* 2024; 33 (173): 240045. DOI: 10.1183/16000617.0045-2024.
2. Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2022 год. М.: Медпрактика-М; 2024.
3. Vonk A., van Mourik P., Ramalho A. et al. Protocol for application, standardization and validation of the forskolin-induced swelling assay in cystic fibrosis human colon organoids. *STAR Protoc.* 2020; 1 (1): 100019. DOI: 10.1016/j.xpro.2020.100019.
4. Ефремова А.С., Бухарова Т.Б., Каширская Н.Ю., Гольдштейн Д.В. Применение кишечных органоидов для персонализированной диагностики и терапии муковисцидоза. *Медицинская генетика.* 2018; 17 (9): 3–12. Доступно на: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/579>
5. Lefferts J.W., Bierlaagh M.C., Kroes S. et al. CFTR function restoration upon Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor treatment in patient-derived intestinal organoids with rare CFTR genotypes. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (19):14539. DOI: 10.3390/ijms241914539.
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_2
7. Derichs N., Sanz J., Von Kanel T. et al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax.* 2010; 65 (7): 594–599. DOI: 10.1136/thx.2009.125088.
8. Kondratyeva E., Efremova A., Melyanovskaya Y. et al. Clinical and genetic characterization of patients with cystic fibrosis and functional assessment of the chloride channel with the pathogenic variant c.831G>A (p.Trp277*), described for the first time. *Gene.* 2020; 761: 145023. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145023.
9. Мельяновская Ю.Л., Кондратьева Е.И., Куцев С.И. Определение референтных значений для метода определения разности кишечных потенциалов в Российской Федерации. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020; 15 (2): 162–166. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15039.
10. Dekkers J.F., Wiegerinck C.L., de Jonge H.R. et al. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. *Nat. Med.* 2013; 19 (7): 939–945. DOI: 10.1038/nm.3201.

11. Boj S.F., Vonk A.M., Statia M. et al. Forskolin-induced swelling in intestinal organoids: an in vitro assay for assessing drug response in cystic fibrosis patients. *J. Vis. Exp.* 2017; (120): 55159. DOI: 10.3791/55159.
12. Кондратьева Е.И., Мельяновская Ю.Л., Ефремова А.С. и др. Опыт применения методов оценки функциональности анионного канала CFTR у пациентов с установленным и предполагаемым диагнозом муковисцидоза. *Сибирское медицинское обозрение.* 2019; (2): 60–69. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-60-69.
13. Воронкова А.Ю., Мельяновская Ю.Л., Петрова Н.В. и др. Клинико-генетическая характеристика редких патогенных вариантов в гене CFTR у российских больных муковисцидозом. *Пульмонология.* 2021; 31 (2): 148–158. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-148-158.
14. de Poel E., Spelier S., Hagemeyer M.C. et al. FDA-approved drug screening in patient-derived organoids demonstrates potential of drug repurposing for rare cystic fibrosis genotypes. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (3): 548–559. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.03.004.
15. Venkatachalam K. Regulation of aging and Longevity by Ion channels and transporters. *Cells.* 2022; 11 (7): 1180. DOI: 10.3390/cells11071180.
16. Fiedorczuk K., Chen J. Mechanism of CFTR correction by type I folding correctors. *Cell.* 2022; 185 (1): 158–168.e11. DOI: 10.1016/j.cell.2021.12.009.
17. Fiedorczuk K., Chen J. Molecular structures reveal synergistic rescue of F508del CFTR by Trikafta modulators. *Science.* 2022; 378 (6613): 284–290. DOI: 10.1126/science.ade2216.

Поступила: 15.01.25
Принята к печати: 22.02.25

References

1. Fajac I., Burgel P.R., Martin C. New drugs, new challenges in cystic fibrosis care. *Eur. Respir. Rev.* 2024; 33 (173): 240045. DOI: 10.1183/16000617.0045-2024.
2. 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 (in Russian).
3. Vonk A., van Mourik P., Ramalho A. et al. Protocol for application, standardization and validation of the forskolin-induced swelling assay in cystic fibrosis human colon organoids. *STAR Protoc.* 2020; 1 (1): 100019. DOI: 10.1016/j.xpro.2020.100019.
4. Efremova A.S., Bukharova T.B., Kashirskaya N.Y., Goldshtein D.V. [Intestinal organoids and their application for personalized diagnostics and treatment of cystic fibrosis]. *Meditsinskaya genetika.* 2018; 17(9):3–12. Available at: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/579> (in Russian).
5. Lefferts J.W., Bierlaagh M.C., Kroes S. et al. CFTR function restoration upon Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor treatment in patient-derived intestinal organoids with rare CFTR genotypes. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (19):14539. DOI: 10.3390/ijms241914539.
6. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_2 (in Russian).
7. Derichs N., Sanz J., Von Kanel T. et al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax.* 2010; 65 (7): 594–599. DOI: 10.1136/thx.2009.125088.
8. Kondratyeva E., Efremova A., Melyanovskaya Y. et al. Clinical and genetic characterization of patients with cystic fibrosis and functional assessment of the chloride channel with the pathogenic variant c.831G>A (p.Trp277*), described for the first time. *Gene.* 2020; 761: 145023. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145023.
9. Melyanovskaya Yu.L., Kondratyeva E.I., Kutsev S.I. [Determination of reference values for the method of determining the difference in intestinal potentials in the Russian Federation]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2020; 15: 162–166. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15039 (in Russian).
10. Dekkers J.F., Wiegerinck C.L., de Jonge H.R. et al. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. *Nat. Med.* 2013; 19 (7): 939–945. DOI: 10.1038/nm.3201.
11. Boj S.F., Vonk A.M., Statia M. et al. Forskolin-induced swelling in intestinal organoids: an in vitro assay for assessing drug response

- in cystic fibrosis patients. *J. Vis. Exp.* 2017; (120): 55159. DOI: 10.3791/55159.
12. Kondratyeva E.I., Melyanovskaya Yu.L., Efremova A.S. et al. [Experience of evaluating functionality of anionic CFTR channel methods application in patients with cystic fibrosis diagnosed and supposed]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2019; (2): 60–69. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-60-69 (in Russian).
 13. Voronkova A.Yu., Melyanovskaya Yu.L., Petrova N.V. et al. [Clinical and genetic characteristics of rare pathogenic variants in the *CFTR* gene in Russian patients with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 148–158. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-148-158 (in Russian).
 14. de Poel E., Spelier S., Hagemeijer M.C. et al. FDA-approved drug screening in patient-derived organoids demonstrates potential of drug repurposing for rare cystic fibrosis genotypes. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (3): 548–559. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.03.004.
 15. Venkatachalam K. Regulation of aging and Longevity by Ion channels and transporters. *Cells*. 2022; 11 (7): 1180. DOI: 10.3390/cells11071180.
 16. Fiedorczuk K., Chen J. Mechanism of CFTR correction by type I folding correctors. *Cell*. 2022; 185 (1): 158–168.e11. DOI: 10.1016/j.cell.2021.12.009.
 17. Fiedorczuk K., Chen J. Molecular structures reveal synergistic rescue of F508del CFTR by Trikafta modulators. *Science*. 2022; 378 (6613): 284–290. DOI: 10.1126/science.ade2216.

Received: January 15, 2025

Accepted for publication: February 22, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Мокроусова Диана Олеговна — младший научный сотрудник лаборатории генетики стволовых клеток 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: diana-mok2000@yandex.ru (SPIN-код: 1683-2192; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2066-0009>)

Diana O. Mokrousova, Junior Researcher, Laboratory of Stem Cell Genetics, 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: diana-mok2000@yandex.ru (SPIN-code: 1683-2192; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2066-0009>)

Ефремова Анна Сергеевна — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики стволовых клеток 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: anna.efremova.83@gmail.com (SPIN-код: 6006-8355; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5035-6396>)

Anna S. Efremova, Candidate of Biology, Leading research scientist of Stem cell genetics laboratory, 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: anna.efremova.83@gmail.com (SPIN-code: 6006-8355; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5035-6396>)

Мельяновская Юлия Леонидовна — 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; 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; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (SPIN-code: 5828-0122; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

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 (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 (SPIN-code: 2294-6675; Scopus Author ID: 57189352251; Web of Science Researcher ID: M-7191-2014; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; 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-пульмонолог отделения респираторной медицины Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая

больница имени С.С.Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; 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; Pulmonologist, Department of Respiratory Medicine, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Hospital named after S.S.Yudin", Moscow Healthcare Department; tel.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-code: 3385-6489; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Краснова Мария Геннадьевна — аспирант, младший научный сотрудник лаборатории генетики стволовых клеток 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: krasnova.m.g.0605@gmail.com (SPIN-код: 9339-9163; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2195-3025>)

Maria G. Krasnova, Postgraduate Student, Junior Researcher, Laboratory of Stem Cell Genetics, 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: krasnova.m.g.0605@gmail.com (SPIN-code: 9339-9163; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2195-3025>)

Рассомахина Наталья Вадимовна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярного имиджинга Института биохимии имени А.Н.Баха Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр "Фундаментальные основы биотехнологии"» Российской академии наук; тел.: (495) 660-34-30; e-mail: n.rassomahina@fbras.ru (SPIN-код: 8544-2257; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5188-9255>)

Natalya V. Rassomahina, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Imaging, A.N.Bach Institute of Biochemistry, Federal State Institution "Federal Research Centre Fundamentals of Biotechnology" of the Russian Academy of Sciences; tel.: (495) 660-34-30; e-mail: n.rassomahina@fbras.ru (SPIN-code: 8544-2257; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5188-9255>)

Бухарова Татьяна Борисовна — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики стволовых клеток 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: bukharova-rmt@yandex.ru (SPIN-код: 2092-5580; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0481-256X>)

Tatiana B. Bukharova, Candidate of Biology, Leading Researcher, Stem Cell Genetics Laboratory, 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: bukharova-rmt@yandex.ru (SPIN-code: 2092-5580; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0481-256X>)

Махнач Олег Владимирович — к. х. н., старший научный сотрудник лаборатории генетики стволовых клеток 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: buben6@yandex.ru (SPIN-код: 1453-9189; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2707-8313>)

Oleg V. Makhnach, Candidate of Chemistry, Senior Researcher, Stem Cell Genetics Laboratory, 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: buben6@yandex.ru (SPIN-code: 1453-9189; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2707-8313>)

Гольдштейн Дмитрий Вадимович — д. б. н., профессор, заведующий лабораторией генетики стволовых клеток 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: dvgoldm7@gmail.com (SPIN-код: 7714-9099; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2438-1605>)

Dmitry V. Goldshtein, Doctor of Biology Professor, Head of the Stem Cell Genetics Laboratory, 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: dvgoldm7@gmail.com (SPIN-code: 7714-9099; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2438-1605>)

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, 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 (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, 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

Мокроусова Д.О. — проведение экспериментов на кишечных органоидах, количественный анализ результатов, написание рукописи

Ефремова А.С. — дизайн экспериментов с культурами органоидов, оценка полученных результатов, оформление рисунков, написание рукописи

Мельяновская Ю.Л. — дизайн экспериментов методом ОРКП, анализ полученных результатов, оформление рисунков, написание рукописи

Воронкова А.Ю. — описание клинической картины, сбор данных и их интерпретация, написание рукописи

Красовский С.А. — описание клинической картины, сбор данных и их интерпретация

Краснова М.Г. — проведение экспериментов на кишечных органоидах

Рассомахина Н.В. — проведение экспериментов на кишечных органоидах

Бухарова Т.Б. — интерпретация результатов, редактирование рукописи

Махнач О.В. — проведение экспериментов на кишечных органоидах, редактирование рукописи

Гольдштейн Д.В. — руководство на всех этапах выполнения работы, редактирование рукописи.

Кондратьева Е.И. — описание клинической картины, сбор данных и их интерпретация, написание рукописи, общее руководство работой

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

Mokrousova D.O. — conducting the experiments on intestinal organoids, quantitative analysis of the results, writing the manuscript

Efremova A.S. — design of experiments with organoids, evaluation of the results, design of the figures, writing and editing the manuscript

Melyanovskaya Yu.L. — design of the experiments using the ICM method, analysis of the results, design of the figures, writing the manuscript

Voronkova A.Yu. — description of the clinical picture, data collection and interpretation, writing the manuscript

Krasovskiy S.A. — description of the clinical picture, data collection and interpretation

Krasnova M.G. — conducting the experiments on intestinal organoids

Rassomahina N.V. — conducting the experiments on intestinal organoids

Bukharova T.B. — interpretation of the results, editing the manuscript

Makhnach O.V. — conducting the experiments on intestinal organoids, editing the manuscript

Goldshtein D.V. — supervision at all stages of the work, editing the manuscript

Kondratyeva E.I. — description of the clinical picture, data collection and interpretation, writing of the manuscript, general supervision of the work

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

Особенности течения муковисцидоза у взрослых больных, инфицированных микроорганизмами *Burkholderia cepacia complex*

М.В.Афанасьева¹ ✉, С.А.Красовский^{1,2}, Е.Л.Амелина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр. 10

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

Резюме

Муковисцидоз (МВ) — полиорганное заболевание, однако его течение и прогноз в большинстве случаев определяются патологией бронхолегочной системы. Одним из наиболее опасных возбудителей для пациентов с МВ является *Burkholderia cepacia complex* (Bcc) — грамотрицательные бактерии, характеризующиеся высокой трансмиссивностью и патогенностью, а также природной резистентностью к широкому спектру антимикробных препаратов и быстрым приобретением устойчивости к новым антибактериальным препаратам. При этом наблюдаются серьезные ограничения терапевтических возможностей эрадикации и лечения Bcc, прогрессивно снижается функция легких и значительно лимитируется продолжительность жизни больных. Для Bcc также описан «сепация-синдром» — быстро нарастающая дыхательная недостаточность, обусловленная некротизирующей пневмонией. Россия относится к странам с относительно высокой распространенностью Bcc — 5,5 %. Целью обзора явился анализ литературных источников, по данным которых оцениваются распространенность Bcc у взрослых пациентов с МВ в Российской Федерации, влияние хронической инфекции Bcc на течение МВ и выживаемость пациентов, в т. ч. после трансплантации легких, возможности ее эрадикации и лечения. У российских больных чаще встречается *Burkholderia cenocepacia* ST709 — эпидемический вид, вызывающий типичную госпитальную инфекцию, источником которой являются пациенты с МВ. Эффективных схем эрадикации и лечения Bcc не разработано. При таргетной терапии модулятором ивакафтор / тезакафтор / элексакафтор + ивакафтор степень обсемененности Bcc в мокроте снижается, но не приводит к ее эрадикации. Трансплантация легких у больных с Bcc проходит с многочисленными осложнениями, может потребоваться длительная реабилитация в посттрансплантационном периоде. Инфицирование госпитальными видами Bcc связано с более тяжелым течением заболевания и низкой выживаемостью, а инфицирование менее эпидемическими видами Bcc, вероятно, определяет лучший прогноз для пациентов с МВ. Роль инфицирования больных «дикими» видами Bcc не определена и требует дальнейшего изучения. **Заключение.** Таким образом, вопросы профилактики перекрестного инфицирования пациентов с Bcc остаются актуальными.

Ключевые слова: муковисцидоз, *Burkholderia cepacia complex*, мультирезистентность, госпитальная инфекция, таргетная терапия, перекрестное инфицирование.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Публикация не противоречит этическим нормам, имеет описательный характер и не затрагивает личных интересов пациентов, все данные пациентов обезличены.

© Афанасьева М.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Афанасьева М.В., Красовский С.А., Амелина Е.Л. Особенности течения муковисцидоза у взрослых больных, инфицированных микроорганизмами *Burkholderia cepacia complex*. Пульмонология. 2025; 35 (2): 241–253. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-241-253

The course of cystic fibrosis in adult patients with *Burkholderia cepacia complex* infection

Maria V. Afanaseva¹ ✉, Stanislav A. Krasovskiy^{1,2}, Elena L. Amelina¹

¹ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, build. 10, Moscow, 115682, Russia

² 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

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a multi-organ disease, but its course and prognosis in most cases are determined by the pathology of the bronchopulmonary system. One of the most harmful pathogens for patients with CF is *Burkholderia cepacia complex* (Bcc). These are gram-negative bacteria characterized by high transmissibility and pathogenicity, as well as natural resistance to a wide range of antimicrobial drugs and rapid acquisition of resistance to new antibiotics. This seriously limits the therapeutic possibilities of eradication and treatment of Bcc, progressively reduces the lung function, and significantly limits the life expectancy of patients. A “cepacia syndrome” has also been described for Bcc — a rapidly increasing respiratory failure due to necrotizing pneumonia. Russia belongs to the countries with a relatively high Bcc prevalence of 5.5%. **The aim** of the review was to analyze the literature data on the prevalence of Bcc in adult patients with CF in the Russian Federation, the impact of chronic Bcc infection

on the course of CF and survival, including after lung transplantation, and the possibility of its eradication and treatment. *Burkholderia cenocepacia* ST709, an epidemic species that causes a typical hospital infection, the source of which is patients with CF, is more common in Russian patients. No effective schemes for the eradication and treatment of *Bcc* have been developed. Targeted therapy with ivacaftor + thesacaftor + elexacaftor and ivacaftor modulator reduce the degree of *Bcc* contamination in sputum, but do not lead to its eradication. Lung transplantation in patients with *Bcc* proceeds with a large number of complications and may require long-term rehabilitation in the post-transplant period. Infection with hospital-acquired species of *Bcc* is associated with a more severe course of the disease and low survival, and infection with less epidemic species of *Bcc* probably determines the best prognosis for patients with CF. The role of infection of patients with “wild” species of *Bcc* has not been determined and requires further study. **Conclusion.** Prevention of cross-infection in patients with *Bcc* remains a pressing issue.

Key words: cystic fibrosis, *Burkholderia cepacia complex*, multiresistance, hospital infection, targeted therapy, cross-infection.

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

Funding. This study was not sponsored.

Ethical expertise. The publication does not contradict ethical standards, is descriptive and does not affect the personal interests of patients. All patient data is anonymized.

© Afanaseva M.V. et al., 2025

For citation: Afanaseva M.V., Krasovskiy S.A., Amelina E.L. The course of cystic fibrosis in adult patients with *Burkholderia cepacia complex* infection. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (2): 241–253 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-241-253

Муковисцидоз (МВ) — наиболее часто встречающееся наследственное заболевание, резко сокращающее продолжительность и качество жизни пациентов в отсутствие адекватного лечения. МВ распространен среди всего населения Земли, но наиболее часто встречается среди европеоидов, в среднем с частотой 1 : 2 500 новорожденных в странах Западной Европы и США [1]. По данным неонатального скрининга, проводимого в России в отношении наиболее частых наследственных заболеваний, примерная частота МВ в Российской Федерации составляет 1 : 8 000—9 000 новорожденных [2]. В настоящее время общее число больных МВ в мире составляет около 150 000. В российском Регистре состоят около 4 000 пациентов с МВ, что составляет почти 85 % от общего числа лиц с этим заболеванием в стране [3].

МВ обусловлен мутацией в гене *CFTR* (трансмембранного регулятора МВ). Продукт гена *CFTR* — белок *CFTR* располагается на апикальной части мембран экзокринных клеток и регулирует работу хлорного канала и ряда других ионных каналов [4]. Нарушение работы хлорного канала при МВ приводит к обезвоживанию секрета экзокринных желез и запуску ряда патологических процессов в различных органах и системах: бронхолегочной системе, поджелудочной железе, кишечнике, урогенитальном тракте. Несмотря на полиорганное поражение, патология бронхолегочной системы является причиной летальных исходов у 90–95 % больных МВ [5]. Скопление густого и вязкого бронхиального секрета при МВ запускает воспаление в виде своеобразного порочного круга «обструкция → инфекция → воспаление».

Однако показано достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов в легких у плодов с МВ, т. е. возникновение асептического воспаления, предшествующего колонизации респираторного тракта патогенной микрофлорой [6]. Кроме того, эпителий дыхательных путей (ДП) у больных МВ не способен продуцировать достаточное количество оксида азота, который вместе с фактором некроза опухоли- α является основным фактором защиты на первых этапах бактериальной колонизации. В связи с этим хроническая респираторная инфекция при МВ развивается рано и в большинстве случаев определяет его течение и прогноз [6].

Целью работы являлся анализ литературных данных о характеристике бактерий *Burkholderia cepacia complex* (*Bcc*), их распространенности, факторах, определяющих их трансмиссивность и патогенность, механизмах резистентности и методах идентификации *Bcc*. Проанализированы данные о течении заболевания у пациентов с *Bcc*, профилактике перекрестного инфицирования, возможности лечения больных с *Bcc*, в т. ч. «сепалии-синдрома», рассматриваются вопросы об эрадикации *Bcc* и особенностях трансплантации легких у инфицированных *Bcc* пациентов.

Основные возбудители легочной инфекции у больных муковисцидозом

Спектр патогенных микроорганизмов в легких больных МВ значительно отличается от такового, характерного для других легочных заболеваний. Наиболее распространенными возбудителями при МВ являются *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza* и *Pseudomonas aeruginosa*. При этом *S. aureus* доминирует у пациентов с МВ в первые годы жизни, затем основными возбудителями становятся *P. aeruginosa* и другие грамотрицательные микроорганизмы [1]. В последние десятилетия возросла значимость других неферментирующих грамотрицательных бактерий: *Bcc*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp.*, нетуберкулезных микобактерий и плесневых грибов рода *Aspergillus* [7]. Хроническая инфекция ДП у больных МВ может вызываться ассоциацией микроорганизмов (≥ 2 –3 видов). В России ассоциация *P. aeruginosa* + *Bcc* встречается достаточно часто — в 9,1 % случаев [8]. Показано, что, находясь в ассоциации, эти микроорганизмы взаимно усиливают выработку факторов патогенности и способны формировать резистентные клоны. За рубежом эти показатели значительно ниже [9].

Характеристика бактерий *Burkholderia cepacia complex*

Одними из наиболее опасных возбудителей для пациентов с МВ являются бактерии *Bcc* — это группа грамотрицательных неспорообразующих бактерий. Они были открыты в 1947 г. Уолтером Буркхолдером в гниющем луке [10]. Представители *Bcc* распростра-

нены в природе повсеместно, они были выделены из широкого спектра ниш, включая образцы мокроты и тканей человека, медицинские приборы и мебель, воду, почву, а также ткани и ризосферы различных растений. При этом вопрос распространения *Bcc* во внешней среде, связанной с обитанием человека, остается недостаточно изученным. При анализе механизмов передачи бактерий *Bcc* между пациентами с МВ показана их передача воздушно-капельным путем (возможна для по меньшей мере 5 видов *Bcc*: *B. cepacia*, *B. cenocepacia*, *B. multivorans*, *B. dolosa* и *B. contaminans*), при прямом физическом контакте между пациентами и через общие предметы быта. Возможна косвенная передача бактерий *Bcc*, способных длительно выживать в каплях аэрозоля в воздухе и на поверхностях [11]. Показано, что бактерии *Bcc* обладают природной резистентностью к широкому спектру антимикробных препаратов и быстро приобретают устойчивость к новым антибактериальным препаратам (АБП), что серьезно ограничивает терапевтические возможности их эрадикации и лечения. *Bcc* может длительно персистировать в организме, быстро переходя в хроническую форму и приводя в большинстве случаев к прогрессирующему снижению функции легких [12].

Первые сообщения о высеве из бронхиального секрета *Bcc* появились в центрах МВ Северной Америки в 1970–1980-х годах, возможно, в результате усовершенствования методов идентификации. В этих работах сразу была отмечена очень высокая вирулентность нового возбудителя. Так, *L.R. Lararya-Cuasay et al.* сообщалось о смерти 14 из 54 пациентов с *Bcc* за 3-летний период [13]. В 1980 г. *B.J. Rosenstein et al.* опубликованы данные о пневмонии и септицемии на фоне инфицирования *Bcc* [14]. *A. Isles et al.* отмечался рост инфицирования бактериями *Bcc* у пациентов, наблюдаемых центре (с 10 % — в 1971 г. до 18 % — в 1981 г.), их резистентность к основным АБП и меньшая выживаемость по сравнению с пациентами, инфицированными другой флорой [15]. *A. Isles* также впервые описан т. н. «сепация-синдром» как тяжелая, быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность, обусловленная некротизирующей пневмонией с лихорадкой, лейкоцитозом, значительным увеличением скорости оседания эритроцитов и бактериемией примерно у 20 % больных, инфицированных *Bcc*. Однако несмотря на приходящие сообщения, оставались сомнения в возможности передачи *Bcc* от пациента к пациенту. И только в начале 1990-х годов врачи сошлись во мнении о высоком риске перекрестной инфекции *Bcc* как во время госпитализации, так и во время социальных контактов, в частности, при совместном пребывании больных МВ в летних лагерях. Этот факт потребовал ужесточения контроля над пациентами во всех центрах МВ в мире [16].

По результатам дальнейших исследований показано, что бактерии *Bcc* являются одними из самых опасных патогенов при МВ, инфицирование которыми определяет неблагоприятный прогноз, значительно лимитируя продолжительность жизни больных [17].

Профилактика инфицирования *Burkholderia cepacia* complex

Основой гигиенической профилактики распространения *Bcc* в специализированных центрах МВ является разделение пациентов в пространстве и времени на группы в зависимости от бактериального статуса: отдельная палата / кабинет для амбулаторного приема. При проведении спирометрии необходимо применять «открытый» электронный спирометр с одноразовыми сменными фильтрами для предотвращения возможного заражения. Важно регулярно контролировать проведение дезинфекции — взятие посевов из водопроводных сливов, с душевых кабин, реабилитационного и физиотерапевтического оборудования. Определяющим является и соблюдение санитарно-гигиенических мероприятий в быту: необходимо регулярно дезинфицировать дыхательное оборудование, лекарства, личные вещи, постельное белье и мебель для исключения контаминации. В квартире больных МВ нежелательно наличие цветов и растений, а также мягкой мебели и игрушек в связи со сложностью их обработки. Все пациенты с МВ должны находиться в общественных местах в медицинской маске [18].

Распространенность *Burkholderia cepacia* complex

Распространенность инфицирования *Bcc* в мире неоднородна и увеличивается с возрастом. По данным Европейского регистра (2022), частота *Bcc* в странах Европы составляет 3,5 % среди взрослых и 1,1 % — среди детей. При этом у взрослых больных стран Западной Европы встречаемость *Bcc* меньше, чем в странах Восточной Европы: 2,1 % — во Франции, 2,8 % — в Италии, 3,2 % — в Великобритании и 3,3 % — в Германии [19]. Россия относится к странам с наибольшей распространенностью *Bcc*, уступая только Сербии, где данный патоген встречается у 16,7 % взрослых пациентов.

Показатели регистра США соотносятся с показателями в странах Западной Европы: по данным регистра (2023), частота *Bcc* среди всех больных МВ составляет всего 1,2 %, что более чем в 2 раза ниже показателей 2013 г. — 2,6 % [20].

По данным 12 опубликованных российских регистров пациентов с МВ (2011–2022), наибольшая распространенность инфицирования *Bcc* отмечена в 2012 г. (7,9 %), наименьшая — в 2020 г. (5,1 %), причем преимущественно у взрослых больных: в 2022 г. частота инфицирования *Bcc* среди взрослых составила 11,8 % (с пиком встречаемости в группе 20–24 лет) и 2,8 % — среди детей [3].

Снижение распространенности *Bcc* среди пациентов связано как с внедрением жестких профилактических мер, так и с высокой летальностью в этой группе больных. Эпидемические вспышки 2 последних десятилетий в Российской Федерации определили неоднородное географическое распределение *Bcc* внутри страны: по данным московского центра МВ, высокие цифры инфицирования взрослых в 2011 г.,

когда доля больных с *Bcc* составила 24,3 %¹, а также максимальные цифры инфицирования — более чем 40 % от общего числа пациентов в Самарской области в 2013 г. [21].

Факторы, определяющие трансмиссивность и патогенность *Burkholderia cepacia* complex

Присущая *Bcc* высокая трансмиссивность и патогенность объяснима. У *Bcc* есть свой «арсенал» токсинов, корректирующих активность клеток иммунной системы посредством цитокиновой регуляции. Показано, что после инфицирования *Bcc* отмечается многократное (в ≥ 10 раз) повышение цитокинов IL-6, IL-8 и IL-4, приводящее к выраженной девиации иммунного ответа в сторону гуморального механизма и формированию в легких больных новых бронхоэктазов, что клинически выражается прогрессирующим снижением показателей функции внешнего дыхания [22]. Так, липополисахарид *Bcc* является мощным стимулятором цитокинов, являясь в 4–5 раз более токсичным по сравнению с липополисахаридом *P. aeruginosa* [23]. Эти показатели, вероятно, могут быть ответственны за различие в патофизиологии инфекции, вызванной *Bcc*, по сравнению с инфекцией *P. aeruginosa* [1]. К другим факторам патогенности *Bcc* относятся пили и адгезины как факторы колонизации, и гемолизины, способные вызывать повреждение легочной ткани пациентов с МВ [24]. Также известно, что $> 2/3$ клинических видов *Bcc* формируют биопленку. Биопленки имеют важное клиническое значение, вызывая устойчивость *Bcc* к эрадикации фагоцитами и резистентность к АБП [25]. Имеет значение также стратегия развития острой инфекции при смешанной инфекции (*P. aeruginosa* + *Bcc*), когда взаимное использование бактериями регуляторной системы *Quorum sensing* приводит к выраженному увеличению продукции факторов патогенности, что значительно утяжеляет инфекционный процесс [26]. Однако несмотря на активные исследования во всем мире, механизмы иммунного воспаления при *Bcc* и ее межвидовые взаимоотношения изучены еще недостаточно, требуются дальнейшие исследования.

Идентификация *Burkholderia cepacia* complex

С внедрением в лабораторную практику молекулярно-генетических методов стало возможным исследовать геномы возбудителей инфекции при МВ. Геном *Bcc* очень большой (в 1,5 раза больше, чем у *P. aeruginosa*), что делает его очень пластичным и адаптивным, склонным к мутациям. *Bcc* на сегодняшний день включает в себя более 20 близкородственных видов [27]; 22 признанных вида *Bcc* представлены в табл. 1.

В мокроте больных МВ чаще всего выделяются *B. cenocepacia*, *B. multivorans*, *B. contaminans*, *B. gladioli*,

Таблица 1
Виды *Burkholderia cepacia* complex

Table 1
Species of the *Burkholderia cepacia* complex

Число	Виды
1	<i>B. ambifaria</i>
2	<i>B. anthina</i>
3	<i>B. arboris</i>
4	<i>B. catarinensis</i>
5	<i>B. cenocepacia</i> :
	• IIIA
	• IIIB
	• IIIC
	• IIID
6	<i>B. cepacia</i>
7	<i>B. contaminans</i>
8	<i>B. diffusa</i>
9	<i>B. dolosa</i>
10	<i>B. lata</i>
11	<i>B. latens</i>
12	<i>B. metallica</i>
13	<i>B. multivorans</i>
14	<i>B. palidus</i>
15	<i>B. pseudomultivorans</i>
16	<i>B. pyrrocinia</i>
17	<i>B. seminalis</i>
18	<i>B. stabilis</i>
19	<i>B. stagnalis</i>
20	<i>B. territorii</i>
21	<i>B. vietnamiensis</i>
22	<i>B. ubonensis</i>

B. vietnamiensis, *B. stabilis*, *B. dolosa* и *B. cepacia*. Хотя *B. gladioli* не входит в комплекс *Bcc*, это еще один вид *Burkholderia*, которым могут быть инфицированы пациенты с МВ. Классификация *Bcc* до сих пор не до конца изучена из-за сходства между бактериями *Bcc* и отсутствия точных методов идентификации с высокой чувствительностью и специфичностью [28].

Другие неферментирующие грамотрицательные бактерии, главным образом *Achromobacter spp.*, могут ложно идентифицироваться как *Bcc* ввиду их фенотипического сходства, что чревато выбором неправильной терапии и изоляции больных [29]. В связи с этим идентификацию атипичных бактерий *Bcc*, *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.* и других грамотрицательных бактерий следует проводить с использованием молекулярно-генетических методов без применения коммерческих тест-систем, а наличие *Bcc* в образце должно учитываться независимо от их количества [30]. Таким образом, алгоритм микробиологического исследования

¹ Усачева М.В., Красовский С.А. Динамика распространенности микроорганизмов *Burkholderia cepacia* complex за 16-летний период у взрослых больных муковисцидозом. Сборник тезисов XIII Национального конгресса «Инновационные достижения в диагностике муковисцидоза». 27–28 апреля 2017 года. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/kongress/2017/tezis-2017.pdf> [Дата обращения: 29.09.24].

биоматериала должен включать в себя культуральный метод («золотой стандарт», позволяющий установить факт наличия возбудителя), метод полимеразной цепной реакции (для рутинной идентификации) и дополнительные методы, в т. ч. амплификацию и секвенирование специфических генов и MLST (мультилокусное секвенирование) [31]. При невозможности внутривидового типирования в обычной микробиологической лаборатории посеvy мокроты необходимо отправлять в референс-лабораторию.

Так, в результате видовой идентификации и проведенного эпидемиологического анализа расшифрована этиология возникших в разных федеральных округах России вспышек инфицирования *Bcc* в следующих детских стационарах:

- *B. cenocepacia* ST709 — в Российской детской клинической больнице — филиале Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва) и Государственном автономном учреждении здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В.Беляева» (Кемерово);
- *B. cenocepacia* ST208 — в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Самарская областная детская клиническая больница имени Н.Н.Ивановой» (Самара);
- *B. cepacia* ST1083 — в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Детская городская больница святой Ольги» (Санкт-Петербург) [32].

В 85–93 % случаев в мокроте пациентов с МВ в Европе и Северной Америке выделяются *B. cenocepacia* и *B. multivorans* [33]. В результате принятия жестких противоэпидемических мер в большинстве центров МВ Европы и Северной Америки *B. cenocepacia* перестала быть преобладающим патогеном, уступив место *B. multivorans*, при этом выживаемость после инфицирования *B. cenocepacia* достоверно ниже, чем после инфицирования *B. multivorans* [34]. Невозможность на сегодняшний день идентифицировать *B. multivorans* из различных источников окружающей среды, откуда происходит инфицирование больных, вызывает беспокойство, требуются дальнейшие исследования. Регулярно появляются сообщения об инфицировании пациентов «дикими» видами *Bcc*. Так, *J.B.Geake et al.* описаны 25 случаев инфицирования *B. pseudomallei* в своем центре [35], при этом большинство больных инфицированы во время пребывания в Юго-Восточной Азии и Северной Австралии. У этих пациентов отмечалось ухудшение клинического статуса и большая смертность. В связи с этим больным МВ рекомендуется не путешествовать в Таиланд и другие страны Юго-Восточной Азии и Северную Австралию в сезон дождей.

В 2019 г. основными видами буркхолдерий являлись *B. cenocepacia* (84 %), *B. multivorans* (7 %), *B. gladioli* и *B. contaminans* (по 3 %), *B. stabilis* (2 %) и *B. cepacia* (1 %) [36]. Большинство выделенных генотипов (ST208, 220, 241, 708, 709, 710, 714, 727, 728, 878, 1519,

1536, 1537) относятся к виду *B. cenocepacia*. При этом эпидемически значимыми в отношении пациентов с МВ в Российской Федерации следует признать генотип ST709, изолированный от больных по меньшей мере в 7 федеральных округах Российской Федерации, генотипы ST208 *B. cenocepacia* и ST1083 *B. cepacia* (табл. 2) [37].

Таблица 2
Госпитальные генотипы *Burkholderia cepacia* complex в Российской Федерации
Table 2
Hospital genotypes of the *Burkholderia cepacia* complex in the Russian Federation

Вид <i>Bcc</i>	Генотип <i>Bcc</i>
<i>B. cenocepacia</i>	ST709
	ST208
<i>B. cepacia</i>	ST1083

Примечание: *Bcc* — *Burkholderia cepacia* complex.

B. multivorans встречалась только у взрослых больных, а для генотипа ST712 показана возможность длительной персистенции. Инфицированность *B. cenocepacia* ST709 и ST208 составляет 79,5 и 8,5 % соответственно [32]. Таким образом, в настоящее время бактерии комплекса *B. cenocepacia* у российских пациентов с МВ представлены в основном *B. cenocepacia* ST709 — эпидемическим генотипом, вызывающим типичную госпитальную инфекцию, источником которой являются больные МВ.

Обычно в процессе хронической инфекции замещения видов *Bcc* не происходит, однако в литературе обнаружены данные, показывающие возможность инфицирования 2 разными видами или генотипами, а также замещения одного вида другим в течение хронической инфекции. Так, *E.Mahenthiralingam et al.* описано замещение *B. multivorans* видом *B. cenocepacia* у 6 пациентов [38]. Существует вариативность патогенности *Bcc* даже в пределах одного генотипа, зависящая от вида генотипа, а также усиления вирулентности под влиянием привносящих обстоятельств, к которым относятся наложение РС-вирусной инфекции, прием иммунодепрессантов или инфицирование *de novo* *P. aeruginosa* [39].

Помимо внутрибольничной трансмиссии, социальных контактов, а также вида и генотипа возбудителя, выделяются и другие факторы риска заражения *Bcc* — возраст больных (встречаемость увеличивается с возрастом), фоновое тяжелое состояние легких, длительное / повторное лечение аминогликозидами и колистином, нарушение толерантности к глюкозе / сахарный диабет [40].

Механизмы резистентности *Burkholderia cepacia* complex

Бактерии *Bcc* обладают природной резистентностью к аминогликозидам, полумиксину В и ванкомицину, обычно устойчивы к карбенициллину, тикарциллину

и имипенему [41]. По данным антибиотикограмм видов *Bcc*, в России установлена их полирезистентность к 4 АБП — амикацину, гентамицину, тобрамицину и имипенему [1]. АБП, к которым бактерии *Bcc* остаются сейчас, по крайней мере в некоторой степени, чувствительны, включают полусинтетические пенициллины (тикарциллин), карбапенемы (меропенем), цефалоспорины (цефтазидим), некоторые хинолоны (ципрофлоксацин) и сульфаметоксазол + триметоприм [42]. В настоящее время Европейским комитетом по тестированию на чувствительность к противомикробным препаратам (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* — EUCAST) не рекомендуется определение чувствительности бактерий *Bcc* для выбора противомикробных препаратов для терапии инфекций, вызванных представителями микроорганизмов этой группы, а в случае необходимости определения чувствительности *Bcc* следует использовать методы и критерии, определенные актуальными стандартами Института клинических и лабораторных стандартов (*Clinical and Laboratory Standards Institute* — CLSI)².

У *Bcc* существует несколько механизмов врожденной и приобретенной резистентности: продукция энзимов, инактивирующих антибактериальные средства, снижение проницаемости клеточной стенки, внутриклеточный механизм выталкивания (*efflux pump*) и образование биопленки [43, 44]. Свой вклад в резистентность к АБП вносит и ген интегразы, который является частью интегрона, — потенциального мобильного генетического элемента, способного к интегрированию и экспрессии генов резистентности к АБП [45]. Определенную роль в формировании резистентности играет также селективное давление, которое создает длительная многокомпонентная антибактериальная терапия (АБТ) у пациентов с МВ. Так, в некоторых работах описано выделение видов, устойчивых к большому числу АБП, в ответ на агрессивную АБТ и при обострениях инфекционного процесса в легких [46].

Течение заболевания у пациентов, инфицированных *Burkholderia cepacia complex*

Несмотря на общее мнение сообщества врачей о неблагоприятном влиянии инфицирования *Bcc* на течение МВ и его прогноз, публикации по этому поводу остаются противоречивыми. Так, по мнению С.Ю.Семыкина и соавт., *Bcc* — оппортунистическая инфекция, которая ведет себя «миролюбиво» у подавляющего большинства наблюдаемых больных. А для развития «сепация-синдрома» требуется ряд предрасполагающих факторов, таких как сахарный диабет, цирроз печени, одновременное инфицирование ДП *Bcc* и *P. aeruginosa*, а также применение аминогликозидов и колистина [47]. С другой стороны, в работе специалистов московского центра МВ взрослых медиана выживаемости с момента инфицирования *Bcc* достоверно ниже, чем с момента инфицирования

другой грамотрицательной флорой, а доля пациентов, переживших 15-летнее инфицирование в группе «не *Bcc*» в 10 раз выше, чем в группе «*Bcc*» ($p < 0,001$) [48].

Возможно, такие результаты связаны с тем, что в первой работе проводился поперечный анализ данных детей, а во втором случае — исследование выживаемости у взрослых пациентов, инфицированных *Bcc*, более длительно. По результатам более ранних работ специалистов московского центра МВ взрослых также продемонстрировано, что продолжительность жизни у больных *Bcc* примерно на 10 лет меньше, чем у инфицированных другой грамотрицательной флорой [49].

Разные данные также приводятся в зарубежных публикациях. По данным одних работ установлено снижение медианы выживаемости на фоне инфицирования *Bcc* [50], по данным других — отсутствием ухудшения клинических исходов заболевания при *Bcc* по сравнению с больными без *Bcc*, за исключением пациентов, инфицированных эпидемическим видом *B. cenocepacia* ET-12 (электрофоретический вид 12-го типа подгруппы IIIA *B. cenocepacia*): в этой группе больных отмечалась достоверно большая частота легочных обострений и повышенный риск смерти или трансплантации легких [51, 52].

Таким образом, инфицирование видом *B. cenocepacia* ET-12 как представителем госпитальной инфекции влечет за собой тяжелое течение с частыми обострениями и высокой смертностью, в то время как инфицирование менее эпидемическими видами *Bcc* определяет лучший прогноз для пациентов с МВ, что и продемонстрировано полученными результатами.

«Сепация-синдром» у больных, инфицированных *Burkholderia cepacia complex*

Примерно у 20 % инфицированных *Bcc* больных течение заболевания может осложняться развитием жизнеугрожающего «сепация-синдрома» [53]. Чаще всего «сепация-синдром» развивается у пациентов, инфицированных видами *B. cenocepacia*, на 2-м месте — *B. multivorans*, однако описаны также случаи «сепация-синдрома» на фоне инфицирования другими видами *Bcc* [54]. «Сепация-синдром» может развиваться как сразу после инфицирования *Bcc*, так и после длительного периода инфицирования [55].

В недавно опубликованном обзоре 18 случаев «сепация-синдрома» показано, что среднее время от момента заражения *Bcc* до развития «сепация-синдрома» составляет 5 лет (диапазон — 1–26 лет) [56]. По данным этой же работы оценивались генотип больных, количество лейкоцитов и уровень С-реактивного белка, посевы крови на фоне «сепация-синдрома», терапия «сепация-синдрома» и его исходы. У пациентов с «сепация-синдромом» чаще встречался тяжелый генотип, у всех больных был лейкоцитоз со сдвигом влево и повышение уровня С-реактивного белка в крови, бактериемия; все пациенты получали АБТ

² Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». 2021. Доступно на: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf> [Дата обращения: 03.12.24].

внутривенно (включая сульфаметоксазол + триметоприм), в 7 случаях назначались иммунодепрессанты (глюкокортикостероиды, такролимус и циклоспорин). При этом предполагалось положительное влияние ингаляционной АБТ на исход «сепатия-синдрома», т. к. все больные, получающие комбинацию ингаляционных и внутривенных АБП, выжили. При анализе исходов «сепатия-синдрома» летальность составила 50 %.

Лечение больных, инфицированных *Burkholderia cenocepacia* complex

В отличие от других микроорганизмов (например, *P. aeruginosa*) для *Bcc* не разработано эффективных схем эрадикации и лечения. Учитывая наработанный опыт, в каждом центре МВ придерживаются своих алгоритмов терапии [57]. Описаны успешные случаи эрадикации *Bcc* как на фоне терапии, так и случаи спонтанной эрадикации без проведения лечения [58]. Однако на фоне скромных результатов эрадикации *Bcc* на первый план выходят вопросы целесообразности использования для этого потенциально токсичной и дорогостоящей терапии.

В целом можно выделить следующие общие подходы к лечению:

- при первичном инфицировании *Bcc* необходима незамедлительная АБТ вследствие высокой вирулентности возбудителя;
- более эффективна комбинация трех препаратов курсом от ≥ 3 нед., а также комбинация внутривенного и ингаляционного и / или перорального путей введения АБП;
- наибольшая эффективность *in vitro* и в клинических исследованиях сохраняется при терапии цефтазидимом, комбинациями цефтазидим + авибактам, пиперацillin + тазобактам, меропенем, имипенем, сульфаметоксазол + триметоприм, доксициклин и тетрациклины;
- несмотря на природную резистентность к аминогликозидам, есть данные об эффективности применения тобрамицина;
- показана эффективность применения трехкомпонентной схемы внутривенного введения комбинации меропенем + тобрамицин / амикацин / миноциклин + цефтазидим в течение ≥ 2 нед.;
- описана эффективность длительной (от 3 до 12 нед.) пероральной терапии комбинацией сульфаметоксазол + триметоприм и / или доксициклин и / или хлорамфеникол. Комбинация сульфаметоксазол + триметоприм также рекомендуется при хронической инфекции *Bcc* и для оптимизации исходов «сепатия-синдрома»;
- рекомендовано ингаляционное применение цефтазидима и меропенема, предназначенных для внутривенного использования, тобрамицина и тиамфеникола глицината ацетилцистеина ингаляционно;
- в ряде случаев при крайне тяжелом течении инфекционного процесса допустимо сочетание

2 β -лактамных АБП (внутривенно + внутривенно и внутривенно + ингаляционно) и применение сверхвысоких доз АБП. Имеется положительный опыт применения 2 β -лактамных АБП, включая 2 карбапенема³ [59].

Обнадёживающие вначале сообщения о применении ингаляционного азтреонама не показали своей эффективности [60], как и применение амилорида в сочетании с тобрамицином в ингаляциях с целью эрадикации *Bcc* [61]. Тем не менее в настоящее время появилось много публикаций по изучению активности новых комбинаций ингибиторов β -лактамаз с цефалоспоридами и карбапенемами у больных с *Bcc*. Так, показана предварительная чувствительность *Bcc* к комбинациям цефтазидим + авибактам, пиперацillin + авибактам / пиперацillin + тазобактам у 99 % изолятов [62], имипенем / релсбактам — у 71,4 % изолятов [63] и цефепим / таниборбактам — у 59 % изолятов [64].

Не прекращается поиск новых методов лечения пациентов с *Bcc*. Так, исследуются препараты, воздействующие на биопленку *Bcc*. *D. Skurnik et al.* оценивался бактериальный поверхностный полисахарид поли- β -(1-6)-н-ацетил-глюкозамин (*PNAG*), участвующий в образовании биопленки у некоторых возбудителей инфекции в легких, в т. ч. *Bcc*. Создание антител к *PNAG* может позволить побороть панрезистентность *Bcc* [65]. Продолжаются исследования по применению фаготерапии в борьбе с *Bcc* при МВ. Показано, что при одновременном назначении фаготерапии и АБТ повышается эффективность обоих компонентов, одновременно уменьшая токсичность АБП [66]. Для *Bcc* подтверждено явление синергизма фаг-АБП в отношении комбинации меропенема, тетрациклина и цiproфлоксацина с 2 *Bcc*-фагами. На фоне данной терапии у пациентов отмечалось значительное снижение бактериальной плотности *Bcc* в мокроте [67]. В литературе описан случай применения *Bcc*-фага в сочетании с медикаментозной схемой у больного с МВ и рецидивирующей пневмонией, инфицированного *B. dolosa*. За 5 мес. до развития пневмонии пациенту была проведена двусторонняя трансплантация легких. Терапия дала в первое время положительный результат: отмечалось быстрое снижение лихорадки, лейкоцитоза и степени обсемененности *B. dolosa* в бронхоальвеолярном лаваже. Однако несмотря на это, через 4 мес. больной скончался на фоне прогрессирующей почечной и печеночной недостаточности [68].

Последнее десятилетие ознаменовалось прорывом в лечении МВ за счет появления патогенетического лечения — *CFTR*-модуляторов: корректоров и потенциаторов [69]. Появляются публикации, в которых отмечаются положительные результаты терапии наиболее эффективным на сегодняшний день модулятором ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор при инфекции в легких у пациентов с МВ [70]. Так, *D. P. Nichols et al.* отмечено снижение степени обсемененности традиционными возбудителями при МВ, в т. ч. *Bcc* в мокроте больных после 6 мес. терапии

³ Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)». 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2 [Дата обращения: 14.10.24].

препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор (Трикафта). При этом у большинства пациентов высева патогенных микроорганизмов продолжался, а в случае отрицательного высева возбудитель все равно определялся при помощи молекулярно-генетических методов диагностики [71]. J.K.Bower *et al.* на выборке из 16 116 пациентов регистра США проанализирована динамика массива данных на фоне 2-летнего приема 3-компонентной таргетной терапии, при этом продемонстрировано снижение частоты инфицирования всеми патогенными микроорганизмами, включая *Bcc*, с 3,5 % — до начала терапии и до 2,0 % и 1,7 % — через 1 и 2 года терапии соответственно [72].

Также описан положительный опыт лечения «сепация-синдрома» у 38-летнего мужчины с МВ, инфицированного видом *B. cenocepacia ET12* в течение 26 лет. Агрессивное лечение комбинацией из 4 АБП, глюкокортикостероидов *per os* и циклоспорина привело к разрешению у него «сепация-синдрома». Подчеркивая возможную роль в лечении циклоспорином, у пациента предполагается необычная индивидуальная резистентность к *Bcc*, поскольку он является носителем инфекции в течение длительного периода [73].

Возможности эрадикации *Burkholderia cepacia complex*

Несмотря на очевидные препятствия в лечении *Bcc*, в клинической практике описаны отдельные случаи успешной эрадикации некоторых изолятов *Bcc* с применением ранней агрессивной АБТ до формирования хронической инфекции [58, 74]. Также сообщается, что для *Bcc* нет общепринятого мнения относительно количества отрицательных посевов / временного интервала с момента последнего положительного выделения *Bcc* для того, чтобы говорить о ее эрадикации. В связи с этим следует быть осторожными в оценках эрадикации, т. к. у некоторых больных отмечались положительные высевы *Bcc* после ≥ 3 отрицательных через 12–24 мес. после первичного высева *Bcc* [75]. В литературе приведены отдельные случаи успешной эрадикации *Bcc*. Так, N.Radhakrishna *et al.* описан случай эрадикации *B. pseudomallei* у 29-летнего мужчины через 1 год лечения различными схемами АБТ и последующее отсутствие высева *Bcc* на данный момент уже в течение 8 лет [76].

Трансплантация легких у больных, инфицированных *Burkholderia cepacia complex*

Учитывая более высокую смертность больных с МВ и *Bcc* после трансплантации легких по сравнению с пациентами, инфицированными другой флорой, а также развитие у некоторых из них в ранний посттрансплантационный период сепсиса, для многих центров МВ инфицирование больных *Bcc* является противопоказанием для такой операции, особенно в случае инфицирования видом *B. cenocepacia* [77]. Так, в работе из Торонто, где были проанализированы результаты трансплантации легких у больных МВ (1988–2012) продемонстрировано, что медиана

выживаемости после операции у пациентов с *Bcc* составляет 3,3 года, в то время как у пациентов без *Bcc* — 12,36 года [78]. Также продемонстрирована лучшая выживаемость после трансплантации легких у пациентов, инфицированных *Bcc*, отличной от вида *B. cenocepacia*, что внушает некоторый оптимизм и исключает инфицирование *Bcc* из перечня абсолютных противопоказаний к трансплантации легких для этой категории больных [79]. С.В.Готье и соавт. приводится положительный опыт трансплантации легких больному МВ, инфицированному *Bcc*, с применением агрессивной профилактической антимикробной терапии в сочетании с превентивной гипербарической оксигенацией в раннем послеоперационном периоде [80]. Тем не менее наличие инфицирования *Bcc* делает исходы легочной трансплантации у пациентов с МВ довольно непредсказуемыми [81].

Заключение

Таким образом, при инфицировании ДП микроорганизмами *Bcc* продолжительность жизни больных с МВ значительно лимитирована и является независимым фактором преждевременной смерти. Данная проблема остается актуальной для пациентов с МВ, особенно в России, где распространенность *Bcc* остается высокой.

Самыми частыми видами *Bcc*, колонизирующими ДП больных МВ, являются *B. cenocepacia* и *B. multivorans*. При этом инфицирование госпитальными видами *Bcc* связано с тяжелым течением, частыми обострениями и низкой выживаемостью, а трудность выделения *B. multivorans* из источников окружающей среды, откуда происходит новое инфицирование *Bcc* в мире, вызывает опасение. Роль инфицирования пациентов «дикими» видами *Bcc* не определена, требуется дальнейшее изучение. Для эрадикации и лечения больных с *Bcc* нет доказательных и эффективных схем терапии; хроническое инфицирование *Bcc* в некоторых случаях может осложняться развитием фатального «сепация-синдрома». Легочная трансплантация у пациентов, инфицированных *Bcc*, проходит с многочисленными осложнениями, при этом требуются длительная АБТ и реабилитация в посттрансплантационном периоде. В связи с этим на 1-е место выходят вопросы профилактики возможного инфицирования больных как в быту, так и во время госпитализации, а также вопросы перекрестного инфицирования. Однако современная патогенетическая терапия дает надежду на оптимистический сценарий и у этой категории пациентов с МВ.

Литература

1. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2021. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/novosti-meditsiny/904-mukovistsidoz-izdanie-2-e-pererabotannoe-i-dopolnennoe.html> [Дата обращения: 16.02.25].
2. Шерман В.Д., Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Оценка эффективности неонатального скрининга на муковисцидоз в Российской Федерации. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17 (3): 12–19. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-12-19.

3. Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. (ред.). Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2022 год. М.: Медпрактика-М; 2024. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/_Registre_2022.pdf [Дата обращения: 27.11.24].
4. Elborn J.S. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016; 388 (10059): 2519–2531. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
5. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боргес; 2019. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf> [Дата обращения: 16.02.25].
6. Verhaeghe C., Delbecq K., de Leval L. et al. Early inflammation in the airways of a cystic fibrosis foetus. *J. Cyst. Fibros.* 2007; 6 (4): 304–308. DOI: 10.1016/j.jcf.2006.12.001.
7. Красовский С.А., Никонова В.С., Каширская Н.Ю. и др. Клинико-генетическая, микробиологическая и функциональная характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Москве и Московской области. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (1): 17–23. Доступно на: DOI: 10.15690/vsp.v12i1.554.
8. Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю. и др. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2010; 87 (1): 15–20. Доступно на: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13395> [Дата обращения: 27.11.24].
9. Guss A.M., Roeselers G., Newton I.L. et al. Phylogenetic and metabolic diversity of bacteria associated with cystic fibrosis. *ISME J*. 2011; 5 (1): 20–29. DOI: 10.1038/ismej.2010.88.
10. Burkholder W.H. Bacteria as plant pathogens. *Annu. Rev. Microbiol.* 1948; 2: 389–412. DOI: 10.1146/annurev.mi.02.100148.002133.
11. Lynch K.H., Stothard P., Dennis J.J. Genomic analysis and relatedness of P2-like phages of the Burkholderia cepacia complex. *BMC Genomics*. 2010; 11: 599. DOI: 10.1186/1471-2164-11-599.
12. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И. и др. Персистенция Burkholderia cepacia у больных муковисцидозом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2012; 89 (4): 93–98. Доступно на <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13755> [Дата обращения: 29.09.24].
13. Laraya-Cuasay L.R., Lipstein M., Huang N. Pseudomonas cepacia in the respiratory flora of patients with cystic fibrosis (CF). *Pediatr. Res.* 1977; 11: 502. DOI: 10.1203/00006450-197704000-00792.
14. Rosenstein B.J., Hall D.E. Pneumonia and septicemia due to Pseudomonas cepacia in a patient with cystic fibrosis. *Johns Hopkins Med. J.* 1980; 147 (5): 188–189. Available at: <https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/pneumonia-and-septicemia-due-to-pseudomonas-cepacia-in-a-patient--3> [Accessed: November 28, 2024].
15. Isles A., Maclusky I., Corey M. et al. Pseudomonas cepacia infection in cystic fibrosis: an emerging problem. *J. Pediatr.* 1984; 104 (2): 206–210. DOI: 10.1016/s0022-3476(84)80993-2.
16. Govan J.R., Brown P.H., Maddison J. et al. Evidence for transmission of Pseudomonas cepacia by social contact in cystic fibrosis. *Lancet*. 1993; 342 (8862): 15–19. DOI: 10.1016/0140-6736(93)91881-1.
17. Hauser A.R., Jain M., Bar-Meir M., McColley S.A. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011; 24 (1): 29–70. DOI: 10.1128/CMR.00036-10.
18. The UK Cystic Fibrosis Trust. The Burkholderia cepacia complex. Suggestions for prevention and infection control. 2nd Edn. 2004. Available at: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-12/Burkholderia%20cepacia.pdf> [Accessed: November 30, 2024].
19. Zolin A., Bakkeheim E., Van Rens J. et al. ECFSPR 2022 annual data report. 2024. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2022_ECFSPR_20240603.pdf [Accessed: October 1, 2024].
20. Cystic Fibrosis Foundation. 2023 Patient Registry Annual Data Report. Bethesda, Maryland; 2024. Available at: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry> [Accessed: November 30, 2024].
21. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2013 год. М.: Медпрактика-М; 2015. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/_Registre_2015%20final.pdf [Дата обращения: 22.12.24].
22. De Soya A., Ellis C.D., Khan C.M. et al. Burkholderia cenocepacia lipopolysaccharide, lipid A, and proinflammatory activity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (1): 70–77. DOI: 10.1164/rcm.200304-592OC.
23. Mahenthalingam E., Urban T.A., Goldberg I.B. The multifarious, multireplicon Burkholderia cepacia complex. *Nat. Rev. Microbiol.* 2005; 3 (2): 144–156. DOI: 10.1038/nrmicro1085.
24. Sajjan U., Wu Y., Kent G., Forstner J. Preferential adherence of cable-piliated Burkholderia cepacia to respiratory epithelia of CF knockout mice and human cystic fibrosis lung explants. *J. Med. Microbiol.* 2000; 49 (10): 875–885. DOI: 10.1099/0022-1317-49-10-875.
25. Ferreira A.S., Silva I.N., Oliveira V.H. et al. Insights into the role of extracellular polysaccharides in Burkholderia adaptation to different environments. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2011; 1: 16. DOI: 10.3389/fcimb.2011.00016.
26. Чернуха М.Ю., Данилина Г.А., Алексеева Г.В. и др. Роль регуляторной системы «Quorum sensing» в образовании биопленок бактериями Burkholderia cepacia and Pseudomonas aeruginosa. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2009; 86 (4): 39–43. Доступно на: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13295> [Дата обращения: 30.10.24].
27. Tavares M., Kozak M., Balola A., Sá-Correia I. Burkholderia cepacia complex bacteria: a feared contamination risk in water-based pharmaceutical products. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020; 33 (3): e00139-19. DOI: 10.1128/CMR.00139-19.
28. Jin Y., Zhou J., Zhou J. et al. Genome-based classification of Burkholderia cepacia complex provides new insight into its taxonomic status. *Biol. Direct.* 2020; 15 (1): 6. DOI: 10.1186/s13062-020-0258-5.
29. Lambiase A., Catania M.R., Del Pozzo M. et al. Achromobacter xylooxidans respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2011; 30 (8): 973–980. DOI: 10.1007/s10096-011-1182-5.
30. Воронина О.Л., Кунда М.С., Аксенова Е.И. и др. Экспресс-диагностика микроорганизмов, поражающих дыхательные пути больных муковисцидозом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; (11): 53–57. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekspress-diagnostika-mikroorganizmov-porazhayuschih-dyhatelnye-puti-bolnyh-mukovistsidozom> [Дата обращения: 03.10.24].
31. Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. и др. Применение современных методов в микробиологической диагностике хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; (2): 70–79. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-70-79.
32. Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. и др. Эпидемиологический надзор за хроническими инфекциями легких, вызванными бактериями Burkholderia cepacia complex, бактериями рода Achromobacter, Pseudomonas aeruginosa и метициллинрезистентным Staphylococcus aureus, у больных муковисцидозом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020; 19 (1): 14–23. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-14-23.
33. Drevinek P., Baldwin A., Dowson C.G., Mahenthalingam E. Diversity of the parB and repA genes of the Burkholderia cepacia complex and their utility for rapid identification of Burkholderia cenocepacia. *BMC Microbiol.* 2008; 8: 44. DOI: 10.1186/1471-2180-8-44.
34. Zlosnik J.E., Zhou G., Brant R. et al. Burkholderia species infections in patients with cystic fibrosis in British Columbia, Canada. 30 years' experience. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (1): 70–78. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201408-395OC.
35. Geake J.B., Reid D.W., Currie B.J. et al. An international multicentre evaluation and description of Burkholderia pseudomallei infection in cystic fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 116. DOI: 10.1186/s12890-015-0109-9.
36. Воронина О.Л., Рыжова Н.Н., Кунда М.С. и др. Основные тенденции в изменении разнообразия буркхолдерий, инфицирующих российских больных муковисцидозом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; (2): 80–88. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-80-88.
37. Воронина О.Л., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. и др. Характеристика генотипов штаммов Burkholderia cepacia complex, выделенных от больных в стационарах Российской Федерации. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2013; (2): 22–30. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/harakteristika-genotipov-shtamov-burkholderia-cepacia-complex-vydelennyh-ot-bolnyh-v-statsionarah-rossiyskoy-federatsii> [Дата обращения: 03.10.24].

38. Mahenthiralingam E., Vandamme P., Campbell M.E. et al. Infection with Burkholderia cepacia complex genomovars in patients with cystic fibrosis: virulent transmissible strains of genomovar III can replace Burkholderia multivorans. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33 (9): 1469–1475. DOI: 10.1086/322684.
39. McClean S., Callaghan M. Burkholderia cepacia complex: epithelial cell-pathogen confrontation and potential for therapeutic intervention. *J. Med. Microbiol.* 2009; 58 (1): 1–12. DOI: 10.1099/jmm.0.47788-0.
40. Høiby N. Cystic fibrosis and endobronchial pseudomonas infection. *Curr. Opin. Pediatr.* 1993; 5 (3): 247–254. DOI: 10.1097/00008480-199306000-00002.
41. Zhou J., Chen Y., Tabibi S. et al. Antimicrobial susceptibility and synergy studies of Burkholderia cepacia complex isolated from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51 (3): 1085–1088. DOI: 10.1128/AAC.00954-06.
42. Speert D.P. Advances in Burkholderia cepacia complex. *Paediatr. Respir. Rev.* 2002; 3 (3): 230–235. DOI: 10.1016/S1526-0542(02)00185-9.
43. Cohen N.R., Lobritz M.A., Collins J.J. Microbial persistence and road to drug resistance. *Cell Host Microbe.* 2013; 13 (6): 632–642. DOI: 10.1016/j.chom.2013.05.009.
44. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А. и др. Фенотипические и генотипические особенности штаммов бактерий Burkholderia cepacia complex, выделенных от больных муковисцидозом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского.* 2014; 93 (4): 24–31. Доступно на: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=336§ion=4016> [Дата обращения: 06.10.24].
45. Labbate M., Case R.J., Stokes H.W. The integron/gene cassette system: an active player in bacterial adaptation. *Methods Mol. Biol.* 2009; 532: 103–125. DOI: 10.1007/978-1-60327-853-9_6.
46. Coutinho C.P., de Carvalho C.C., Maderia A. et al. Burkholderia cepacia phenotypic clonal variation during a 3,5-year colonization in the lungs of a cystic fibrosis patient. *Infect. Immun.* 2011; 79 (7): 2950–2960. DOI: 10.1128/IAI.01366-10.
47. Семейкин С.Ю., Постников С.С., Поликарпова С.В. и др. Burkholderia cepacia — новая угроза для больных муковисцидозом. *Детская больница.* 2013; (2): 52–55. Доступно на: <https://rdkb.ru/files/file2029.pdf> [Дата обращения: 14.11.24].
48. Афанасьева М.В., Красовский С.А., Амелина Е.Л. и др. Выживаемость взрослых больных муковисцидозом с хронической инфекцией респираторного тракта, обусловленной микроорганизмами Burkholderia cepacia complex. *Практическая пульмонология.* 2018; (1): 60–64. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2018_60.pdf [Дата обращения: 29.09.24].
49. Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л. и др. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. *Пульмонология.* 2012; (3): 79–86. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-3-79-86.
50. Navarro J., Rainisio M., Harms H.K. et al. Factors associated with poor pulmonary function: cross-sectional analysis of data from the ERCF. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (2): 298–305. DOI: 10.1183/09031936.01.00068901.
51. Blanchard A.C., Tang L., Tadros M. et al. Burkholderia cenocepacia ET12 transmission in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2020; 75 (1): 88–90. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-214098.
52. Somayaji R., Yau Y., Tullis E. et al. Clinical outcomes associated with Burkholderia cepacia complex infection in patients with cystic fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17 (12): 1542–1548. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202003-204OC.
53. Ledson M.J., Gallagher M.J., Corkill J.E. et al. Cross infection between cystic fibrosis patients colonised with Burkholderia cepacia. *Thorax.* 1998; 53 (5): 432–436. DOI: 10.1136/thx.53.5.432.
54. Lipuma J.J. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23 (2): 299–323. DOI: 10.1128/CMR.00068-09.
55. Blackburn L., Brownlee K., Conway S.P., Denton M. “Cepacia syndrome” with Burkholderia multivorans, 9 years after initial colonization. *J. Cyst. Fibros.* 2004; 3 (2): 133–134. DOI: 10.1016/j.jcf.2004.03.007.
56. Daccò V., Alicandro G., Consales A. et al. Cepacia syndrome in cystic fibrosis: a systematic review of the literature and possible new perspectives in treatment. *Pediatr. Pulmonol.* 2023; 58 (5): 1337–1343. DOI: 10.1002/ppul.26359.
57. Regan K.H., Bhatt J. Eradication therapy for Burkholderia cepacia complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 4 (4): CD009876. DOI: 10.1002/14651858.CD009876.pub4.
58. Horsley A., Webb K., Bright-Thomas R. et al. Can early Burkholderia cepacia complex infection in cystic fibrosis be eradicated with antibiotic therapy? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2011; 1: 18. DOI: 10.3389/fcimb.2011.00018.
59. Folescu T.W., da Costa C.H., Cohen R.W. et al. Burkholderia cepacia complex: clinical course in cystic fibrosis patients. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 158. DOI: 10.1186/s12890-015-0148-2.
60. Frost F., Shaw M., Nazareth D. Antibiotic therapy for chronic infection with Burkholderia cepacia complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021; 12 (12): CD013079. DOI: 10.1002/14651858.CD013079.pub3.
61. Uluer A.Z., Waltz D.A., Kalish L.A. et al. Inhaled amiloride and tobramycin solutions fail to eradicate Burkholderia dolosa in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (1): 54–59. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.06.006.
62. Zeiser E.T., Becka S.A., Wilson B.M. et al. “Switching Partners”: piperacillin-avibactam is a highly potent combination against multi-drug-resistant Burkholderia cepacia complex and Burkholderia gladioli cystic fibrosis isolates. *J. Clin. Microbiol.* 2019; 57 (8): e00181-19. DOI: 10.1128/JCM.00181-19.
63. Becka S.A., Zeiser E.T., LiPuma J.J., Papp-Wallace K.M. Activity of imipenem-relebactam against multidrug- and extensively drug-resistant Burkholderia cepacia complex and Burkholderia gladioli. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021; 65 (11): e0133221. DOI: 10.1128/AAC.01332-21.
64. Mojica M.F., Zeiser E.T., Becka S.A. et al. Examining the activity of cefepime-taniborbactam against Burkholderia cepacia complex and Burkholderia gladioli isolated from cystic fibrosis patients in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2023; 67 (11): e0049823. DOI: 10.1128/aac.00498-23.
65. Skurnik D., Davis M.R. Jr, Benedetti D. et al. Targeting pan-resistant bacteria with antibodies to a broadly conserved surface polysaccharide expressed during infection. *J. Infect. Dis.* 2012; 205 (11): 1709–1718. DOI: 10.1093/infdis/jis254.
66. Lauman P., Dennis J.J. Advances in phage therapy: targeting the Burkholderia cepacia. *Viruses.* 2021; 13 (7): 1331. DOI: 10.3390/v13071331.
67. Kamal F., Dennis J.J. Burkholderia cepacia complex phage-antibiotic synergy (PAS): Antibiotics stimulate lytic phage activity. *Appl. Environ. Microbiol.* 2015; 81 (3): 1132–1138. DOI: 10.1128/AEM.02850-14.
68. Aslam S., Courtwright A.M., Koval C.E. et al. Early clinical experience of bacteriophage therapy in 3 lung transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2019; 19 (9): 2631–2639. DOI: 10.1111/ajt.15503.
69. Roda J., Pinto-Silva C., Silva I.A.I. et al. New drugs in cystic fibrosis: what has changed in the last decade? *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2022; 13: 20406223221098136. DOI: 10.1177/20406223221098136.
70. Taylor-Cousar J.L., Mall M.A., Ramsey B.W. et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res.* 2019; 5 (2): 00082-2019. DOI: 10.1183/23120541.00082-2019.
71. Nichols D.P., Morgan S.J., Skalland M. et al. Pharmacologic improvement of CFTR function rapidly decreases sputum pathogen density, but lung infections generally persist. *J. Clin. Invest.* 2023; 133 (10): e167957. DOI: 10.1172/JCI167957.
72. Bower J.K., Volkova N., Ahluwalia N. et al. Real-world safety and effectiveness of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 730–737. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.03.002.
73. Gilchrist F.J., Webb A.K., Bright-Thomas R.J., Jones A.M. Successful treatment of cepacia syndrome with a combination of intravenous cyclosporin, antibiotics and oral corticosteroids. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (5): 458–460. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.04.002.
74. Etherington C., Peckham D.G., Conway S.P., Denton M. Burkholderia cepacia complex infection in adults with cystic fibrosis — is early eradication possible? *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2 (4): 220–221. DOI: 10.1016/S1569-1993(03)00096-1.
75. Tewkesbury D.H., Pollard L.R., Green H.D. et al. When is Burkholderia cepacia complex truly eradicated in adults with cystic fibrosis? A 20-year follow up study. *J. Cyst. Fibros.* 2024; 23 (1): 87–90. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.09.016.

76. Radhakrishna N., Morton J. Burkholderia pseudomallei in cystic fibrosis and treatment complications. *Respirol. Case Rep.* 2015; 3 (1): 1–2. DOI: 10.1002/rcr2.86.
 77. Murray S., Charbeneau J., Marshall B.C., LiPuma J.J. Impact of Burkholderia infection on lung transplantation in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 363–371. DOI: 10.1164/rccm.200712-1834OC.
 78. Stephenson A.L., Sykes J., Berthiaume Y. et al. Clinical and demographic factors associated with post-lung transplantation survival in individuals with cystic fibrosis. *J. Heart Lung Transplant.* 2015; 34 (9): 1139–1145. DOI: 10.1016/j.healun.2015.05.003.
 79. Aris R.M., Routh J.C., LiPuma J.J. et al. Burkholderia cepacia complex in cystic fibrosis patients after lung transplantation: survival linked to genomovar type. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (11): 2102–2106. DOI: 10.1164/ajrccm.164.11.2107022.
 80. Готье С.В., Головинский С.В., Попцов В.Н. и др. Трансплантация легких при муковисцидозе с хроническим инфицированием дыхательных путей Burkholderia cepacia (первое наблюдение в Российской Федерации). *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2016; 18 (2): 110–116. DOI: 10.15825/1995-1191-2016-2-110-116.
 81. De Soya A., Meachery G., Hester K.L. et al. Lung transplantation for patients with cystic fibrosis and Burkholderia cepacia complex infection: a single-center experience. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (12): 1395–1404. DOI: 10.1016/j.healun.2010.06.007.
- Поступила: 24.12.24**
Принята к печати: 19.02.25
- ## References
1. Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Kondratyeva E.I., eds. [Cystic fibrosis]. Moscow: Medpraktika-M; 2021 Available at: <https://mukoviscidoz.org/novosti-meditsiny/904-mukovistsidoz-izdanie-2-e-pererabotannoe-i-dopolnennoe.html> [Accessed: February 16, 2025] (in Russian).
 2. Sherman V.D., Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. [Effectiveness of neonatal screening for cystic fibrosis in the Russian Federation]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2022; 17 (3): 12–19. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-12-19 (in Russian).
 3. Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu. et al. (eds). [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2022]. Moscow: Medpraktika-M; 2024. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/_Registre_2022.pdf [Accessed: November 27, 2024] (in Russian).
 4. Elborn J.S. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016; 388 (10059): 2519–2531. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
 5. Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. [National consensus “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy”]. Moscow: Borges; 2019. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf> [Accessed: February 16, 2025] (in Russian).
 6. Verhaeghe C., Delbecq K., de Leval L. et al. Early inflammation in the airways of a cystic fibrosis foetus. *J. Cyst. Fibros.* 2007; 6 (4): 304–308. DOI: 10.1016/j.jcf.2006.12.001.
 7. Krasovskiy S.A., Niconova V.S., Kashirskaya N.Yu. et al. [Clinical and genetic, microbiological and functional characteristics of Moscow and Moscow region patients with cystic fibrosis]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2013; 12 (1): 17–23. DOI: 10.15690/vsp.v12i1.554 (in Russian).
 8. Shaginyan I.A., Kapranov N.I., Chernukha M.Yu. et al. [Microbial landscape of the lower respiratory tract in different age groups of children with cystic fibrosis]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2010; 87 (1): 15–20. Available at: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13395> [Accessed: November 27, 2024] (in Russian).
 9. Guss A.M., Roeselers G., Newton I.L. et al. Phylogenetic and metabolic diversity of bacteria associated with cystic fibrosis. *ISME J.* 2011; 5 (1): 20–29. DOI: 10.1038/ismej.2010.88.
 10. Burkholder W.H. Bacteria as plant pathogens. *Annu. Rev. Microbiol.* 1948; 2: 389–412. DOI: 10.1146/annurev.mi.02.100148.002133.
 11. Lynch K.H., Stothard P., Dennis J.J. Genomic analysis and relatedness of P2-like phages of the Burkholderia cepacia complex. *BMC Genomics.* 2010; 11: 599. DOI: 10.1186/1471-2164-11-599.
 12. Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A., Kapranov N.I. et al. [Persistence of Burkholderia cepacia in patients with cystic fibrosis]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2012; 89 (4): 93–98. Available at: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13755> [Accessed: September 29, 2024] (in Russian).
 13. Laraya-Cuasay L.R., Lipstein M., Huang N. Pseudomonas cepacia in the respiratory flora of patients with cystic fibrosis (CF). *Pediatr. Res.* 1977; 11: 502. DOI: 10.1203/00006450-197704000-00792.
 14. Rosenstein B.J., Hall D.E. Pneumonia and septicemia due to Pseudomonas cepacia in a patient with cystic fibrosis. *Johns Hopkins Med. J.* 1980; 147 (5): 188–189. Available at: <https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/pneumonia-and-septicemia-due-to-pseudomonas-cepacia-in-a-patient--3> [Accessed: November 28, 2024].
 15. Isles A., MacLusky I., Corey M. et al. Pseudomonas cepacia infection in cystic fibrosis: an emerging problem. *J. Pediatr.* 1984; 104 (2): 206–210. DOI: 10.1016/s0022-3476(84)80993-2.
 16. Govan J.R., Brown P.H., Maddison J. et al. Evidence for transmission of Pseudomonas cepacia by social contact in cystic fibrosis. *Lancet.* 1993; 342 (8862): 15–19. DOI: 10.1016/0140-6736(93)91881-1.
 17. Hauser A.R., Jain M., Bar-Meir M., McColley S.A. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011; 24 (1): 29–70. DOI: 10.1128/CMR.00036-10.
 18. The UK Cystic Fibrosis Trust. The Burkholderia cepacia complex. Suggestions for prevention and infection control. 2nd Edn. 2004. Available at: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-12/Burkholderia%20cepacia.pdf> [Accessed: November 30, 2024].
 19. Zolin A., Bakkeheim E., Van Rens J. et al. ECFSPR 2022 annual data report. 2024. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2022_ECFSPR_20240603.pdf [Accessed: October 1, 2024].
 20. Cystic Fibrosis Foundation. 2023 Patient Registry Annual Data Report. Bethesda, Maryland; 2024. Available at: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry> [Accessed: November 30, 2024].
 21. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2013]. Moscow: Medpraktika-M; 2015. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/_Registre_2015final.pdf [Accessed: December 22, 2024] (in Russian).
 22. De Soya A., Ellis C.D., Khan C.M. et al. Burkholderia cenocepacia lipopolysaccharide, lipid A, and proinflammatory activity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (1): 70–77. DOI: 10.1164/rccm.200304-592OC.
 23. Mahenthiralingam E., Urban T.A., Goldberg I.B. The multifarious, multireplicon Burkholderia cepacia complex. *Nat. Rev. Microbiol.* 2005; 3 (2): 144–156. DOI: 10.1038/nrmicro1085.
 24. Sajjan U., Wu Y., Kent G., Forstner J. Preferential adherence of cable-piliated Burkholderia cepacia to respiratory epithelia of CF knockout mice and human cystic fibrosis lung explants. *J. Med. Microbiol.* 2000; 49 (10): 875–885. DOI: 10.1099/0022-1317-49-10-875.
 25. Ferreira A.S., Silva I.N., Oliveira V.H. et al. Insights into the role of extracellular polysaccharides in Burkholderia adaptation to different environments. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2011; 1: 16. DOI: 10.3389/fcimb.2011.00016.
 26. Chernukha M.Yu., Danilina G.A., Alekseeva G.V. et al. [The role of “quorum sensing” regulation system in biofilms formation of bacteria Burkholderia cepacia and Pseudomonas aeruginosa]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2009; 86 (4): 39–43. Available at: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13295> [Accessed: November 30, 2024] (in Russian).
 27. Tavares M., Kozak M., Balola A., Sá-Correia I. Burkholderia cepacia complex bacteria: a feared contamination risk in water-based pharmaceutical products. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020; 33 (3): e00139-19. DOI: 10.1128/CMR.00139-19.
 28. Jin Y., Zhou J., Zhou J. et al. Genome-based classification of Burkholderia cepacia complex provides new insight into its taxonomic status. *Biol. Direct.* 2020; 15 (1): 6. DOI: 10.1186/s13062-020-0258-5.
 29. Lambiase A., Catania M.R., Del Pezzo M. et al. Achromobacter xylooxidans respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2011; 30 (8): 973–980. DOI: 10.1007/s10096-011-1182-5.
 30. Voronina O.L., Kunda M.S., Aksanova E.I. et al. [The express diagnostic of microorganisms affecting respiratory tract of patients with cystic fibrosis]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2013; (11): 53–57. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekspress-diagnostika-mikroorganizmov-porazhayuschih-dyhatelnye-puti-bolnyh-mukovistsidozom> [Accessed: October 3, 2024] (in Russian).

31. Avetisyan I.R., Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A. et al. [Application of modern methods in microbiological diagnosis of chronic infection of lungs in patients with cystic fibrosis]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2019; (2): 70–79. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-70-79 (in Russian).
32. Avetisyan L.R., Shaginyan I.A., Chernukha M.Yu. et al. [Directions of epidemiological surveillance of chronic lung infections caused by Burkholderia cepacia complex, Achromobacter spp., Pseudomonas aeruginosa and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in patients with cystic fibrosis]. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2020; 19 (10): 14–23. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-14-23 (in Russian).
33. Drevinek P., Baldwin A., Dowson C.G., Mahenthiralingam E. Diversity of the parB and repA genes of the Burkholderia cepacia complex and their utility for rapid identification of Burkholderia cenocepacia. *BMC Microbiol.* 2008; 8: 44. DOI: 10.1186/1471-2180-8-44.
34. Zlosnik J.E., Zhou G., Brant R. et al. Burkholderia species infections in patients with cystic fibrosis in British Columbia, Canada. 30 years' experience. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (1): 70–78. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201408-395OC.
35. Geake J.B., Reid D.W., Currie B.J. et al. An international multicentre evaluation and description of Burkholderia pseudomallei infection in cystic fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 116. DOI: 10.1186/s12890-015-0109-9.
36. Voronina O.L., Ryzhova N.N., Kunda M.S. et al. [Major tendencies in burkholderia diversity changes, infecting Russian patients with cystic fibrosis]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2019; (2): 80–88. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-80-88 (in Russian).
37. Voronina O.L., Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A. et al. [Characterization of genotypes for Burkholderia cepacia complex strains isolated from patients in hospitals of Russian Federation]. *Molekul'yarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. 2013; (2): 22–30. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/harakteristika-genotipov-shtammov-burkholderia-cepacia-complex-vydelennyh-ot-bolnyh-v-statsionarah-rossiyskoy-federatsii> [Accessed: October 3, 2024] (in Russian).
38. Mahenthiralingam E., Vandamme P., Campbell M.E. et al. Infection with Burkholderia cepacia complex genomovars in patients with cystic fibrosis: virulent transmissible strains of genomovar III can replace Burkholderia multivorans. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33 (9): 1469–1475. DOI: 10.1086/322684.
39. McClean S., Callaghan M. Burkholderia cepacia complex: epithelial cell-pathogen confrontation and potential for therapeutic intervention. *J. Med. Microbiol.* 2009; 58 (1): 1–12. DOI: 10.1099/jmm.0.47788-0.
40. Høiby N. Cystic fibrosis and endobronchial pseudomonas infection. *Curr. Opin. Pediatr.* 1993; 5 (3): 247–254. DOI: 10.1097/00008480-199306000-00002.
41. Zhou J., Chen Y., Tabibi S. et al. Antimicrobial susceptibility and synergy studies of Burkholderia cepacia complex isolated from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51 (3): 1085–1088. DOI: 10.1128/AAC.00954-06.
42. Speert D.P. Advances in Burkholderia cepacia complex. *Paediatr. Respir. Rev.* 2002; 3 (3): 230–235. DOI: 10.1016/S1526-0542(02)00185-9.
43. Cohen N.R., Lobritz M.A., Collins J.J. Microbial persistence and road to drug resistance. *Cell Host Microbe*. 2013; 13 (6): 632–642. DOI: 10.1016/j.chom.2013.05.009.
44. Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R., Shaginyan I.A. et al. [Phenotypic and genotypic characteristics of strains of the bacterium Burkholderia cepacia complex isolated from cystic fibrosis patients]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2014; 93 (4): 24–31. Available at: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=336§ion=4016> [Accessed: October 6, 2024] (in Russian).
45. Labbate M., Case R.J., Stokes H.W. The integron/gene cassette system: an active player in bacterial adaptation. *Methods Mol. Biol.* 2009; 532: 103–125. DOI: 10.1007/978-1-60327-853-9_6.
46. Coutinho C.P., de Carvalho C.C., Maderia A. et al. Burkholderia cepacia phenotypic clonal variation during a 3,5-year colonization in the lungs of a cystic fibrosis patient. *Infect. Immun.* 2011; 79 (7): 2950–2960. DOI: 10.1128/IAI.01366-10.
47. Semykin S.Yu., Postnikov S.S., Polikarpova S.V. et al. [Burkholderia cepacia – new threat for patients with cystic fibrosis]. *Detskaya bol'nitsa*. 2013; (2): 52–55. Available at: <https://rdkb.ru/files/file2029.pdf> [Accessed: November 14, 2024] (in Russian).
48. Afanaseva M.V., Krasovskiy S.A., Amelina E.L. et al. [Survival of adult cystic fibrosis patients with chronic respiratory tract infection caused by microorganisms Burkholderia cepacia complex]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018; (1): 60–64. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2018_60.pdf [Accessed: September 29, 2024] (in Russian).
49. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Amelina E.L. et al. [Survival trends of cystic fibrosis patients in Moscow and Moscow region in 1992–2001 and 2002–2011]. *Pul'monologiya*. 2012; (3): 79–86. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-3-79-86 (in Russian).
50. Navarro J., Rainisio M., Harms H.K. et al. Factors associated with poor pulmonary function: cross-sectional analysis of data from the ERF. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (2): 298–305. DOI: 10.1183/09031936.01.00068901.
51. Blanchard A.C., Tang L., Tadros M. et al. Burkholderia cenocepacia ET12 transmission in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2020; 75 (1): 88–90. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-214098.
52. Somayaji R., Yau Y., Tullis E. et al. Clinical outcomes associated with Burkholderia cepacia complex infection in patients with cystic fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17 (12): 1542–1548. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202003-204OC.
53. Ledson M.J., Gallagher M.J., Corkill J.E. et al. Cross infection between cystic fibrosis patients colonised with Burkholderia cepacia. *Thorax*. 1998; 53 (5): 432–436. DOI: 10.1136/thx.53.5.432.
54. Lipuma J.J. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23 (2): 299–323. DOI: 10.1128/CMR.00068-09.
55. Blackburn L., Brownlee K., Conway S.P., Denton M. “Cepacia syndrome” with Burkholderia multivorans, 9 years after initial colonization. *J. Cyst. Fibros.* 2004; 3 (2): 133–134. DOI: 10.1016/j.jcf.2004.03.007.
56. Daccò V., Alicandro G., Consales A. et al. Cepacia syndrome in cystic fibrosis: a systematic review of the literature and possible new perspectives in treatment. *Pediatr. Pulmonol.* 2023; 58 (5): 1337–1343. DOI: 10.1002/ppul.26359.
57. Regan K.H., Bhatt J. Eradication therapy for Burkholderia cepacia complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 4 (4): CD009876. DOI: 10.1002/14651858.CD009876.pub4.
58. Horsley A., Webb K., Bright-Thomas R. et al. Can early Burkholderia cepacia complex infection in cystic fibrosis be eradicated with antibiotic therapy? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2011; 1: 18. DOI: 10.3389/fcimb.2011.00018.
59. Folescu T.W., da Costa C.H., Cohen R.W. et al. Burkholderia cepacia complex: clinical course in cystic fibrosis patients. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 158. DOI: 10.1186/s12890-015-0148-2.
60. Frost F., Shaw M., Nazareth D. Antibiotic therapy for chronic infection with Burkholderia cepacia complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021; 12 (12): CD013079. DOI: 10.1002/14651858.CD013079.pub3.
61. Uluer A.Z., Waltz D.A., Kalish L.A. et al. Inhaled amiloride and tobramycin solutions fail to eradicate Burkholderia dolosa in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (1): 54–59. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.06.006.
62. Zeiser E.T., Becka S.A., Wilson B.M. et al. “Switching Partners”: piperacillin-avibactam is a highly potent combination against multidrug-resistant Burkholderia cepacia complex and Burkholderia gladioli cystic fibrosis isolates. *J. Clin. Microbiol.* 2019; 57 (8): e00181-19. DOI: 10.1128/JCM.00181-19.
63. Becka S.A., Zeiser E.T., LiPuma J.J., Papp-Wallace K.M. Activity of imipenem-relebactam against multidrug- and extensively drug-resistant Burkholderia cepacia complex and Burkholderia gladioli. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2021; 65 (11): e0133221. DOI: 10.1128/AAC.01332-21.
64. Mojica M.F., Zeiser E.T., Becka S.A. et al. Examining the activity of cefepime-taniborbactam against Burkholderia cepacia complex and Burkholderia gladioli isolated from cystic fibrosis patients in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2023; 67 (11): e0049823. DOI: 10.1128/aac.00498-23.
65. Skurnik D., Davis M.R. Jr, Benedetti D. et al. Targeting pan-resistant bacteria with antibodies to a broadly conserved surface polysaccharide expressed during infection. *J. Infect. Dis.* 2012; 205 (11): 1709–1718. DOI: 10.1093/infdis/jis254.
66. Lauman P., Dennis J.J. Advances in phage therapy: targeting the Burkholderia cepacia. *Viruses*. 2021; 13 (7): 1331. DOI: 10.3390/v13071331.

67. Kamal F., Dennis J.J. Burkholderia cepacia complex phage-antibiotic synergy (PAS): Antibiotics stimulate lytic phage activity. *Appl. Environ. Microbiol.* 2015; 81 (3): 1132–1138. DOI: 10.1128/AEM.02850-14.
68. Aslam S., Courtwright A.M., Koval C.E. et al. Early clinical experience of bacteriophage therapy in 3 lung transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2019; 19 (9): 2631–2639. DOI: 10.1111/ajt.15503.
69. Roda J., Pinto-Silva C., Silva I.A.I. et al. New drugs in cystic fibrosis: what has changed in the last decade? *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2022; 13: 20406223221098136. DOI: 10.1177/20406223221098136.
70. Taylor-Cousar J.L., Mall M.A., Ramsey B.W. et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res.* 2019; 5 (2): 00082-2019. DOI: 10.1183/23120541.00082-2019.
71. Nichols D.P., Morgan S.J., Skalland M. et al. Pharmacologic improvement of CFTR function rapidly decreases sputum pathogen density, but lung infections generally persist. *J. Clin. Invest.* 2023; 133 (10): e167957. DOI: 10.1172/JCI167957.
72. Bower J.K., Volkova N., Ahluwalia N. et al. Real-world safety and effectiveness of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 730–737. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.03.002.
73. Gilchrist F.J., Webb A.K., Bright-Thomas R.J., Jones A.M. Successful treatment of cepacia syndrome with a combination of intravenous cyclosporin, antibiotics and oral corticosteroids. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (5): 458–460. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.04.002.
74. Etherington C., Peckham D.G., Conway S.P., Denton M. Burkholderia cepacia complex infection in adults with cystic fibrosis – is early eradication possible? *J. Cyst. Fibrosis.* 2003; 2 (4): 220–221. DOI: 10.1016/S1569-1993(03)00096-1.
75. Tewkesbury D.H., Pollard L.R., Green H.D. et al. When is Burkholderia cepacia complex truly eradicated in adults with cystic fibrosis? A 20-year follow up study. *J. Cyst. Fibros.* 2024; 23 (1): 87–90. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.09.016.
76. Radhakrishna N., Morton J. Burkholderia pseudomallei in cystic fibrosis and treatment complications. *Respirol. Case Rep.* 2015; 3 (1): 1–2. DOI: 10.1002/rcr2.86.
77. Murray S., Charbeneau J., Marshall B.C., LiPuma J.J. Impact of Burkholderia infection on lung transplantation in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 363–371. DOI: 10.1164/rccm.200712-1834OC.
78. Stephenson A.L., Sykes J., Berthiaume Y. et al. Clinical and demographic factors associated with post-lung transplantation survival in individuals with cystic fibrosis. *J. Heart Lung Transplant.* 2015; 34 (9): 1139–1145. DOI: 10.1016/j.healun.2015.05.003.
79. Aris R.M., Routh J.C., LiPuma J.J. et al. Burkholderia cepacia complex in cystic fibrosis patients after lung transplantation: survival linked to genomovar type. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (11): 2102–2106. DOI: 10.1164/ajrccm.164.11.2107022.
80. Gautier S.V., Golovinsky S.V., Poptsov V.N. et al. [Lung transplantation in cystic fibrosis patient with chronic airways infection of Burkholderia cepacia (the first case in Russian Federation)]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2016; 18 (2): 110–116. DOI: 10.15825/1995-1191-2016-2-110-116 (in Russian).
81. De Soya A., Meachery G., Hester K.L. et al. Lung transplantation for patients with cystic fibrosis and Burkholderia cepacia complex infection: a single-center experience. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (12): 1395–1404. DOI: 10.1016/j.healun.2010.06.007.

Received: December 24, 2024

Accepted for publication: February 19, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Афанасьева Мария Валерьевна — научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 139-54-66; e-mail: usa-mariya@yandex.ru (SPIN-код: 7271-7408; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8260-7126>)

Maria V. Afanaseva, Researcher of Cystic Fibrosis Department, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (926) 139-54-66; e-mail: usa-mariya@yandex.ru (SPIN-code: 7271-7408; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8260-7126>)

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 (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 (SPIN-code: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Амелина Елена Львовна — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 410-67-00; e-mail: eamalina@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.: (495) 410-67-00; e-mail: eamalina@mail.ru (SPIN-code: 6341-4662; Author ID: 7003985681; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Участие авторов

Афанасьева М.В., Красовский С.А., Амелина Е.Л. — концепция и дизайн исследования

Афанасьева М.В. — сбор и обработка материала, написание текста

Афанасьева М.В., Красовский С.А. — редактирование текста, правки окончательного варианта статьи

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

Afanaseva M.V., Krasovskiy S.A., Amelina E.L. — the concept and the design of study

Afanaseva M.V. — collecting and processing of the material, writing the article

Afanaseva M.V., Krasovskiy S.A. — text editing, editing the final version of the article

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

Вторичный амилоидоз при муковисцидозе: наблюдение из практики

А.Л. Черняев^{1,2}, С.А. Красовский¹, О.Н. Бродская³ ✉, И.Н. Бутюгина¹, М.В. Самсонова^{1,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр. 10

² Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»: 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, 3

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»: 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр. 6

Резюме

Увеличение продолжительности жизни пациентов с муковисцидозом (МВ) ассоциировано с возрастанием риска развития системного амилоидоза, однако ценность подробного разбора отдельных клинических наблюдений обусловлена редкостью данной патологии. Целью данной работы являлось обсуждение патоморфологии и подходов к диагностике, лечению и профилактике осложнений вторичного амилоидоза на фоне МВ на примере клинического наблюдения. **Результаты.** Мутация гена трансмембранного регуляторного белка МВ приводит к нарушению функции хлорного канала, который локализуется главным образом в эпителиальных клетках дыхательных путей (ДП), слюнных, потовых желез, поджелудочной железе, кишечнике. В результате формируется недостаточность мукоцилиарного клиренса ДП, что создает благоприятные условия для появления и прогрессирования респираторной инфекции и поддержания хронического воспаления. Риск развития вторичного АА-амилоидоза при МВ ассоциирован с хроническим воспалением и коррелирует с уровнем маркеров острой фазы воспаления (С-реактивным белком, сывороточным амилоидом А). Приводится описание клинического наблюдения за пациентом 23 лет. Проявления МВ (рецидивирующие респираторные инфекции и панкреатическая недостаточность) выявлены при рождении, диагноз установлен в возрасте 2 лет на основании потовой пробы, при генотипировании установлен тип мутации 2184insA/CFTRdele2,3. Особенностью представленного наблюдения является развитие вторичного системного амилоидоза у взрослого больного с МВ с поражением почек, печени, селезенки, толстой кишки, лимфатических узлов. В клинической картине превалировал нефротический синдром, ассоциированный с гиперкоагуляцией вследствие потери с мочой естественных антикоагулянтных факторов (антитромбина и протеина S), а также повышенным синтезом прокоагулянтов (факторов V, VII, и фибриногена). Непосредственной причиной смерти явилась тромбоэмболия легочных артерий из тромбированных вен голени, которая, вероятнее всего, связана с гиперкоагуляцией и эндотелиальной дисфункцией, которые обусловлены нефротическим синдромом и вторичным амилоидозом. **Заключение.** Хроническое системное воспаление при МВ способствует развитию вторичного амилоидоза с поражением почек и развитием нефротического синдрома, который, в свою очередь, провоцирует гиперкоагуляцию и риск тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: муковисцидоз, вторичный амилоидоз, АА-амилоидоз, клиническая картина, патологическая анатомия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для публикации статьи.

Этическая экспертиза. Данная публикация не противоречит этическим нормам, имеет описательный характер и не затрагивает личных интересов пациентов, все данные пациентов обезличены.

© Черняев А.Л. и соавт., 2025

Для цитирования: Черняев А.Л., Красовский С.А., Бродская О.Н., Бутюгина И.Н., Самсонова М.В. Вторичный амилоидоз при муковисцидозе: наблюдение из практики. *Пульмонология*. 2025; 35 (2): 254–261. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-254-261

Secondary amyloidosis in cystic fibrosis: a case from clinical practice

Andrey L. Cherniaev^{1,2}, Stanislav A. Krasovskiy¹, Olga N. Brodskaya³ ✉, Irina N. Butyugina¹, Maria V. Samsonova^{1,4}

¹ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, build. 10, Moscow, 115682, Russia

² Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”: ul. Tsyurupy 3, Moscow, 117418, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

⁴ State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow “Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S.Loginov of the Department of Healthcare of the City of Moscow”: Shosse Entuziastov 86, Moscow, 111123, Russia

Abstract

Increasing life expectancy of patients with cystic fibrosis is associated with an increased risk of systemic amyloidosis. At the same time, the rarity of this pathology determines the value of detailed analysis of individual clinical cases. **The aim** of the work was to discuss the pathogenesis and approaches to diagnosis, treatment, and prevention of complications of secondary amyloidosis in cystic fibrosis illustrated by a clinical case. **Result.** Mutation of the cystic fibrosis transmembrane regulatory protein gene leads to impaired function of the chlorine channel, which is localized mainly in the epithelial cells of the respiratory tract, salivary glands, sweat glands, pancreas, and intestine. As a result, mucociliary clearance of the respiratory tract becomes insufficient, which creates favorable conditions for the emergence and progression of respiratory infection and maintenance of chronic inflammation. The risk of secondary AA-amyloidosis in cystic fibrosis is associated with chronic inflammation and correlates with the level of markers of the acute phase of inflammation (C-reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA)). The article describes a 23-year-old patient. The manifestations of cystic fibrosis (recurrent respiratory infections and pancreatic insufficiency) were detected at birth. The diagnosis was made at the age of 2 years based on a sweat test; genotyping revealed a 2184insA/CFTRdele2,3 mutation. The peculiarity of the presented case is the development of secondary systemic amyloidosis in an adult patient with cystic fibrosis with kidney, liver, spleen, colon, and lymph node involvement. The clinical picture was dominated by nephrotic syndrome, which is associated with hypercoagulability due to loss of natural anticoagulant factors (antithrombin and protein S) with urine, as well as increased synthesis of procoagulants (factors V, VII, and fibrinogen). The immediate cause of death was pulmonary embolism from thrombosed veins of the lower legs, which is most likely associated with hypercoagulability and endothelial dysfunction due to nephrotic syndrome and secondary amyloidosis. **Conclusion.** Chronic systemic inflammation in cystic fibrosis contributes to the development of secondary amyloidosis with renal damage and the development of nephrotic syndrome, which in turn provokes hypercoagulability and the risk of thromboembolic complications.

Key words: cystic fibrosis, secondary amyloidosis, AA-amyloidosis, clinical manifestation, pathologic anatomy.

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

Funding. The publication had no financial support.

Ethical review. This publication does not contradict ethical standards, is descriptive in nature and does not affect the personal interests of patients, all patient data are anonymized.

© Cherniaev A.L. et al., 2025

For citation: Cherniaev A.L., Krasovskiy S.A., Brodskaya O.N., Butyugina I.N., Samsonova M.V. Secondary amyloidosis in cystic fibrosis: a case from clinical practice. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (2): 254–261 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-254-261

Муковисцидоз (МВ) развивается в результате мутации гена, расположенного на длинном плече 7-й хромосомы, и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Мутация гена трансмембранного регуляторного белка МВ (*CFTR*) при МВ приводит к нарушению функции хлорного канала, который локализуется в основном в эпителиальных клетках дыхательных путей (ДП), слюнных, потовых желез, поджелудочной железе, кишечнике [1].

Нарушение функции белка *CFTR* играет ключевую роль в патогенезе развития патологии легких, при этом блокируется транспорт ионов хлора в эпителиальных клетках бронхиального дерева и увеличивается абсорбция ионов натрия, вследствие чего происходит дегидратация бронхиального секрета, который становится более густым и вязким. В свою очередь, это приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса и застою секрета [2], что создает благоприятные условия для появления и прогрессирования респираторной инфекции.

Наиболее частыми возбудителями при МВ являются *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, в последние годы — *Burkholderia cepacia* complex (*Bcc*) и ряд других грамотрицательных микроорганизмов. Персистирующая бактериальная инфекция и воспаление ведут к структурным нарушениям ДП. Формируется «порочный круг», при котором бронхоэктазы и бронхиальная обструкция способствуют хроническому течению бактериальной инфекции, а инфекционный процесс усугубляет тяжесть бронхоэктазии [3].

Амилоидоз — группа редких заболеваний, при которых наблюдается отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида амилоида, что приводит к нарушению структуры и функции пораженных органов. Выделяются первичный (идиопатический), генетический (семейный) и вторичный (приобретен-

ный) амилоидоз. Локализации отложений амилоидных масс могут быть самыми разнообразными [4]. При МВ развивается вторичный АА-амилоидоз (А-амилоид, А-протеин), при котором белок фибрилл амилоида образуется макрофагами из гуморального предшественника сывороточного амилоида А (САА), который вырабатывается в печени при воздействии интерлейкина-1, концентрация последнего увеличивается в ходе хронического воспаления при наличии множественных бронхоэктазов [5, 6]. Риск вторичного АА-амилоидоза при хроническом воспалении ассоциирован с персистирующим повышением маркеров острой фазы воспаления (С-реактивный белок (СРБ), САА).

Вторичный амилоидоз составляет 60–90 % от всех видов амилоидоза, а при хронических нагноительных заболеваниях легких развивается в 30 % случаев [7]. Впервые вторичный амилоидоз при МВ описан в 1967 г. Возраст диагностики амилоидоза при МВ составляет 13–37 лет, медиана дебюта протеинурии — 21 год [8]. Предрасполагающими к развитию амилоидоза факторами являются колонизация *P. aeruginosa* и неадекватное лечение больных в детском возрасте [9]. Группа риска для развития амилоидоза представлена пациентами с МВ в возрасте старше 15 лет. Как правило, амилоидоз почек при МВ диагностируется на стадии возникновения нефротического синдрома [7]. В.В. Тец и соавт. сделали предположение, что в развитии амилоидоза при наличии синегнойной палочки, золотистого стафилококка, стрептококков, клебсиеллы определенную роль может играть бактериальный β-амилоид [10].

При современной морфологической диагностике амилоидоза предусматривается не только обнаружение с помощью окраски конго красным (по Puchtler), флюоресцентной микроскопии с тиюфлавином Т,

С и поляризационной микроскопии, но и обязательное типирование амилоида, поскольку тип амилоида определяет терапевтическую тактику. Для типирования часто применяется проба с перманганатом калия. Однако окрасочные методы не всегда позволяют установить тип амилоида. Наиболее часто для гистологического подтверждения амилоидоза проводится биопсия слизистой оболочки прямой кишки, десны, абдоминальной жировой ткани, почки. Биопсия слизистой и подслизистой слоев прямой кишки позволяет выявить амилоид у 70 % больных, а биопсия почки — практически в 100 % случаев.

Целью работы являлось обсуждение на примере клинического наблюдения патоморфологии и подходов к диагностике, лечению и профилактике осложненного вторичного амилоидоза на фоне МВ. Приводится собственное наблюдение развития вторичного амилоидоза различных органов у пациента с МВ.

Клиническое наблюдение

Пациент С. 23 лет. Проявления МВ (рецидивирующие респираторные инфекции и панкреатическая недостаточность) отмечались с рождения, но диагноз был установлен в возрасте 2 лет на основании потовой пробы. В дальнейшем при проведении генетического исследования выявлены 2 патогенных варианта гена *CFTR* — 2182insA и *CFTR*dels2,3. В настоящее время таргетная терапия для данного генотипа не разработана. В раннем детстве произошло инфицирование ДП *S. aureus*, затем присоединилась *P. aeruginosa*, с 2013 г. — *Vcc*. Пациент наблюдался в региональном центре МВ, регулярно получал стандартную терапию, дополнительное гиперкалорийное питание. С момента инфицирования *Vcc* в подростковом возрасте состояние пациента ухудшилось. С начала 2022 г. наблюдалось непрерывно рецидивирующее течение заболевания, которое выражалось в стойких температурных реакциях и необходимости проведения частых курсов внутривенной антибактериальной терапии (АБТ), после которых отмечалась непродолжительная ремиссия.

В ноябре 2022 г. на высоте обострения впервые появилось кровохарканье в виде прожилок крови в мокроте, в дальнейшем кровохарканье периодически рецидивировало.

В январе 2023 г. пациент был экстренно госпитализирован в связи с тонкокишечной непроходимостью, устраненной во время операции, однако в связи с сопутствующим развитием бронхолегочного обострения отлучить пациента от искусственной вентиляции легких не удалось в течение 17 дней. В результате осложнений послеоперационного периода развилась хроническая гипоксемия. В течение 2023 г. пациент 4 раза был госпитализирован в связи с обострениями МВ и усугублением дыхательной недостаточности (ДН).

В мае 2023 г. впервые зарегистрирована гиперкапния (парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2) — до 63,1 мм рт. ст., pH — 7,425; парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) — 60,0 мм рт. ст., насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (SaO_2) — 88,2 %), в связи с этим инициирована длительная неинвазивная вентиляция легких. Тогда же по данным спирометрии выявлена обструкция крайне тяжелой степени (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) — 0,73 л (15 % ^{долж.}), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 1,32 л (23 % ^{долж.})).

Учитывая прогрессирующее ухудшение состояния, в июле 2023 г. пациент включен в лист ожидания трансплантации легких.

В течение 2023 г. неоднократно проводилось бактериологическое исследование мокроты, в ходе которого высеивались *B. cenocepacia*, *B. vietnamensis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, при этом у пациента выделялось большое количество гнойной мокроты в сочетании с эпизодами лихорадки, явлениями интоксикации. По данным общего и биохимического анализа крови стойко регистрировался умеренный лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня СРБ. На фоне комбинированной АБТ удалось достичь лишь некоторого уменьшения степени гнойности мокроты, интоксикации, тяжести ДН, а также снижения, но не нормализации показателей системного воспаления (СОЭ и СРБ), сохранялся стойкий субфебрилитет.

В мае 2023 г. впервые выявлена протеинурия до 1 г / л, изменений в осадке анализа мочи не отмечено. Функциональная способность почек оставалась сохранной:

- уровень креатинина — 52,8 мкмоль / л;
- мочевины — 2,5 ммоль / л;
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — 140,17 мл / мин / 1,73 м².

К июлю 2023 г. протеинурия достигла 2 г / л, отеков не отмечалось, мочевого осадок по-прежнему был в норме, уровень креатинина составлял 84,7 мкмоль / л, СКФ — 114, 88 мл / мин / 1,73 м².

В ноябре 2023 г. на фоне обострения бронхолегочной инфекции впервые появился отечный синдром в виде мягких симметричных отеков стоп, голеней, бедер, поясницы, передней брюшной стенки. Для поиска причин отечного синдрома проведено обследование (эхокардиография, ультразвуковое исследование брюшной полости и почек, биохимическое исследование), исключены такие причины задержки жидкости, как патология печени и сердечная недостаточность.

Состояние пациента расценено как дебют нефротического синдрома. Суточная потеря белка с мочой составляла 7 г, обнаружены гипопротеинемия (47,8 г / л) и гипоальбуминемия (23,6 г / л), повышение концентрации фибриногена и холестерина. Креатинин и СКФ оставались в пределах нормальных значений (53,5 мкмоль / л и 138,74 мл / мин / 1,73 м² соответственно). В биоптате прямой кишки в собственной пластинке слизистой оболочки обнаружено гомогенное эозинофильное вещество с позитивной окраской конго красным. Сделано предположение о развитии вторичного системного амилоидоза с поражением почек и гипоонкией на фоне непрерывно рецидивирующей респираторной инфекции у пациента с МВ. Больной консультирован нефрологом, рекомендован прием диметилсульфоксида. На фоне терапии фуросемидом и внутривенным альбумином удалось достичь полного разрешения отечного синдрома при сохраняющейся протеинурии.

В начале января 2024 г. произошел рецидив отечного синдрома и развитие анурии, что привело к госпитализации в отделение интенсивной терапии. Впервые зарегистрировано повышение уровня креатинина (155,2 мкмоль / л), мочевины (9,8 ммоль / л), низкий общий белок (47,7 г / л) и альбумин (23,4 г / л) при нормальных концентрациях калия (3,1 ммоль / л) и натрия (124 ммоль / л). По данным компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости отмечены распространенные бронхоэктазы, изменения поджелудочной железы и гепатоспленомегалия. На фоне внутривенного введения фуросемида диурез восстановился. Впоследствии наблюдалась полиурия до 2 л в сутки, креатинин снизился до 117,4 мкмоль / л. Однако

значимого уменьшения выраженности отеочного синдрома достичь не удалось, также наблюдались лихорадка, большое количество гнойной мокроты с прожилками крови, сохранение массивной протеинурии.

В конце января 2024 г. развились диарея и рвота «кофейной гущей». При проведении эзофагогастродуоденоскопии выявлены острые эрозии слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. На фоне введения транексамовой кислоты кровотечение из желудка не рецидивировало, но состояние пациента катастрофически ухудшилось, развилась полиорганная недостаточность с усугублением поражения почек (креатинин достиг 622 мкмоль / л, мочевины — 37 ммоль / л), печени (аспартатаминотрансфераза — 534, аланинаминотрансфераза — 480 МЕ / л), сердца (NT-proBNP — 21 200 пг / мл), гиперлейкоцитозом, анемией, электролитными нарушениями, декомпенсированной ДН. Уровень D-димера повысился до 35 200 нг / мл, но одновременно по данным коагулограммы регистрировались признаки снижения свертываемости крови:

- активированное частичное тромбопластиновое время — 68,4 с (норма — до 38 с);
- международное нормализованное отношение — 2 ед. (норма — до 1,5 ед.);
- протромбиновое время — 23,7 с (норма — до 18 с);
- тромбиновое время — 40 с (норма — до 18 с).

Несмотря на проводимое лечение в условиях реанимационного отделения пациент скончался. Сформулирован заключительный диагноз.

Основное заболевание. E84.0 (MB) (2184nsA/CFTRdele2,3), тяжелое течение, хронический гнойно-обструктивный бронхит, обострение. Диффузные бронхоэктазы. Диффузный пневмосклероз. Инфицирование ДП *Bcc*, *S. aureus* (метициллин-резистентный золотистый стафилококк — *MRSA*), *P. aeruginosa*. Хронический панкреатит. Хроническая панкреатическая недостаточность. Белково-энергетическая недостаточность. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Нарушение толерантности к глюкозе.

Осложнения основного заболевания. Острая ДН на фоне хронической ДН, гипоксемическая и гиперкапническая. Искусственная вентиляция легких 23.01.24. Состоявшееся кровотечение из острых эрозий желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки. Системный амилоидоз. Амилоидоз почек. Хроническая болезнь почек C1A4. Острое повреждение почек (оценка согласно положениям клинических практических рекомендаций «Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек» (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes* — KDIGO) — 3). Хроническая гипохромная анемия. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Интоксикация.

Рост умершего пациента составлял 180 см, масса тела — 56 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 17,3 кг / м²; правильного телосложения, пониженного питания.

Легкие: масса — 1 970 г, тестоватой консистенции, в I сегменте правого легкого — тонкостенные пузыри (буллы) диаметром по 1 см, с поверхности легкие — серо-красные и розовато-темно-красные, на разрезе — красные; в I и II сегментах легких обнаружены перибронхиальные участки плотной белесоватой ткани размерами от 1 × 1 × 0,7 до 2,5 × 2 × 2 см; с поверхности разрезов стекало умеренное количество жидкой крови. Нижнедолевые и сегментарные бронхи — с множественными варикозными бронхоэктазами до 2 см в периметре, достигающие висцеральной плеврой, в просветах — небольшое количество бежевой густой мокроты, слизистая оболочка — в бронхоэктазах, красноватая, тусклая. Субсегментарные бронхи — с утолщенными сероватыми стенками, выступают над поверхностью разрезов.

Поджелудочная железа: масса — 40 г, плотная, в виде белесоватого тяжа, размерами 11 × 2 × 2 см; на разрезе — белесоватая, с округлыми полостями во всех отделах, диаметром 0,5–0,7 см, в части полостей — белесоватые камни, доляточность не определяется, железа окружена большим количеством жировой ткани.

Печень: масса — 2 100 г, плотная, поверхность гладкая, на разрезе — желтовато-коричневая, сального вида.

Почки: масса — 860 г, капсула с почек снимается с некоторым трудом, обнажая гладкую желтовато-коричневую поверхность, на разрезе — сального вида, граница коры и пирамид четкая, пирамиды красного цвета.

Селезенка: масса — 420 г, плотная, поверхность гладкая, на разрезе — кирпично-красного цвета, сального вида, без соскоба пульпы. Лимфатические узлы бифуркации трахеи и переднего средостения — эластичные, диаметр — 3–7 см, с поверхности и на разрезе — фиолетовые.

Слизистая оболочка толстой кишки бледно-сероватая, влажная, складчатость сглажена, в просвете — коричневое полужидкое содержимое. Стенка прямой кишки белесоватая, отечная, слизистая оболочка сглаженная.

Гистологическое исследование. В легких — участки выраженного перибронхиального фиброза разных размеров с диффузной и очаговой лимфоидной инфильтрацией, здесь же встречаются полости небольших размеров, причудливой формы, выстланные однорядным кубическим эпителием, лимфоидная инфильтрация стенок терминальных бронхолов, местами с перибронхиальным отеком и лимфоидной инфильтрацией. Эпителий в бронхоэктазах местами однорядный, местами с плоскоклеточной метаплазией, атрофия мышечной оболочки стенок, ангиоматоз и лимфоидная диффузная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки и стенки, в просветах — клеточный детрит с нейтрофилами. Выраженная лимфоцитарная инфильтрация стенок терминальных бронхолов. Перибронхиальный фиброз, стенки части альвеол утолщены за счет нежного фиброза. В просвете ветви легочной артерии — организующийся тромб, в некоторых окружающих просвет альвеол отмечены скопления эритроцитов с очаговым некрозом межальвеолярных перегородок.

Выраженный фиброз ткани поджелудочной железы (рис. 1), в единичных сохранившихся фрагментах ткани железы — единичные атрофические островки Лангерганса (рис. 2).

В печени обнаружены очаговые бесструктурные массы с положительной окраской конго красным в дольках (рис. 3).



Рис. 1. Фиброзно-кистозный панкреатит (макропрепарат)
Figure 1. Fibrocystic pancreas disease (macro preparation)

В почках — малоцветные клубочки, коллапс части клубочков, отложения амилоида в части капиллярных петель клубочков (рис. 4).

В селезенке — массивные отложения бесструктурных масс с положительной окраской конго красным в фолликулах и стенках артериол (рис. 5).

В бифуркационном лимфатическом узле наблюдалась редукция фолликулов, очаговая пролиферация гистиоцитов, отложения амилоида при окраске конго красным в стенках артериол.

В эпителии сигмовидной и прямой кишки — отложения бесструктурных масс с положительной окраской конго красным (рис. 6).

На основании макро- и микроскопического исследования сформулирован патологоанатомический диагноз.

Основное заболевание. E84.0 MB (2184nsA/CFTRdele2,3), хронический фиброзно-кистозный панкреатит с атрофией ткани железы (масса — 40 г, альфа-амилаза сыворотки крови — 159,1 МЕ / л), атрофический колит, множественные варикозные гнойные бронхоэктазы в нижних долях (бактериологически — *Bcc*, *S. aureus* (MRSA), *P. aeruginosa*), очаго-

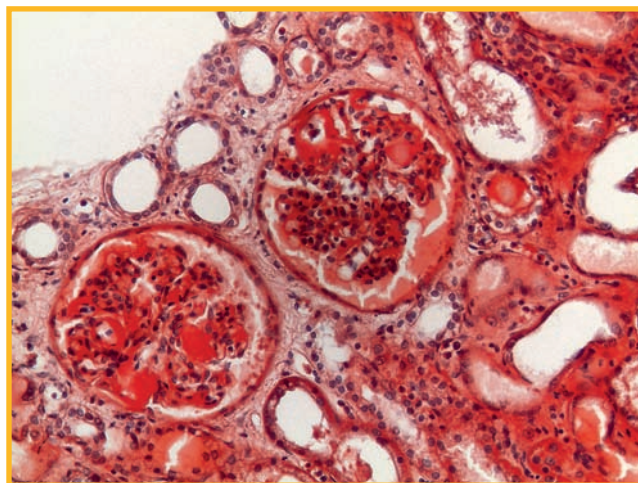


Рис. 4. Амилоид в капиллярах клубочков. Окраска конго красным; × 200

Figure 4. Amyloid in glomerular capillaries. Congo red; × 200

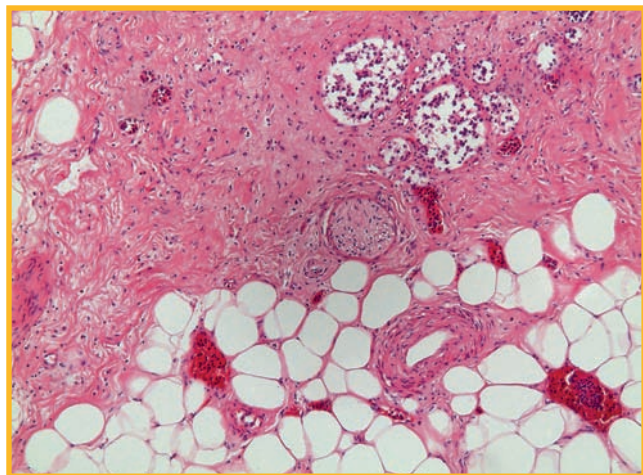


Рис. 2. Фиброз и атрофия поджелудочной железы. Окраска гематоксилином и эозином; × 100

Figure 2. Fibrosis and atrophy of the pancreas. Hematoxylin and eosin staining; × 100

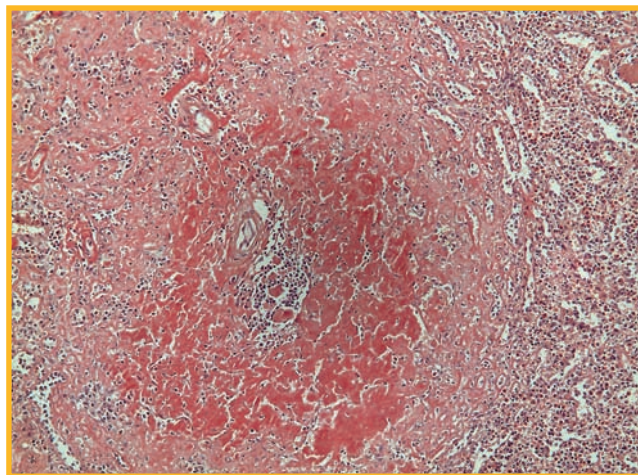


Рис. 5. Отложение амилоида в фолликуле селезенки. Окраска конго красным; × 100

Figure 5. Amyloid deposition in the splenic follicle. Congo red; × 100

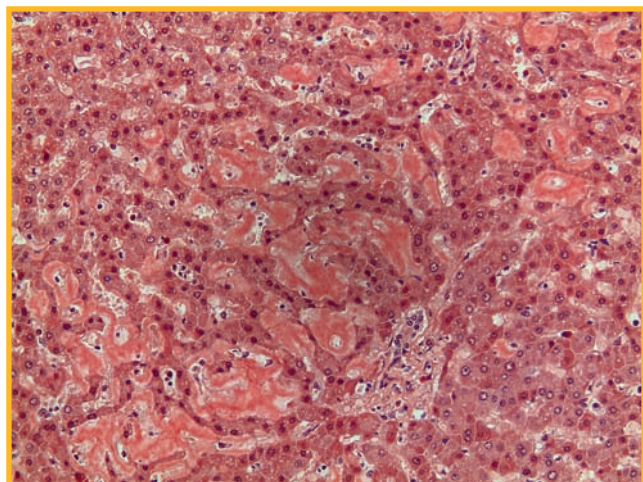


Рис. 3. Отложения амилоида в ткани печени. Окраска конго красным; × 100

Figure 3. Amyloid deposits in liver tissue. Congo red; × 100

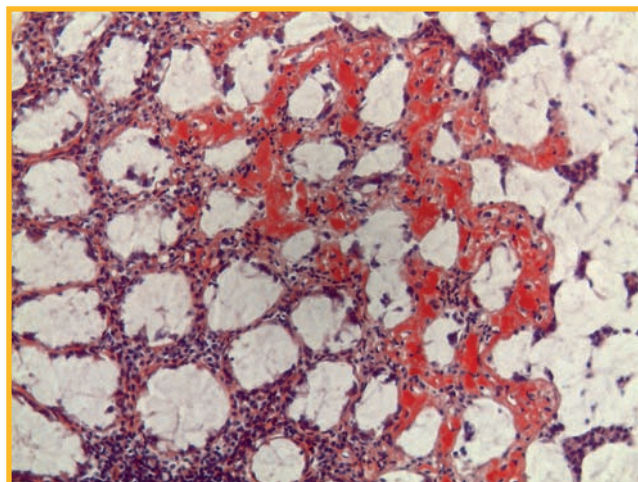


Рис. 6. Амилоид в эпителии прямой кишки. Окраска конго красным; × 100

Figure 6. Amyloid in the rectal epithelium. Congo red; × 100

вый фиброз в первых сегментах легких, буллезная эмфизема в I сегменте правого легкого, спайки правой плевральной полости. Лапаротомия, ревизия, дренирование брюшной полости по поводу острой обтурационной тонкокишечной непроходимости (01.01.23).

Осложнения. Истощение (ИМТ — 17,2 кг / м²). Гипогликемия (глюкоза сыворотки крови — 0,3–4,3 ммоль / л). Гипопротеинемия (общий белок сыворотки крови — 56,8 г / л, альбумин — 33,1 г / л). Анемия (гемоглобин крови — 71 г / л, гематокрит — 22,2 %). Амилоидоз селезенки, печени (показатель аспартатаминотрансферазы — 534,4 МЕ / л), стенки прямой кишки (биопсия № 42469 от 28.11.23), почек. Азотемия (мочевина сыворотки крови — 37 ммоль / л, креатинин — 622 мкмоль / л). Обтурирующие тромбы в глубоких венах правой голени. Тромбозы всех сегментарных ветвей легочных артерий. Геморрагические инфаркты в IX, X сегментах правого легкого. Отек головного мозга с вклинением в большое затылочное отверстие.

Заключение. Первоначальная причина смерти — МВ с хроническим фиброзно-кистозным панкреатитом, гнойными варикозными бронхоэктазами, очаговым фиброзом, буллезной эмфиземой, атрофическим колитом с развитием амилоидоза селезенки, печени, сердца, стенки прямой кишки, почек; непосредственная — тромбозы всех сегментарных ветвей легочных артерий из тромбированных глубоких вен правой голени.

Обсуждение

Вторичный АА-амилоидоз при МВ возникает редко. По данным Российского регистра больных МВ (2011–2022), амилоидоз встречался в 0,1–1,0 % наблюдений, значительно превалируя среди взрослых пациентов. По данным *G. Alicando et al.* (2015), в Италии за период 2003–2011 гг. амилоидоз при МВ выявлен у 6 умерших из 480, что составило лишь 1,3 % [11]. По данным *S. K. Stancovic et al.* (2014), за 30 лет наблюдения при анализе данных 6 000 пациентов амилоидоз обнаружен в 9 случаях [8]. Клинически манифестация амилоидоза ассоциирована с плохим прогнозом. Так, медиана продолжительности жизни после дебюта протеинурии составила всего 8 мес., большинство пациентов погибли в течение 1-го года наблюдения [8]. Основным фактором риска развития вторичного амилоидоза считается неконтролируемая инфекция и воспаление, а маркером — высокие уровни СРБ и СОЭ [12]. В представленном клиническом наблюдении у пациента, несмотря на проводимую АБТ, персистировали признаки системного воспаления в виде длительного субфебрилитета и высоких значений СОЭ и СРБ, что к возрасту 23 лет привело к развитию вторичного системного АА-амилоидоза с поражением почек, печени, селезенки, лимфатических узлов, толстой кишки. Это согласуется с мнением *И. И. Закирова и соавт.*, что с увеличением продолжительности жизни больных МВ будет возрастать частота вторичного амилоидоза [7]. Следует отметить, что генотип пациента включал 2 патогенных варианта I класса, для которых не разработана таргетная терапия, а инфицирование ДП *Vcc* определило агрессивное течение бронхолегочного процесса.

Для диагностики вторичного амилоидоза у пациентов с бронхоэктазами следует своевременно реги-

стрировать протеинурию. Протеинурия может быть массивной — 3–5 г / л, но изредка достигать 9 г / л [13]. По данным *S. Akcay et al.* (2002), при развитии вторичного амилоидоза в 20–30 % наблюдений имеет место гипоальбуминемия и гипер- α_2 -глобулинемия, гиперхолестеринемия достигает ≥ 12 ммоль / л [14]. Выявленный в представленном наблюдении вторичный амилоидоз почек, селезенки, печени, лимфатических узлов, толстой кишки свидетельствует о системном поражении при МВ, что согласуется с данными *R. C. McGlennen et al.*, обнаруживших вторичный амилоидоз селезенки, печени и почек у 33 % из 33 умерших с бронхоэктазами старше 15 лет [15]. Несмотря на системный характер амилоидоза, у представленного пациента клиническими проявлениями сопровождалось лишь поражение почек. В то же время молниеносное развитие полиорганной недостаточности в исходе заболевания, возможно, было спровоцировано не только хроническим инфекционным процессом, ДН и патологией почек, но и системным инфильтрацией внутренних органов амилоидом.

У пациентов, страдающих системным амилоидозом, отмечается повышенный риск тромбозов и кровотечений [16]. Описаны различные механизмы развития тромбозов и эмболий при амилоидозе, но в представленном случае сам нефротический синдром является основной причиной тромбозов легочных артерий. При нефротическом синдроме происходит потеря с мочой естественных антикоагулянтных факторов (антитромбина и протеина S), а также повышенный синтез прокоагулянтов (факторов V, VII, и фибриногена) [16]. Риск тромбозов обратно пропорционален содержанию альбумина в крови и особенно велик при концентрации альбумина < 20 г / л [17]. Обсуждается профилактическое назначение антикоагулянтов при системном амилоидозе, однако рецидивирующее кровохарканье у описываемого пациента являлось противопоказанием к подобному назначению. Системный амилоидоз ассоциирован с повышенным риском кровотечений. Отложение амилоида в тканях ведет к хрупкости и повреждению сосудов. Наиболее часто регистрируются повышенная кровоточивость кожных покровов, органов желудочно-кишечного тракта, мочевыводящей системы [16]. Однако в представленном наблюдении отложений амилоида в желудке не обнаружено. Острые эрозии, по-видимому, являлись осложнением интоксикационного синдрома, ДН, поражения почек, возможно, медикаментозной терапии. Кроме того, при системном амилоидозе регистрируется гипокоагуляция, связанная с нарушением сывороточного звена гемостаза. Так, *J. O'Donnell et al.* обнаружено хотя бы 1 нарушение в коагулограмме у 51 % из 337 пациентов с первичным амилоидозом [18]. Увеличение продолжительности тромбинового времени связывается с дисфибриногенемией, которая в сочетании с гипоальбуминемией ведет к нарушению полимеризации фибрина, что особенно актуально при нефротическом синдроме [18]. Увеличение протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени при системном амилоидозе связывается

с приобретенным дефицитом фактора X. Данный дефицит регистрируется у 5–14 % пациентов с амилоидозом [16]. Вероятный механизм развития этого дефицита — связывание фактора X с амилоидными депозитами в селезенке [19]. Можно предположить, что с учетом выраженных изменений коагулограммы, повышенным уровнем фибриногена, наличием гипоальбуминемии и увеличения селезенки, у представленного пациента реализовались оба этих механизма.

Заключение

Особенностью представленного наблюдения является развитие вторичного системного амилоидоза у взрослого больного с МВ с поражением почек, печени, селезенки, толстой кишки, лимфатических узлов. Непосредственной причиной смерти явилась тромбоэмболия легочных артерий из тромбированных вен голени, которая, вероятнее всего, связана с гиперкоагуляцией и эндотелиальной дисфункцией, обусловленной вторичным амилоидозом и нефротическим синдромом.

Литература

- Sommerhof C.P., Nadel J.A., Basbaum C.B., Caughey G.H. Neutrophil elastase and cathepsin G stimulate secretion from cultures bovine airway glands. *J. Clin. Invest.* 1990; 85: 682–689. DOI: 10.1172/jci114492.
- Smith J.J., Travis S.M., Greenberg E.P., Welsh M.J. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell.* 1996; 85 (2): 229–236. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81099-5.
- Giacchi V., Rotolo N., Amato B. et al. Heart involvement in children and adults with cystic fibrosis: correlation with pulmonary indexes and inflammation markers. *Heart Lung Circ.* 2015; 24 (10): 1002–1010. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.03.006.
- Довидченко Н.В., Леонова Е.И., Галзитская О.В. Механизмы образования амилоидных фибрилл. *Успехи биологической химии.* 2014; 54: 203–230. Доступно на: <https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/Dovidchenko.pdf>
- Шишкин А.Н., Янченко Д.Е. Амилоидоз. *Нефрология.* 1998; 2 (2): 30–42. Доступно на: <https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/1495>
- Muthu V., Sehgal I.S., Dhooria S.B. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis presenting as nephrotic syndrome due to secondary amyloidosis: case report and systematic review of the literature. *Lung India.* 2018, 35 (4): 332–335. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_180_17.
- Закиров И.И., Сафина А.И., Т.П. Макарова Т.П., Даминова М.А. Редкое осложнение муковисцидоза — АА-амилоидоз у мальчика 12 лет. *Педиатрия им. Г.Н.Сперанского.* 2017; (2): 219–227. Доступно на: https://pediatryjournal.ru/files/upload/mags/357/2017_2_4900.pdf
- Stankovic Stojanovic K., Hubert D., Leroy S. et al. Cystic fibrosis and AA amyloidosis: a survey in the French cystic fibrosis network. *Amyloid.* 2014; 21 (4): 231–237. DOI: 10.3109/13506129.2014.943834.
- Simpson T., Elston C., Macedo P., Perrin F. Amyloidosis in cystic fibrosis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2019; 31: 32–34. DOI: 10.1016/j.prrv.2019.04.007.
- Тец В.В., Артеменко Н.К., Вечерковская М.Ф., Тец Г.В. Амилоид в биопленках бактерий при муковисцидозе. *Практическая пульмонология.* 2017; (2): 72–75. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2017_72.pdf
- Alicandro G., Frova L., Di Fraia G., Colombo C. Cystic fibrosis mortality trend in Italy from 1970 to 2011. *J. Cyst. Fibros.* 2015; 14 (2): 267–274. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.07.010.

- Georgin-Lavialle S., Savey L., Buob D. et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of AA amyloidosis. *Rev. Med. Interne.* 2023; 44 (2): 62–71. DOI: 10.1016/j.revmed.2022.12.004.
- Серов В.В., Шамов И.А. Амилоидоз. М.: Медицина; 1977: 15–60.
- Akçay S., Akman B., Özdemir H. et al. Bronchiectasis-related amyloidosis as a cause of chronic renal failure. *Ren. Fail.* 2002; 24 (6): 815–823. DOI: 10.1081/JDI-120015683.
- McGlennen R.C., Burke B.A., Dehner L.P. Systemic amyloidosis complicating cystic fibrosis. A retrospective pathologic study. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1986; 110 (10): 879–884. Available at: <https://europepmc.org/article/med/2429633>
- Nicol M., Siguret V., Vergaro G. et al. Thromboembolism and bleeding in systemic amyloidosis: a review. *ESC Heart Fail.* 2022; 9 (1): 11–20. DOI: 10.1002/ehf2.13701.
- Lee T., Biddle A.K., Lionaki S. et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2014; 85 (6): 1412–1420. DOI: 10.1038/ki.2013.476.
- O'Donnell J., Mumford A.D., Manning R.A., Laffan M.A. Marked elevation of thrombin generation in patients with elevated FVIII:C and venous thromboembolism. *Br. J. Haematol.* 2001; 115 (3): 687–691. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03146.x.
- Rosenstein E.D. Topical agents in the treatment of rheumatic disorders. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1999; 25 (4): 899–918, viii. DOI: 10.1016/s0889-857x(05)70109-5.

Поступила: 28.12.24
Принята к печати: 15.02.25

References

- Sommerhof C.P., Nadel J.A., Basbaum C.B., Caughey G.H. Neutrophil elastase and cathepsin G stimulate secretion from cultures bovine airway glands. *J. Clin. Invest.* 1990; 85: 682–689. DOI: 10.1172/jci114492.
- Smith J.J., Travis S.M., Greenberg E.P., Welsh M.J. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell.* 1996; 85 (2): 229–236. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81099-5.
- Giacchi V., Rotolo N., Amato B. et al. Heart involvement in children and adults with cystic fibrosis: correlation with pulmonary indexes and inflammation markers. *Heart Lung Circ.* 2015; 24 (10): 1002–1010. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.03.006.
- Dovidchenko N.V., Leonova E.I., Galzitskaya O.V. [Mechanisms of amyloid fibril formation]. *Uspekhi biologicheskoy himii.* 2014; 54: 203–230. Available at: <https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/Dovidchenko.pdf> (in Russian).
- Shishkin A.N., Yanchenko D.E. [Amyloidosis]. *Nefrologiya.* 1998; 2 (2): 30–42. Available at: <https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/1495> (in Russian).
- Muthu V., Sehgal I.S., Dhooria S.B. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis presenting as nephrotic syndrome due to secondary amyloidosis: case report and systematic review of the literature. *Lung India.* 2018, 35 (4): 332–335. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_180_17.
- Zakirov I.I., Safina A.I., T.P. Makarova T.P., Daminova M.A. [A rare cystic fibrosis complication — AA-amyloidosis in a 12 years old boy]. *Pediatrya im. G.N.Speranskogo.* 2017; (2): 219–227. Available at: https://pediatryjournal.ru/files/upload/mags/357/2017_2_4900.pdf (in Russian).
- Stankovic Stojanovic K., Hubert D., Leroy S. et al. Cystic fibrosis and AA amyloidosis: a survey in the French cystic fibrosis network. *Amyloid.* 2014; 21 (4): 231–237. DOI: 10.3109/13506129.2014.943834.
- Simpson T., Elston C., Macedo P., Perrin F. Amyloidosis in cystic fibrosis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2019; 31: 32–34. DOI: 10.1016/j.prrv.2019.04.007.
- Tec V.V., Artemenko N.K., Veчерkovskaya M.F., Tuc G.V. [Amyloid in bacterial biofilms in patients with cystic fibrosis]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2017; (2): 72–75. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2017_72.pdf (in Russian).

11. Alicandro G., Frova L., Di Fraia G., Colombo C. Cystic fibrosis mortality trend in Italy from 1970 to 2011. *J. Cyst. Fibros.* 2015; 14 (2): 267–274. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.07.010.
12. Georgin-Lavialle S., Savey L., Buob D. et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of AA amyloidosis. *Rev. Med. Interne.* 2023; 44 (2): 62–71. DOI: 10.1016/j.revmed.2022.12.004.
13. Serov V.V., Shamov I.A. [Amyloidosis]. Moscow: Meditsina; 1977: 15–60 (in Russian).
14. Akçay S., Akman B., Özdemir H. et al. Bronchiectasis-related amyloidosis as a cause of chronic renal failure. *Ren. Fail.* 2002; 24 (6): 815–823. DOI: 10.1081/JDI-120015683.
15. McGlennen R.C., Burke B.A., Dehner L.P. Systemic amyloidosis complicating cystic fibrosis. A retrospective pathologic study. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1986; 110 (10): 879–884. Available at: <https://europepmc.org/article/med/2429633>
16. Nicol M., Siguret V., Vergaro G. et al. Thromboembolism and bleeding in systemic amyloidosis: a review. *ESC Heart Fail.* 2022; 9 (1): 11–20. DOI: 10.1002/ehf2.13701.
17. Lee T., Biddle A.K., Lionaki S. et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2014; 85 (6): 1412–1420. DOI: 10.1038/ki.2013.476.
18. O'Donnell J., Mumford A.D., Manning R.A., Laffan M.A. Marked elevation of thrombin generation in patients with elevated FVIII:C and venous thromboembolism. *Br. J. Haematol.* 2001; 115 (3): 687–691. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03146.x.
19. Rosenstein E.D. Topical agents in the treatment of rheumatic disorders. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1999; 25 (4): 899–918, viii. DOI: 10.1016/s0889-857x(05)70109-5.

Received: December 28, 2024

Accepted for publication: February 15, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Черняев Андрей Львович — д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П.Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»; тел.: (495) 651-95-60; e-mail: cheral12@gmail.com (SPIN-код: 4433-4567; Author ID: 473390; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>)

Andrey L. Cherniaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Fundamental Pulmonology, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery"; tel.: (495) 651-95-60; e-mail: cheral12@gmail.com (SPIN-code: 4433-4567; Author ID: 473390; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>)

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник, исполняющий обязанности заведующего лабораторией мукосцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: 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; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-code: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Бродская Ольга Наумовна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет

имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 276-28-53; e-mail: brodskaya@inbox.ru (SPIN-код: 8394-5765; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-7866>)

Olga N. Brodskaya, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 276-28-53; e-mail: brodskaya@inbox.ru (SPIN-code: 8394-5765; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-7866>)

Бутюгина Ирина Николаевна — врач пульмонологического отделения № 1 Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 651-95-60; e-mail: maxibut2@mail.ru

Irina N. Butyugina, Physician of Pulmonology Department No.1, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 651-95-60; e-mail: maxibut2@mail.ru

Самсонова Мария Викторовна — д. м. н., заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», старший научный сотрудник лаборатории инновационной патоморфологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логинава Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 651-95-60; e-mail: samary@mail.ru (SPIN-код: 9525-9085; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Mariya V. Samsonova, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Pathological Anatomy and Immunology, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Senior Researcher, Laboratory of Innovative Pathomorphology, State Budgetary Institution Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov, Moscow City Department of Healthcare; tel.: (495) 651-95-60; e-mail: samary@mail.ru (SPIN-code: 9525-9085; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Участие авторов

Черняев А.Л. — концепция и дизайн работы, сбор и обработка материала, написание текста

Красовский С.А. — сбор и обработка материала, редактирование текста

Бродская О.Н. — концепция и дизайн работы, сбор и обработка материала, написание текста

Самсонова М.В. — сбор и обработка материала, подготовка иллюстраций, редактирование текста

Бутюгина И.Н. — сбор и обработка материала

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

Cherniaev A.L. — concept and design of the work, collection and processing of the materials, writing the text

Krasovskiy S.A. — collection and processing of the materials, text editing

Brodskaya O.N. — concept and design of the work, collection and processing of the materials, writing the text

Samsonova M.V. — collection and processing of the materials, preparation of the illustrations, editing the text

Butyugina I.N. — collection and processing of the materials

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

Развитие токсического лекарственного гепатита у пациента с муковисцидозом – медленного метаболизатора лекарственных препаратов

И.Р.Фатхуллина^{1,2} ✉, Е.И.Кондратьева^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, 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

Проблема повышенного риска развития нежелательных реакций у пациентов с генетически обусловленными особенностями метаболизма лекарственных средств продолжает активно изучаться. **Целью** работы явилась демонстрация важности учета фармакогенетических особенностей и взаимодействия лекарственных препаратов (ЛП) при лечении муковисцидоза (МВ). **Результаты.** В статье приводится клиническое наблюдение токсического гепатита у 11-летнего ребенка с МВ (генотип F508del/F508del в гене *CFTR*) и синдромом Жильбера (генотип 7ТА/7ТА в гене *UGT1A1*), получавшего таргетную терапию ЛП элексафтор / тезафтор / ивафтор + ивафтор, спровоцированного взаимодействием с другими ЛП – умеренными ингибиторами CYP3A (флуконазол и пирантел), назначенными самостоятельно без консультации врача. **Заключение.** При назначении на фоне CFTR-модуляторов других ЛП необходимо учитывать взаимодействие препаратов согласно инструкции, желательны определять наличие синдрома Жильбера с учетом пожизненного применения таргетной терапии.

Ключевые слова: муковисцидоз, модуляторы CFTR, таргетная терапия, токсический гепатит, синдром Жильбера, фармакогенетика.

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» (№ госрегистрации: 123052200007-4). **Этическая экспертиза.** Исследование и форма информированного согласия одобрены Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 1 от 18.03.24 (председатель – профессор Л.Ф.Курило).

© Фатхуллина И.Р., Кондратьева Е.И., 2025

Для цитирования: Фатхуллина И.Р., Кондратьева Е.И. Развитие токсического лекарственного гепатита у пациента с муковисцидозом – медленного метаболизатора лекарственных препаратов. *Пульмонология*. 2025; 35 (2): 262–268. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-262-268

The development of toxic drug-induced hepatitis in a slow metabolizer with cystic fibrosis

Irina R. Fatkhullina^{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

The increased risk of adverse drug reactions in patients with genetically determined features of drug metabolism is actively studied. **The aim** was to demonstrate the importance of taking into account pharmacogenetic features and drug interactions for the treatment of cystic fibrosis. **Results.** The article describes a case of toxic hepatitis in an 11-year-old child with cystic fibrosis (genotype F508del/F508del in the *CFTR* gene) and Gilbert's syndrome (genotype 7TA/7TA in the *UGT1A1* gene), who received targeted therapy with the drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor. The adverse reaction was provoked by interactions with other drugs, moderate CYP3A inhibitors (fluconazole and pyrantel) that were self-prescribed without consulting the doctor. **Conclusion.** When prescribing other drugs against the CFTR modulator treatment, it is necessary to take into account the interactions between the drugs according to the drug labels and it is advisable to determine the presence of Gilbert's syndrome because of the lifelong use of targeted therapy.

Key words: cystic fibrosis; CFTR modulators; targeted therapy; toxic hepatitis; Gilbert's syndrome; pharmacogenetics.

Conflict of interest. Both authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was carried out as part of the research “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 and the informed consent form were approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No.1 dated March 18, 2024 (chairman – professor L.F.Kurilo).

© Fatkhullina I.R., Kondratyeva E.I., 2025

Муковисцидоз (МВ) — генетическое заболевание, вызванное мутациями в гене трансмембранного регулятора проводимости (*CFTR*), которые приводят к нарушению функции белка *CFTR*. На сегодняшний день наиболее эффективной таргетной терапией является трехкомпонентный препарат элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор, действие которого направлено на все механизмы, вызванные дефектом гена *CFTR* [1]. Эффективность и безопасность таргетной терапии доказана во многих исследованиях [2, 3]. Одной из частых нежелательных реакций (НР), согласно инструкции к препарату, является повышение уровня трансаминаз в биохимическом анализе крови [3, 4]. У пациентов с генетически обусловленными особенностями метаболизма лекарственных средств отмечается повышенный риск развития НР.

Приводится клиническое наблюдение развития токсического гепатита у пациента с МВ — медленного метаболизатора лекарственных препаратов (ЛП) — при взаимодействии *CFTR*-модулятора элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор с умеренными ингибиторами СYP3A. Описана история болезни пациента 11 лет со смешанной формой МВ (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) — E84.8) среднетяжелого течения, генотип F508del/F508del. Ребенок наблюдается в отделении МВ с момента установления диагноза по результатам неонатального скрининга. Старт таргетной терапии — с марта 2023 г. в дозировке элексакафтор 100 мг / тезакафтор 50 мг / ивакафтор 75 мг 2 таблетки утром и ивакафтор 150 мг 1 таблетка вечером перорально (согласно инструкции, для пациентов старше 6 лет, масса тела которых составляет > 30 кг).

Оценка эффективности и безопасности препарата проводилась в соответствии с методическим рекомендациям по таргетной терапии [5] и включала следующие мероприятия:

- осмотр пациента;
- сбор жалоб и анамнеза;
- фиксация НР;
- измерение антропометрических данных (рост, масса тела, индекс массы тела);
- спирометрия (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁));
- биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), билирубин общий);
- потовый тест;
- консультация офтальмолога (визометрия, офтальмоскопия, биомикроскопия глаза) с целью исключения катаракты.

Для определения активности метаболизма ЛП проведено исследование полиморфизмов генов, влияющих на эффективность детоксикации ксенобиотиков I и II фаз.

Клиническое наблюдение

Пациент X. 11 лет. Диагноз — МВ, смешанная форма (E84.8), среднетяжелое течение, генотип F508del/F508del. Хронический обструктивный гнойный бронхит вне обострения. Дыхательная недостаточность 0-й степени. Хронический полипозный риносинусит вне обострения (полипотомия — в 2017 г.). Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени.

Микробиологический диагноз. Хроническая стафилококковая инфекция. Однократный высеv *Pseudomonas aeruginosa* (2017, 16.11.22), *Haemophilus influenzae* (16.08.23). Осложнения: белково-энергетическая недостаточность 1-й степени. Недостаточность витамина D.

Основание для установления диагноза МВ:

- положительный результат неонатального скрининга на МВ — иммунореактивный трипсин — 210,3 нг / мл (при норме до 65 нг / мл), ретест на иммунореактивный трипсин — 350,8 нг / мл (при норме до 40 нг / мл);
- положительный результат потовой пробы (проводимость) — 95 и 112 ммоль / л (норма — до 80 ммоль / л);
- характерная клиническая картина (недостаточная прибавка массы тела, стеаторея, кашель);
- по данным молекулярно-генетического обследования — патогенный вариант F508del в гене *CFTR* в гомозиготном состоянии.

В марте 2023 г. инициирована таргетная терапия препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор в дозировке согласно инструкции — 2 таблетки элексакафтор 100 мг / тезакафтор 50 мг / ивакафтор 75 мг утром и 1 таблетка ивакафтор 150 мг вечером перорально. В течение 1-й недели приема отмечалось усиление кашля с выделением большого количества гнойной мокроты и боли в области околоносовых пазух — данные проявления купировались самостоятельно в течение 1-й недели. Также со слов пациента зарегистрировано улучшение общего самочувствия и носового дыхания. В дальнейшем переносимость препарата удовлетворительная, НР не отмечено.

После 3 месяцев непрерывного приема ЛП ребенком и его родителями отмечено полное отсутствие кашля и мокроты, улучшение переносимости физических нагрузок. После 6 мес. таргетной терапии в связи с отсутствием высеv *P. aeruginosa* отменена ингаляционная антибактериальная терапия. Также родителями самостоятельно снижен объем базисной муколитической терапии до 1 ингаляции в день муколитического препарата в виде маннитол (до таргетной терапии применялась ингаляция дорназы-альфа 1 раз в сутки и маннитол двукратно). За все время приема таргетной терапии обострений бронхолегочного процесса не зафиксировано.

За 8 месяцев терапии зарегистрировано улучшение нутритивного статуса (прибавка массы тела на 2,8 кг, роста — на 4 см), улучшение функции внешнего дыхания (увеличение ФЖЕЛ — на 13 %_{долж.}, ОФВ₁ — на 25 %_{долж.}), отсутствие высеv грамотрицательной флоры из дыхательного тракта и снижение показателя потовой пробы до нормальных (37 ммоль / л) и пограничных значений (53 ммоль / л) (табл. 1). НР со стороны органа зрения, повышения уровня трансаминаз не выявлено. Однако отмечалось незначительное повышение общего билирубина.

Через 8 месяцев таргетной терапии по результатам планового осмотра получены следующие результаты биохимического анализа:

- 20-кратное повышение уровня функциональных печеночных проб;
- повышение общего билирубина в 2 раза, прямого — в 3 раза (см. табл. 1).

Самочувствие ребенка оставалось удовлетворительным, отсутствовали активные жалобы, ввиду чего законные представители ребенка отказались от госпитализации. Критериями отмены препарата являются:

- повышение активности АЛТ
или
- АСТ > 5 верхних границ нормы (ВГН)
или
- повышение активности АЛТ
или
- АСТ > 3 ВГН в сочетании с уровнем общего билирубина > 2 ВГН [4].

В связи с этим рекомендовано временно отменить таргетный препарат и провести контрольные анализы, а также обследование на вирусные гепатиты и инструментальные исследования. При сборе анамнеза родители не упомянули о приеме новых ЛП, биологически активных добавок, спиртосодержащих продуктов. При повторной сдаче анализа крови выявлена отрицательная динамика со стороны всех показателей (табл. 2):

- АЛТ — 1 006 ед. / л;
- АСТ — 856 ед. / л;
- билирубин общий — 45,9 мкмоль / л;
- билирубин прямой — 32,2 мкмоль / л;
- γ -глутамилтранспептидаза (γ -ГТ) — 177 ед. / л;
- щелочная фосфатаза — 367 ед. / л.

При поступлении в стационар ребенок предъявлял жалобы на слабость, боль в ногах, головную боль, тяжесть в животе; в биохимических анализах крови выявлено на-

растание трансаминаз, однократное появление светлого разжиженного стула и темной мочи.

Эпидемиологический анамнез. Контакт с инфекционными больными или носителями отрицает. Сведения о контактах с животными, грызунами, птицами, сырьем животного происхождения: живет в частном доме, есть домашние животные — коты, собаки (некоторые живут во дворе), хомяк. Со слов, все животные регулярно наблюдаются у ветеринара. Купание в открытых водоемах, укусы насекомых, животных — отрицает. Употребление воды из открытых источников, некипяченой воды, прием пищи в местах общественного питания — отрицает. Профилактические прививки проведены в соответствии с календарем прививок, принятым в Российской Федерации.

Проведен комплекс исследований — исключена инфекционная этиология гепатита (отрицательные результаты серологических маркеров вирусных гепатитов — HCV, HBV, HAV, HDV, HEV, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр антител класса IgG и IgA к *Toxoplasma gondii*, *Yersinia enterocolitica*, *Brucella*), исключено аутоиммунное поражение печени (отрицательные маркеры аутоиммунных гепатитов).

По данным компьютерной томографии печени — патологии сосудистой системы не выявлено; проведена фиброэластометрия печени — F2 по шкале *Metavir* (умеренные проявления фиброза), степень S.0 — норма (отсутствие стеатоза). Двукратно в динамике при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены эхографические признаки спленомегалии, диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы, портальной лимфоаденопатии, умеренного илеостазы.

По результатам обследования установлен следующий диагноз: токсическое поражение печени, протекающее по типу острого гепатита (K71.2 по классификации МКБ-10).

На фоне отмены таргетной терапии, проводимой инфузионной терапии (натрия хлорид + декстроза внутривенно (в/в) 14 дней), N-ацетилцистеин + натрия хлорид внутривенно

Таблица 1
Динамика основных показателей эффективности и безопасности в течение 8 мес. применения таргетной терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор

Table 1
The main indicators of efficacy and safety during 8 months of targeted therapy with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor

Показатель	Старт	14 дней	3 мес.	6 мес.	8 мес.
Масса тела, кг	30,2	30,2	31	32	33
Рост, см	143	143	143	144	147
ИМТ, кг / м ²	14,8	14,8	15,2	15,4	15,3
Потовая проба, проводимость, ммоль / л	104	37	*	*	53
ФЖЕЛ, л / % _{доп.}	1,97 / 84	2,25 / 96	2,37 / 101	2,41 / 101	2,46 / 97
ОФВ ₁ , л / % _{доп.}	1,71 / 85	2,08 / 104	2,23 / 111	2,26 / 110	2,37 / 110
АЛТ, ед. / л	16	17,7	41,0	31,4	854,2
АСТ, ед. / л	19,4	19,3	34,1	37,8	719,9
Билирубин общий (норма — до 21 мкмоль / л), прямой (до 5,1 мкмоль / л)	8,0	26,1	26,2	28,3	Общий — 40,4 Прямой — 15,4
Осмотр офтальмолога (наличие катаракты)	Катаракты нет	—	—	—	Катаракты нет
Микробиологическое исследование мокроты	<i>Candida albicans</i>	—	Роста значимой флоры нет	<i>H. influenzae</i>	<i>H. parainfluenzae</i>

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; * — потовая проба не проводилась ввиду отсутствия реактивов.

Note: *, sweat test was not performed due to lack of reagents.

Таблица 2
Динамика показателей биохимического анализа крови
Table 2
Changes in the biochemical blood test parameters

Время проведения анализа	Трансаминазы, ед. / л		Билирубин, мкмоль / л			ЩФ, ед. / л	γ-ГТ, ед. / л
	АЛТ	АСТ	общий	связанный	свободный		
Ноябрь 2023 г. (8 мес. терапии)	854,2	719,9	40,4	15,4	25,03	–	–
Ноябрь 2023 г. (контрольный анализ амбулаторно)	1 067	850	50,3	21,8	28,5	367	–
Декабрь 2023 г. (при поступлении в стационар)	1 189	1 212	38,5	6,75	31,75	292	132
Декабрь 2023 г. (через 1 нед. лечения)	1 208	1 068	30,2	11,3	18,8	303	133
Декабрь 2023 г. (при выписке из стационара)	289	124	19,1	5,8	13,2	221	66
Январь 2024 г. (1 мес. после выписки)	47	45	13	4,8	8,2	–	–
Февраль 2024 г. (спустя 1 нед. приема ½ дозы)	49	45	18,1	6,0	12,1	–	–
Март 2024 г. (спустя 1 нед. приема 2 утренних таблеток ежедневно, вечерняя таблетка – через день)	38	36	16,8	5,9	10,9	–	–
Март 2024 г. (спустя 1 нед. приема полной дозировки)	49	45	17,5	4,3	13,2	–	–
Май 2024 г.	36	38	22,5	7,5	15,0	–	–
Август 2024 г.	25	27	18	5,6	12,4	–	–

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; γ-ГТ – гамма-глутамилтранспептидаза.

10 дней, гепатопротективной терапии (урсодезоксихолевая кислота перорально 14 дней, фосфолипиды в/в 7 дней), лактулоза перорально 10 дней, эзомепразол в/в 10 дней, алгел-драт + магния гидроксид перорально 10 дней) отмечалась положительная динамика в виде нормализации состояния и улучшения общего самочувствия. Уровень ферментов печени значительно снизился (АСТ – в 4,1 раза, АСТ – в 9,7 раза), в 2 раза снизился уровень общего билирубина, γ-ГТ, а прямой билирубин нормализовался (см. табл. 2).

После выписки из стационара пациенту рекомендовано продолжить пероральный прием урсодезоксихолевой кислоты длительно, начать курс адеметионина перорально (1 мес.) с последующей консультацией в отделении МВ для решения вопроса о возобновлении таргетной терапии.

Спустя 1 месяц после выписки из стационара трансаминазы нормализовались (см. табл. 2). Принято решение начать прием таргетной терапии с 1/2 дозы, согласно инструкции к препарату, постепенно доводя до полной дозировки под контролем состояния пациента и биохимического анализа крови.

Проведено молекулярно-генетическое исследование на поиск носительства генотипов медленных метаболизаторов генов I–II фазы метаболизма ксенобиотиков. Выявлены генотипы A/A варианта с.472G>A гена *COMT*, T/T варианта с.-330C>T гена *CAT* и Pro/Leu варианта с.599C>T гена *GPX1*, которые связаны со снижением скорости детоксикации. Выявлен генотип Del/Del варианта (нулевой генотип) гена *GSTM1*, связанный с уменьшением скорости утилизации ксенобиотиков. Выявленные генотипы *4/*5D варианта с.341T>C гена *NAT2* и *4/*6B варианта с.590G>A гена *NAT2* также связаны с пониженной скоростью детоксикации, фенотипом промежуточного ацетилятора (*intermediate acetylator*). Также отмечено снижение активности фермента уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (UGT) гена *UGT1A1*, что подтвердило наличие синдрома Жильбера с генотипом 7TA/7TA. Выявленный генотип соответствует сниженной активности фермента, что определяет снижение процессов глюкуронидации – одного из процессов, происходящих во II фазе детоксикации ЛП в печени.

После выписки из стационара при дополнительном расспросе обнаружен факт применения ребенком антигельминтного препарата (международное непатентованное наименование – пирантел (применялся параллельно с домашними животными с целью профилактики гельминтоза) и противогрибкового препарата – международное непатентованное наименование – флуконазол (для профилактики кандидоза слизистых оболочек)), что, вероятнее всего, и вызвало развитие токсического гепатита, исходя из фармакокинетических механизмов взаимодействия препаратов [4]. Назначение данных препаратов не согласовывалось с лечащим врачом и применялось самостоятельно.

Обсуждение

Диагноз и терапевтическая тактика токсического лекарственного поражения печени (ЛПП) определяется согласно принятым подходам [6]. Вероятность развития ЛПП рассматривается всегда с учетом взаимодействия нескольких факторов: гепатотоксического потенциала ЛС, генетической предрасположенности индивидуума, преморбидного фона и факторов внешней среды [7].

При назначении таргетной терапии пациентам с МВ требуется тщательный мониторинг клинико-лабораторных показателей в соответствии с Клиническими рекомендациями «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2021) [8] и Методическими рекомендациями «Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза)» (2023) [5]. Трансаминазы, билирубин определяются на старте таргетной терапии, через 2 нед., далее – каждые 3 мес., а по показаниям – чаще, что позволяет своевременно выявлять возможные НР и корректировать лечение.

По данным приведенного клинического наблюдения продемонстрирована важность учета фармакогенетических особенностей и взаимодействий ЛП

при назначении таргетной терапии для лечения МВ. У пациента выявлен патогенный вариант F508del в гомозиготном состоянии в гене *CFTR*, что определяет тяжелое течение заболевания и необходимость назначения трехкомпонентного препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор. В то же время наличие синдрома Жильбера и выявленные генотипы полиморфных вариантов генов *COMT*, *CAT*, *GPX1*, *GSTM1* и *NAT2* указывают на замедленный метаболизм ксенобиотиков, что значительно повышает риск развития токсических НР.

Ключевым фактором, приведшим к развитию токсического гепатита, вероятно, учитывая, что активный компонент элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор метаболизируется через систему цитохрома P450, явилось ингибирование CYP3A, что может привести к значительному увеличению концентрации препарата в крови. Это, в свою очередь, увеличивает нагрузку на печень и приводит к повреждению гепатоцитов, особенно у пациентов с замедленной детоксикацией. Согласно инструкции к препарату, при совместном применении препарата с флуконазолом площадь под фармакокинетической кривой (*area under the curve* – AUC) ивакафтора увеличилась в 2,9 раза. Продemonстрировано, что совместное применение с умеренными ингибиторами CYP3A может увеличить AUC тезакафтора и элексакафтора примерно в 1,9–2,3 и 2,1 раза соответственно [4]. При совместном применении с умеренными ингибиторами CYP3A доза препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор должна быть уменьшена, однако этого не было проведено при использовании самолечения.

Повышение трансаминаз в разы свидетельствует о гепатоцеллюлярном поражении печени у ребенка. Данную форму ЛПП отличает более тяжелая степень поражения печени по сравнению с холестатической и смешанной формами. Сочетание гепатоцеллюлярного типа ЛПП с гипербилирубинемией обуславливает тяжелое повреждение печени, высокую смертность (0,7–1,3 случая на 100 тыс. пациентов). Типично острое течение [9].

Положительная динамика, достигнутая после отмены препарата и проведения дезинтоксикационной и гепатопротективной терапии, подтверждает токсическую природу гепатита. Не существует универсальных препаратов-антидотов, которые могли бы эффективно использоваться в лечении любых форм ЛПП [6]. Часто используется N-ацетилцистеин. Его эффективность при применении на ранних стадиях печеночной недостаточности доказана по данным рандомизированных клинических исследований, однако по результатам других исследований установлены только некоторые преимущества [10–12].

Пациент также получал адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAME), который играет важную роль в биохимических процессах: трансметилирования (обеспечивает биосинтез фосфолипидов), транссульфатирования (обеспечивает синтез глутатиона и таурина, конъюгацию желчных кислот, детоксикацию желчных кислот и ксенобиотиков), аминопропилирование (синтез полиаминов: путресцин, спермидин,

спермин, играющих важную роль в формировании структуры рибосом и процессах регенерации) [13, 14].

Возобновление таргетной терапии в сниженной дозировке с постепенной титрацией до полной дозы под контролем биохимических показателей является оптимальной тактикой в подобных ситуациях.

По данным представленного клинического наблюдения продемонстрирована важность следующих факторов:

- проведение фармакогенетического анализа до назначения терапии, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями;
- разъяснительная работа с пациентами и их семьями, направленная на предотвращение самостоятельного назначения любых ЛП;
- регулярный мониторинг биохимических показателей для своевременного выявления НР и предотвращения их прогрессирования.

Показаны положительные эффекты таргетной терапии МВ препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор в течение 8 мес. у пациента 11 лет и важность продолжения динамического наблюдения, оценки взаимодействия с другими ЛП и консультации с лечащим врачом и клиническим фармакологом при необходимости.

Стоит отметить, что в руководствах Всемирной организации здравоохранения отсутствуют рекомендации о профилактическом приеме антигельминтных препаратов у людей. Профилактические меры у домашних животных должны проводиться после консультации с ветеринарным врачом. В случае подозрения на гельминтозы у человека следует провести лабораторное подтверждение диагноза и проконсультироваться с лечащим врачом для назначения терапии.

Заключение

Случай развития токсического гепатита у пациента с МВ, получающего таргетную терапию препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор, подчеркивает необходимость строгого соблюдения инструкции по применению препарата, особенно у пациентов с генетически обусловленными особенностями метаболизма.

Литература

1. Southern K.W., Patel S., Sinha I.P., Nevitt S.J. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 8 (8): CD010966. DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub2.
2. 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.
3. Zemanick E.T., Taylor-Cousar J.L., Davies J. et al. A phase 3 open-label study of Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis and at least one F508del allele. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (12): 1522–1532. DOI: 10.1164/rccm.202102-0509OC.
4. Видаль. Трикафта (Trikafta): инструкция по применению. Доступно на: <https://www.vidal.ru/drugs/trikafta> [Дата обращения: 10.01.25].

5. Союз педиатров России. Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза). Методические рекомендации. 2023. Доступно на: https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/Targetnaya_terapiya_MB_metodrekom_2023_compressed.pdf
 6. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29 (1): 85–115. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.
 7. Delemos A.S., Foureau D.M., Jacobs C. et al. Drug-induced liver injury with autoimmune features. *Semin. Liver Dis.* 2014; 34 (2): 194–204. DOI: 10.1055/s-0034-1375959.
 8. Союз педиатров России. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> [Дата обращения: 10.01.25].
 9. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 89 (6): 806–815. DOI: 10.1038/clpt.2011.58.
 10. Stine J.G., Lewis J.H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 10 (4): 517–536. DOI: 10.1586/17474124.2016.1127756.
 11. Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89 (1): 95–106. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016.
 12. Sanabria-Cabrera J., Tabbai S., Niu H. et al. N-Acetylcysteine for the management of non-acetaminophen drug-induced liver injury in adults: a systematic review. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 876868. DOI: 10.3389/fphar.2022.876868.
 13. Perlamutrov Y., Bakulev A., Korsunskaya I. et al. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. *Int. J. Pharmac. Sci. Res.* 2014; 5 (12): 1000–1007. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(12).5163-69.
 14. Райхельсон К.Л., Буверов А.О., Кондрашина Э.А. и др. Внутрпеченочный холестаз при хронических заболеваниях печени и роль адеметионина в его лечении (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024; 34 (4): 20–33. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-1167-3098-1.
- Поступила: 16.01.25**
Принята к печати: 23.02.25
- ## References
1. Southern K.W., Patel S., Sinha I.P., Nevitt S.J. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 8 (8): CD010966. DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub2.
 2. 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.
 3. Zemanick E.T., Taylor-Cousar J.L., Davies J. et al. A phase 3 open-label study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis and at least one F508del allele. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (12): 1522–1532. DOI: 10.1164/rccm.202102-0509OC.
 4. Vidal. [Trikafta: Instructions for medical use]. Available at: <https://www.vidal.ru/drugs/trikafta> [Accessed: January 10, 2025] (in Russian).
 5. The Union of Pediatricians of Russia. [Targeted therapy for cystic fibrosis. Methodological recommendations]. 2023. Available at: https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/Targetnaya_terapiya_MB_metodrekom_2023_compressed.pdf [Accessed: January 10, 2025] (in Russian).
 6. Ivashkin V.T., Baranovskiy A.Ju., Raihelson K.L. et al. [Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians)]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2019; 29 (1): 85–115. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131 (in Russian).
 7. Delemos A.S., Foureau D.M., Jacobs C. et al. Drug-induced liver injury with autoimmune features. *Semin. Liver Dis.* 2014; 34 (2): 194–204. DOI: 10.1055/s-0034-1375959.
 8. The Union of Pediatricians of Russia. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis. 2021. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> [Accessed: January 10, 2025] (in Russian).
 9. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 89 (6): 806–815. DOI: 10.1038/clpt.2011.58.
 10. Stine J.G., Lewis J.H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 10 (4): 517–536. DOI: 10.1586/17474124.2016.1127756.
 11. Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89 (1): 95–106. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016.
 12. Sanabria-Cabrera J., Tabbai S., Niu H. et al. N-Acetylcysteine for the management of non-acetaminophen drug-induced liver injury in adults: a systematic review. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 876868. DOI: 10.3389/fphar.2022.876868.
 13. Perlamutrov Y., Bakulev A., Korsunskaya I. et al. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. *Int. J. Pharmac. Sci. Res.* 2014; 5 (12): 1000–1007. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(12).5163-69.
 14. Reichelson K.L., Bueverov A.O., Kondrashina E.A. et al. [Intrahepatic cholestasis in chronic liver diseases and the role of ademetionine in its treatment: A literature review and resolution of the Expert Council]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2024; 34 (4): 20–33. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-1167-3098-1 (in Russian).

Received: January 16, 2025

Accepted for publication: February 23, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Фатхуллина Ирина Ринатовна — заведующая отделением муковисцидоза, врач-педиатр, научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; 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) 111-03-03; e-mail: irina_hatmulina@mail.ru (SPIN-код: 9696-0770; Author ID: 1124891; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

Irina R. Fatkhullina, Head of the Cystic Fibrosis Department, pediatrician, research fellow in the Department of Hereditary and Metabolic Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; 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) 111-03-03; e-mail: irina_hatmulina@mail.ru (SPIN-code: 9696-0770; Author ID: 1124891; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

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 (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 (SPIN-код: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Участие авторов

Фатхуллина И.Р. — написание статьи, работа с материалом, коррекция фактического материала

Кондратьева Е.И. — идея статьи, формализация задачи, сбор материала, написание статьи, редактирование

Оба автора 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

Fatkhullina I.R. — writing the article, processing the material, correcting the factual information

Kondratyeva E.I. — the idea of the article, formalization of the objective, collecting the material, writing the article, editing

Both authors made a significant contribution to the research, analysis and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

От репродуктолога к пульмонологу, или долгий путь к диагнозу: клинические наблюдения

В.Б.Черных^{1,2}, Ю.Л.Мельяновская^{1,3}, Т.А.Киян^{1,3} ✉, Е.Е.Брагина^{1,4}, О.А.Соловова¹, Е.И.Кондратьева^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

³ 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

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации: 119992, Россия, Москва, Ленинские горы, 1

Резюме

Диагностика многих наследственных заболеваний, в частности первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) и муковисцидоза (МВ), остается недостаточно эффективной. Зачастую позднее выявление данных заболеваний происходит в ходе обследования по поводу бесплодия. **Целью** работы явилось описание 2 клинических наблюдений мужского бесплодия с поздней верификацией наследственных заболеваний респираторного тракта. **Материалы и методы.** Обследованы 2 пациента мужского пола (33 и 32 лет) с первичным бесплодием в браке, обусловленным тотальной или субтотальной астенотератозооспермией. Проведено комплексное клиническое обследование, выполнены компьютерная томография органов грудной клетки и околоносовых пазух, стандартное сперматологическое исследование, электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов и клеток назального эпителия, секвенирование гена *CFTR*, полноэкзомное секвенирование, прямое автоматическое секвенирование по Сенгеру. **Результаты.** По результатам комплексного генетического, пульмонологического, андрологического и электронно-микроскопического обследования у обоих пациентов выявлены аутосомно-рецессивные моногенные заболевания, сопровождающиеся поражением органов дыхательной системы и первичным мужским бесплодием. У пациента с тотальной астенотератозооспермией диагностирована ПЦД, связанная с вероятно патогенными вариантами в гене *DRC1*. У пациента с обструктивной азооспермией выявлена смешанная форма МВ, вызванная 2 патогенными вариантами в гене *CFTR*. **Заключение.** По результатам представленных клинических наблюдений наглядно продемонстрированы трудности длительного диагностического поиска у пациентов, что связано с невыраженной клинической картиной, отсутствием подробного анамнеза и соответствующего обследования.

Ключевые слова: аксонема, ресничка, жгуттик, сперматогенез, астенотератозооспермия, первичная цилиарная дискинезия, полноэкзомное секвенирование.

Конфликт интересов. Конфликт интересов не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках Научно-исследовательской работы «Комплексный анализ генофенотипических корреляций при муковисцидозе и первичной цилиарной дискинезии» (регистрационный номер 122032300396-1).

Этическая экспертиза. Для проведения исследования от пациентов получено разрешение и подписано добровольное информированное согласие. Исследование и форма информированного согласия одобрены 15.10.18 Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам центра коллективного пользования «Геном» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации за проведение полноэкзомного секвенирования и интерпретацию полученных данных. © Черных В.Б. и соавт., 2025

Для цитирования: Черных В.Б., Мельяновская Ю.Л., Киян Т.А., Брагина Е.Е., Соловова О.А., Кондратьева Е.И. От репродуктолога к пульмонологу, или долгий путь к диагнозу: клинические наблюдения. *Пульмонология*. 2025; 35 (2): 269–275. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-269-275

From a reproductive specialist to a pulmonologist, or a long path to diagnosis: clinical observations

Vyacheslav B. Chernykh^{1,2}, Yuliya L. Melyanovskaya^{1,3}, Tatiana A. Kyian^{1,3} ✉, Elizaveta E. Bragina^{1,4}, Olga A. Solovova¹, Elena I. Kondratyeva^{1,3}

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 Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

- ³ 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
- ⁴ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation: Leninskye gory 1, build. 40, Moscow, 119992, Russia

Abstract

Diagnosis of many inherited diseases, particularly primary ciliary dyskinesia and cystic fibrosis (CF), remains inadequate. These diseases are often detected late in the course of infertility evaluation. **The aim** is to describe two clinical observations of male infertility with late detection of hereditary respiratory tract diseases. **Methods.** Two male patients, aged 33 and 32 years, with primary marital infertility due to total or subtotal asthenoteratozoospermia were studied. A comprehensive clinical examination, CT of the chest and paranasal sinuses, standard spermatological examination, electron microscopic examination of spermatozoa and nasal epithelial cells, *CFTR* gene sequencing, whole exome sequencing, and direct automated Sanger sequencing were performed. **Results.** Based on the results of a comprehensive genetic, pulmonological, andrological, and electron microscopic examination, both patients were diagnosed with autosomal recessive monogenic diseases associated with respiratory damage and primary male infertility. The patient with total asthenoteratozoospermia was diagnosed with primary ciliary dyskinesia (PCD) associated with probable pathogenic variants in the *DRC1* gene, while the patient with obstructive azoospermia was diagnosed with a pancreatic-insufficient of cystic fibrosis caused by two pathogenic variants in the *CFTR* gene. **Conclusion.** The presented clinical cases demonstrate a prolonged diagnostic search in patients associated with an unpronounced clinical picture, lack of detailed anamnesis and appropriate investigations.

Key words: axoneme, cilium, flagellum, spermatogenesis, asthenoteratozoospermia, primary ciliary dyskinesia, whole exome sequencing.

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

Funding. The study was carried out as part of the research project “Complex analysis of genophenotypic correlations in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia” (registration number 122032300396-1).

Ethical expertise. The permission was obtained from both patients and voluntary informed consent was signed before the study. The study and the informed consent form were approved on October 15, 2018 by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics” under the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Acknowledgements. The authors would like to thank the staff of The Shared Resource Centre (SRC) “Genome” of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics” under the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for performing the whole exome sequencing and interpreting the data obtained.

© Chernykh V.B. et al., 2025

For citation: Chernykh V.B., Melyanovskaya Yu.L., Kyian T.A., Bragina E.E., Solovova O.A., Kondratyeva E.I. From a reproductive specialist to a pulmonologist, or a long path to diagnosis: clinical observations. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (2): 269–275 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-269-275

Тотальная и субтотальная астено- и астенотератозооспермия — это выраженное (до 0–2 %) снижение количества прогрессивно подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов в эякуляте (референсные значения данных сперматологических показателей — ≥ 32 и ≥ 4 % соответственно) [1]. Данные формы патозооспермии являются тяжелыми и, как правило, не поддаются лечению. Для решения проблемы репродукции при характерном в данном случае первичном мужском бесплодии требуется использование вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) / интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку (*Intra Cytoplasmic Sperm Injection* — ICSI)).

Жгутик сперматозоида похож по строению на реснички (цилии) мерцательного эпителия, содержит аксонему, которая является их структурной основой и обеспечивает движение. В состав жгутика сперматозоида и реснички входят около 250 белков, а морфогенез регулируют более чем 500 генов [2]. В базе данных *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) содержатся различные моногенные формы бесплодия как с изолированной астенотератозооспермией, так и в сочетании с аномалиями строения аксонемы ресничек дыхательного эпителия, обусловленными патогенными вариантами нуклеотидной последовательности в генах, ответственных за развитие первичной цилиарной дискинезии (ПЦД). ПЦД — это группа редких полиорганных заболеваний, поражаю-

щих органы респираторного тракта и ЛОР-органы, а также репродуктивную систему. У женщин с ПЦД отмечается нарушение движения ресничек в фаллопиевых трубах, эндометрии [3], у мужчин — выраженная астено- / астенотератозооспермия, а также нарушение движения ресничек в эфферентных семенных канальцах, что может являться причиной нарушения женской и мужской фертильности [4].

Муковисцидоз (МВ) является наиболее частым моногенным заболеванием, приводящим к мужскому бесплодию. У мужчин с патогенными вариантами в гене *CFTR* отмечается как изолированная обструктивная азооспермия вследствие двусторонней аплазии семявыносящих протоков (синдром двусторонней аплазии семявыносящих протоков (*Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens* — CBAVD)), являющийся одним из вариантов МВ-ассоциированных заболеваний, так и в сочетании с другими клиническими проявлениями МВ. В настоящий момент одними из актуальных проблем в изучении МВ являются определение генотип-фенотипических корреляций, оценка вклада в развитие заболевания редких и ранее не идентифицированных патогенных вариантов, а также вариантов с неопределенным клиническим значением [5].

Целью работы являлось описание случаев мужского бесплодия с поздней верификацией наследственных заболеваний респираторного тракта по данным клинических наблюдений.

Материалы и методы

Для получения реснитчатого эпителия носовой полости в период ремиссии заболевания с использованием одноразового цитологического браша BC-202D-5010 длиной 1,150 мм, диаметром 5,0 мм (*Olympus Medical Systems Corp.*, Япония) проводилась браш-биопсия.

Сперматологическое исследование выполнялось согласно рекомендациям лабораторного руководства Всемирной организации здравоохранения (2010).

С помощью трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) исследовалась ультраструктура ресничек клеток эпителия респираторного тракта (браш-биоптаты) и сперматозоидов из эякулята. Образцы реснитчатого эпителия и нативного эякулята фиксировались в 2,5%-ном растворе глutarового альдегида на 0,1M какодилатном буфере в течение 24 ч. После дегидратации проводили пропитку жидкой эпоксидной смолой. Ультратонкие срезы ресничек и сперматозоидов получали на ультрамикротоме *Reichert Jung Ultramicrotome, Ultracut E* (Вена, Австрия) с помощью алмазного ножа (*DiATOME Ultra 35deg Diamond Knife 1.5 mm*, Нидау, Швейцария). Препараты исследовались с помощью электронного микроскопа JEM-1011 (JEOL, Акиши-ма, Япония) оборудованного камерой *Orius SC1000 W camera* (*Gatan Inc.*, Плезантон, Калифорния, США) при ускоряющем напряжении 80 киловольт.

Забор ректальных биоптатов для определения разницы кишечных потенциалов (ОРКП) проводился эндоскопическим путем с помощью оборудования *Olympus Disposable EndoTherapy EndoJaw Biopsy Forceps* (model #FB-23OU, *Olympus Corporation*, Токио, Япония). Метод ОРКП применялся согласно европейским стандартным операционным процедурам V2.7_26.10.11 [6].

Генетические методы

Проводилось клинико-генетическое обследование пациентов со сбором анамнестических данных и родословной, оценкой данных ранее проведенных обследований и осмотром. По результатам обследования выполнено повторное медико-генетическое консультирование.

Полноэкзомное секвенирование: анализ ДНК проведен на секвенаторе нового поколения DNBSEQ-400 (*BGI Group*, Шенжень, Китай) методом парно-концевого чтения (2×150 п. о.). Для пробоподготовки использовалась методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям около 20 тыс. генов, технологией создания кольцевой формы NGS библиотеки (наборы *Nanodigmbio NadPrep DNA Library Kit* (MGI) и *Nanodigmbio NEXome Plus Panel v. 1.0*).

Полное секвенирование гена *CFTR* выполнено с помощью секвенатора *Illumina Miseq* набором *MiSeq Reagent Kit v2* (500-cycles) методом парно-концевого чтения (*Illumina, Inc.*, Калифорния, США).

Клиническое наблюдение № 1

Пациент П. 33 лет обратился к врачу-андрологу в связи с отсутствием беременности у супруги в течение 5 лет. Супруга

32 лет здорова, беременностей не было. Жалоб со стороны других органов и систем на момент обращения не было. Супруги не являются родственниками, генеалогический анамнез по врожденным аномалиям бронхолегочной системы, органов мочеполовой системы, нарушению фертильности, наследственным заболеваниям не отягощен.

При двукратном стандартном сперматологическом исследовании у пациента выявлены тотальная астенозооспермия (прогрессивно подвижные сперматозоиды — 0 %) и тератозооспермия (морфологически нормальные сперматозоиды — 1 %). Остальные сперматологические параметры находились в пределах референсных значений. По результатам ультразвукового исследования органов мошонки и исследования уровня гормонов крови патологии не выявлено.

По результатам электронно-микроскопического исследования сперматозоидов в 67 % сперматозоидов выявлена дезорганизация аксономы жгутика (см. рисунок, С), в 80 % сперматозоидов — дисплазия фиброзной оболочки (ДФО) жгутика сперматозоида (норма — ≤ 30 и ≤ 10 % соответственно) (см. рисунок, С, D). Установлен предварительный диагноз «синдром ДФО».

С целью выявления генетической причины заболевания выполнено полноэкзомное секвенирование, по результатам которого выявлены 2 вероятно патогенных варианта в гене *DRC1*. По результатам обследования родителей пациента (сегрегационный анализ) установлено, что выявленные варианты находятся в транс-положении. *DRC1* экспрессирует белок, находящийся в нексин-динеиновом комплексе аксономы ресничек и жгутиков. В базе данных OMIM описаны 2 заболевания, связанные с гомозиготными или компаунд-гетерозиготными вариантами в гене *DRC1* — изолированное нарушение сперматогенеза и ПЦД, тип 21.

При повторном опросе пациент сообщил о перенесенной правосторонней нижнедолевой пневмонии в возрасте 27 лет, бронхиальной астме в раннем детском возрасте и постоянной заложенности носа (оценка по шкале PICADAR — 3 балла); отитами и снижением слуха не страдал.

Для уточнения диагноза пациенту рекомендованы компьютерная томография (КТ) пазух носа и органов грудной клетки (ОГК), ТЭМ ресничек назального эпителия. По результатам КТ ОГК выявлены КТ-признаки полипозного риносинусита. По данным КТ ОГК выявлены признаки локального тяжистого фиброза в S5 обоих легких. По данным ТЭМ ресничек назального эпителия в аксономе обнаружено отсутствие внутренних динеиновых ручек и капсулы вокруг центральной пары микротрубочек, выявлен дефект центральных микротрубочек и радиальных спиц (см. рисунок, А).

По результатам комплексного обследования у пациента установлена ПЦД.

Клиническое наблюдение № 2

Пациент Ш. 33 лет обратился к врачу-андрологу в связи с отсутствием беременности у супруги в течение 1 года. С детства отмечал жалобы на боли в животе, нарушение стула в виде диареи и стеатореи, снижение панкреатической эластазы кала 1–55 мкг / г. В течение многих лет наблюдался у гастроэнтеролога с неуточненным диагнозом, у терапевта — с жалобами на эпизоды сухого кашля. Генеалогический анамнез по бронхолегочным заболеваниям, врожденным аномалиям / порокам развития или наследственным заболеваниям не отягощен. Со слов пациента, брат и сестра здоровы, родители не состоят в кровном родстве. По результатам повторного спермиологического

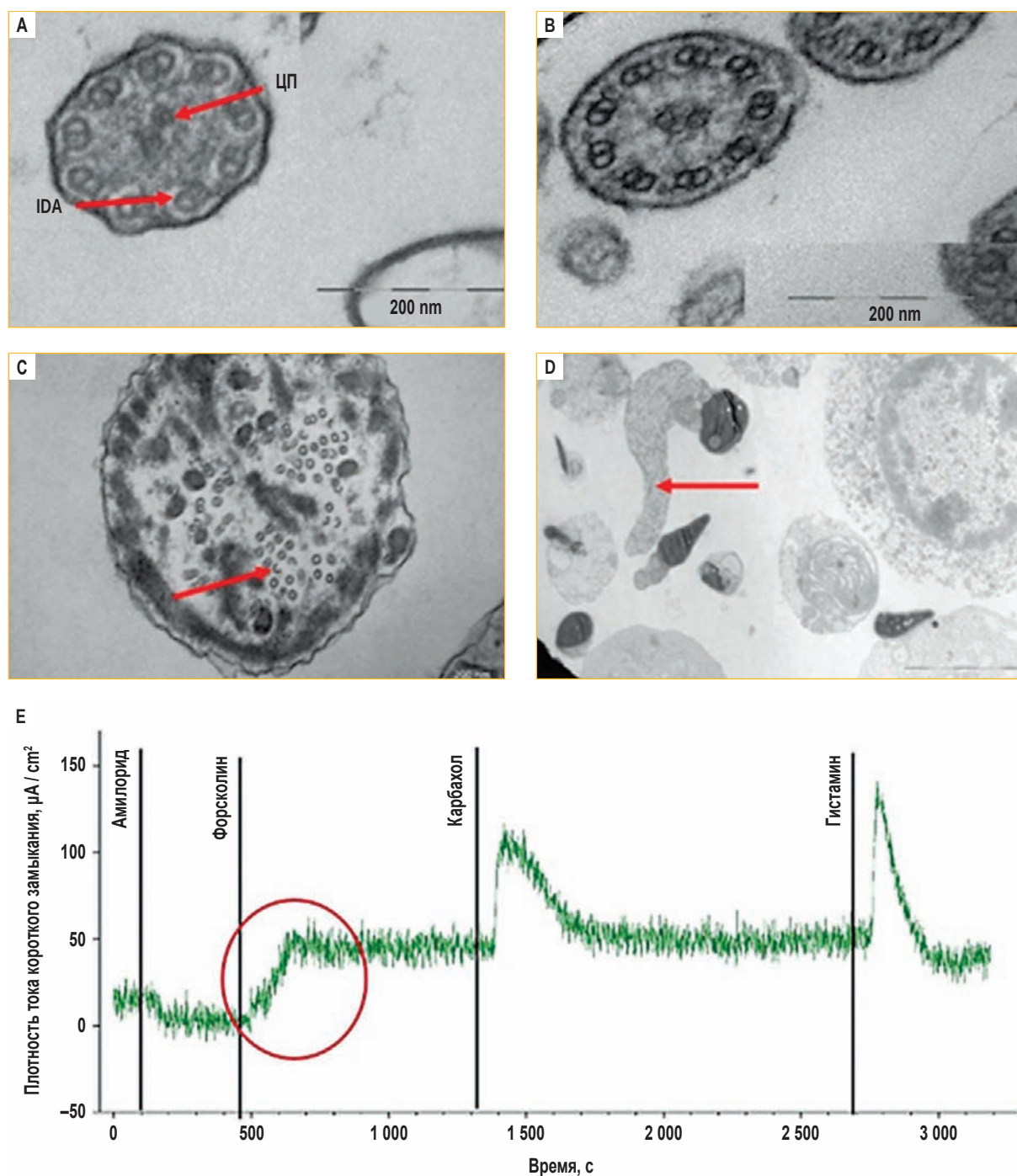


Рисунок. А – фотограмма результатов трансмиссионной электронной микроскопии ресничек респираторного эпителия у пациента с первичной цилиарной дискинезией (отсутствие внутренних динеиновых ручек), дефект центральных микротрубочек и радиальных спиц; В – у здорового человека (норма); С, D – фотограмма результатов трансмиссионной электронной микроскопии сперматозоидов у пациента с первичной цилиарной дискинезией (С – дезорганизация аксонемы жгутика; D – сперматозоид с дисплазией фиброзной оболочки жгутика); Е – результаты определения разницы кишечных потенциалов у пациента с муковисцидозом (плотность тока короткого замыкания в ответ на введение амилорида (натриевые ENaC-каналы) составила $7,17 \pm 1,67 \mu\text{A} / \text{cm}^2$. Изменение плотности тока короткого замыкания в ответ на введение форсколина (хлорные CFTR-каналы) составило $22,5 \pm 4,42 \mu\text{A} / \text{cm}^2$, при этом подтвердилось снижение функции канала. В ответ на введение гистамина (кальциевые CaCCs-каналы) плотность тока короткого замыкания составила $39 \pm 2,83 \mu\text{A} / \text{cm}^2$

Примечание: ΔISC – плотность тока короткого замыкания.

Figure. A – transmission electron microscopy image of respiratory epithelial cilia in a patient with primary ciliary dyskinesia (absence of internal dynein arms), defect of the central complex and radial spokes; B – in a healthy individual (normal); C, D – transmission electron microscopy image of spermatozoa in a patient with primary ciliary dyskinesia (C – disorganization of the flagellar axoneme; D – spermatozoon with dysplasia of the fibrous sheath of the flagellum); E – the intestinal potential difference in a patient with cystic fibrosis. The short-circuit current density in response to amiloride administration (sodium ENaC channels) was $7.17 \pm 1.67 \mu\text{A} / \text{cm}^2$. The change in short-circuit current density in response to forskolin administration (chloride CFTR channels) was $22.5 \pm 4.42 \mu\text{A} / \text{cm}^2$, and a decrease in channel function was confirmed. The short-circuit current density in response to histamine administration (calcium CaCCs channels), was $39 \pm 2.83 \mu\text{A} / \text{cm}^2$.

исследования в возрасте 25 лет у пациента диагностировано первичное мужское бесплодие, обусловленное обструктивной азооспермией.

По результатам поиска частых патогенных вариантов в гене *CFTR* выявлен патогенный вариант F508del в гетерозиготном состоянии, а при секвенировании гена *CFTR* – 2-й вариант нуклеотидной последовательности p.(Met952Ile) в гетерозиготном состоянии. По результатам ОРКП выявлена сниженная функция канала CFTR, что свидетельствует в пользу патогенности варианта p. (Met952Ile) (см. рисунок, Е).

У супруги пациента частых патогенных вариантов в гене *CFTR* не обнаружено.

Проведена пункционная биопсия придатка яичка, в результате которой получены сперматозоиды, одна часть из которых была криоконсервирована, другая использована в программе ЭКО, в результате которого у супруги пациента наступила беременность, завершившаяся рождением здоровой девочки.

В возрасте 32 лет у пациента усилились эпизоды кашля и проявления дыхательного дискомфорта, при этом функция внешнего дыхания оставалась в норме (форсированная жизненная емкость легких – 95,3 %, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 87,2 %). Потовая проба на аппарате Нанодакт: проводимость пота эквивалентна 65,0 ммоль / л NaCl (норма – < 50 ммоль / л). На данным КТ ОГК и придаточных пазух носа патологии не выявлено. При выполнении КТ органов брюшной полости обнаружены признаки умеренной атрофии поджелудочной железы, диффузные изменения печени. Панкреатическая эластаза-1 кала в норме (> 200 мкг / мг). По данным микробиологического исследования мазка с задней стенки ротоглотки выявлено наличие *Klebsiella pneumoniae* в количестве 1×10^5 .

Обсуждение

По результатам представленных клинических наблюдений наглядно продемонстрированы трудности длительного диагностического поиска, что связано, с одной стороны, с невыраженной клинической картиной у описанных пациентов, с другой – с отсутствием сбора подробного анамнеза и назначений соответствующих специальных лабораторных и генетических исследований. Учитывая эти данные, диагноз был установлен во взрослом возрасте в ходе комплексного обследования по поводу бесплодия в браке. Данные клинические наблюдения свидетельствуют о важности комплексного обследования с целью установления точного диагноза и лечения хронических заболеваний респираторного тракта.

МВ является наиболее частым моногенным заболеванием, приводящим к мужскому бесплодию. МВ характеризуется поражением различных органов, в первую очередь дыхательной и пищеварительной систем [5, 7]. Согласно литературным данным, бесплодие встречается у 97–98 % мужчин с МВ [5]. Отсутствие возможности зачатия естественным путем у мужчин с МВ в большинстве случаев обусловлено нарушениями проходимости семявыносящих путей из-за врожденного двустороннего отсутствия семявыносящих протоков / СВАВД [5, 7–9]. Нарушение проходимости семявыносящих путей при этом вызвано аномалиями развития придатков яичек и / или

семявыносящих протоков (*vas deferens*) и сопровождаются аплазией / гипоплазией семенных пузырьков, приводя к обструктивной азооспермии, олигоспермии [7–9]. К зачатию естественным путем способны < 2 % мужчин с МВ, которые, как правило, являются носителями легких патогенных вариантов / генотипов *CFTR*, в частности «легочного» варианта 3 849 + 10kb C>T [8], что следует учитывать при обследовании, ведении пациентов, а также планировании медицинских мероприятий, направленных на решение проблем репродукции у молодых мужчин с МВ [9].

Другой относительно частой формой генетически обусловленного мужского бесплодия, связанного с тяжелой астено- / тератозооспермией, является ПЦД. Точная распространенность бесплодия у пациентов с ПЦД не установлена, но показано, что нарушение фертильности встречается чаще у пациентов мужского пола (≤ 83 %) по сравнению с женщинами (≤ 61 %) [10]. Можно сделать вывод, что при МВ и ПЦД мужское бесплодие встречается с очень высокой частотой и является одним из распространенных симптомов данных заболеваний. Пациенты с мягкими / стертыми клиническими формами заболеваний (часто имеющие легкие генетические варианты / генотипы), а также обследующие их врачи могут не акцентировать внимание на проявлениях со стороны респираторной системы или других органов. Мягкие клинические формы МВ, МВ-ассоциированных заболеваний (СВАВД, хронический панкреатит и др.) и ПЦД могут манифестировать не в детском возрасте, а позднее, или иметь стертые или атипичные проявления, что затрудняет диагностику данных заболеваний. В таких случаях поражение репродуктивной системы может быть основным проявлением этих заболеваний, поэтому их диагностика возможна только во взрослом возрасте, когда будет диагностировано бесплодие.

Следует также отметить, что актуальной остается дифференциальная диагностика МВ и ПЦД с клинически схожими заболеваниями, такими как первичные иммунодефициты, целиакия, бронхиальная астма, различные этиологические формы хронического полипозного риносинусита, идиопатического легочного фиброза, другие формы мужского бесплодия (обструктивная азооспермия, не связанная с МВ, СВАВД, ДФО и др.). В связи с этим у пациентов с подозрением на ПЦД и МВ актуально проведение КТ ОГК, околоносовых пазух носа, высокоскоростной микроскопии ресничек, ТЭМ реснитчатого эпителия, молекулярно-генетического обследования, при необходимости – подтверждение диагноза МВ с помощью методов определения функциональной активности ионных каналов [6].

Решение проблемы деторождения у мужчин с бесплодием, страдающих МВ и ПЦД, возможно с помощью проведения программ ЭКО / ICSI. У пациентов без тяжелых форм патозооспермии может рассматриваться планирование беременности естественным путем при отсутствии носительства у их партнерш патогенных вариантов в каузативных генах. При наличии носительства у обоих партнеров рекомендовано

решение проблемы бесплодия с помощью программ ЭКО / ICSI с проведением преимплантационного генетического тестирования на данные моногенные заболевания (ПГТ-М) [9].

У мужчин с МВ следует рассматривать возможность криоконсервации сперматозоидов (при отсутствии азооспермии — из эякулята, при азооспермии / криптозооспермии — из биоптата тестикулярной ткани) для проведения в дальнейшем программ ЭКО / ICSI.

Заключение

Учитывая, что при МВ и ПЦД отмечаются мульти-системные проявления, а сами патологии являются распространенными наследственными заболеваниями с поражением респираторной системы, при их диагностике необходимо обращать внимание на тщательный сбор анамнеза, комплексное обследование и направление пациентов в соответствующие специализированные центры, где специалисты смогут своевременно установить диагноз, что, в свою очередь, будет способствовать улучшению качества их жизни. Для установления точного диагноза, определения тактики ведения и лечения, репродуктивного прогноза и оценки рисков заболевания у потомства, необходимости их дородовой профилактики у данных пациентов важно проводить сперматологическое исследование и электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов и ресничек назального эпителия в сочетании с клинико-инструментальными и молекулярно-генетическими исследованиями.

Литература

1. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. World Health Organization; 2010. Available at: <https://andrologylab.gr/wp-content/uploads/2020/09/WHO-Manual-2010.pdf>
2. Брагина Е.Е., Арифюлин Е.А., Сенченков Е.П. Генетически обусловленные нарушения подвижности сперматозоидов человека. *Онтогенез*. 2016; 47 (5): 271–286. Доступно на: http://ontogenez.org/archive/2016/5/Bragina_2016_5.pdf
3. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.
4. Aprea I., Nöthe-Menchen T., Dougherty G.W. et al. Motility of efferent duct cilia aids passage of sperm cells through the male reproductive system. *Mol. Hum. Reprod.* 2021; 27 (3): gaab009. DOI: 10.1093/molehr/gaab009.
5. Черных В.Б., Соловова О.А. Мужское бесплодие: взгляд генетика на актуальную проблему. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (7): 19–24. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190517.
6. Derichs N., Sanz J., Von Kanel T. et al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic

fibrosis: validation and reference data. *Thorax*. 2010; 65 (7): 594–599. DOI: 10.1136/thx.2009.125088.

7. Sedova A.O., Shtaut M.I., Bragina E.E. et al. Comprehensive semen examination in patients with pancreatic-sufficient and pancreatic-insufficient cystic fibrosis. *Asian J. Androl.* 2023; 25 (5): 591–597. DOI: 10.4103/aja2022115.
8. Репина С.А., Красовский С.А., Сорокина Т.М. и др. Патогенный вариант 3849+10kbC>T гена CFTR как главный предиктор сохранения фертильности у мужчин с муковисцидозом. *Генетика*. 2019; 55 (12): 1481–1486. DOI: 10.1134/S0016675819120105.
9. Репина С.А., Красовский С.А., Шмарина Г.В. и др. Состояние репродуктивной системы и алгоритм решения вопроса деторождения у мужчин с муковисцидозом. *Альманах клинической медицины*. 2019; 47 (1): 26–37. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-001.
10. Newman L., Chopra J., Dossett C. et al. The impact of primary ciliary dyskinesia on female and male fertility: a narrative review. *Hum. Reprod. Update*. 2023; 29 (3): 347–367. DOI: 10.1093/humupd/dmad003.

Поступила: 17.01.25
Принята к печати: 07.02.25

References

1. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. World Health Organization; 2010. Available at: <https://andrologylab.gr/wp-content/uploads/2020/09/WHO-Manual-2010.pdf>
2. Bragina E.E., Arifulin E.A., Senchenkov E.P. [Genetically determined and functional human sperm motility decrease]. *Ontogenez*. 2016; 47 (5): 271–286. Available at: http://ontogenez.org/archive/2016/5/Bragina_2016_5.pdf (in Russian).
3. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Yu.L. et al. [Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538 (in Russian).
4. Aprea I., Nöthe-Menchen T., Dougherty G.W. et al. Motility of efferent duct cilia aids passage of sperm cells through the male reproductive system. *Mol. Hum. Reprod.* 2021; 27 (3): gaab009. DOI: 10.1093/molehr/gaab009.
5. Chernykh V.B., Solovova O.A. [Male infertility: genetic focus on actual problem]. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (7): 19–24. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190517 (in Russian).
6. Derichs N., Sanz J., Von Kanel T. et al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax*. 2010; 65 (7): 594–599. DOI: 10.1136/thx.2009.125088.
7. Sedova A.O., Shtaut M.I., Bragina E.E. et al. Comprehensive semen examination in patients with pancreatic-sufficient and pancreatic-insufficient cystic fibrosis. *Asian J. Androl.* 2023; 25 (5): 591–597. DOI: 10.4103/aja2022115.
8. Repina S.A., Krasovskiy S.A., Sorokina T.M. et al. [Predictor of preserved fertility in male patients with cystic fibrosis]. *Genetika*. 2019; 55 (12): 1481–1486. DOI: 10.1134/S0016675819120105 (in Russian).
9. Repina S.A., Krasovskiy S.A., Shmarina G.V. et al. [Reproductive system status and the algorithm to solve fertility issues in men with cystic fibrosis]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2019; 47 (1): 26–37. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-001 (in Russian).
10. Newman L., Chopra J., Dossett C. et al. The impact of primary ciliary dyskinesia on female and male fertility: a narrative review. *Hum. Reprod. Update*. 2023; 29 (3): 347–367.

Received: January 17, 2025
Accepted for publication: February 07, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Черных Вячеслав Борисович — д. м. н., заведующий лабораторией генетики нарушений репродукции, профессор кафедры эндокринных болезней 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; профессор кафедры общей и медицинской генетики медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени

Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 324-13-20; e-mail: chernykh@med-gen.ru (SPIN-код: 7652-9549; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7615-8512>)

Vyacheslav B. Chernykh, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Genetics of Reproductive Disorders, Professor, Department of Endocrine Diseases, Institute of Higher and Further Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Professor, Department of General and Medical Genetics, Faculty of Medical Biology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 324-13-20; e-mail: chernykh@med-gen.ru (SPIN-code: 7652-9549; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7615-8512>)

Мельяновская Юлия Леонидовна — 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; научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза 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: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Yuliya L. Melyanovskaya, 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; Researcher, Scientific and Clinical 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: melcat@mail.ru (SPIN-code: 5828-0122; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Киян Татьяна Анатольевна — к. м. н., старший 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; старший научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: bogdanovatata87@gmail.com (SPIN-код: 2966-3859; Scopus ID: 57205414678; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>)

Tatiana A. Kyian, 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, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Head of the Cystic Fibrosis Center, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution "Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region"; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: bogdanovatata87@gmail.com (SPIN-code: 2966-3859; Scopus ID: 57205414678; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>)

Брагина Елизавета Ефимовна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики нарушений репродукции Федерального государ-

ственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации; тел.: (495) 939-53-59; e-mail: bragor@mail.ru (SPIN-код: 7469-0750; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>)

Elizaveta E. Bragina, Doctor of Biology, Leading Researcher, Laboratory of genetics of reproductive disorders, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Senior Researcher, Department of Electron Microscopy, The A.N.Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation; tel.: (495) 939-53-59; e-mail: bragor@mail.ru (SPIN-code: 7469-0750; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>)

Соловова Ольга Александровна — научный сотрудник лаборатории генетики нарушений репродукции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-13-20; e-mail: olga_pilyaeva@list.ru (SPIN-код: 8491-4735; Scopus ID: 57214879230; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1389-4731>)

Olga A. Solovova, Researcher, Laboratory of Genetics of Reproductive Disorders, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 324-13-20; e-mail: olga_pilyaeva@list.ru (SPIN-code: 8491-4735; Scopus ID: 57214879230; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1389-4731>)

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, 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; руководитель Центра муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-код: 9535-9331; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of cystic fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Head of the Cystic Fibrosis Center, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution "Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region"; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-code: 9535-9331; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Участие авторов

Черных В.Б. — написание текста статьи, координация работы авторской группы

Мельяновская Ю.Л. — проведение интерпретации генетических результатов, проведение и оценка результатов ОРКП, написание текста статьи

Киян Т.А. — консультация пациента, описание клинических случаев

Брагина Е.Е. — проведение и интерпретация трансмиссионной электронной микроскопии реснитчатого эпителия носовой полости и нативного эякулята пациентов

Соловова О.А. — медико-генетическое консультирование пациентов, интерпретация спермиологических исследований, написание текста статьи

Кондратьева Е.И. — идея исследования, написание текста статьи, консультирование пациентки, подготовка текста статьи, координация работы авторской группы

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

Chernykh V.B. — writing the article, coordinating the work of the group of authors

Melyanovskaya Yu.L. — interpretation of genetic results, performance and evaluation of ORCP results, writing the article

Kiyen T.A. — patient consultation, description of the clinical cases

Bragina E.E. — performance and interpretation of transmission electron microscopy of ciliated epithelium of nasal cavity and native ejaculate of the patients

Solovova O.A. — medical and genetic counselling of the patients, interpretation of spermological studies, writing the article

Kondratyeva E.I. — research idea, writing the article, consulting the patients, preparation of the article, coordination of the work of the group of authors

All authors made substantial contributions 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.

Состав тела у детей с муковисцидозом и его ассоциации с полиморфными вариантами генов энергетического обмена

Т.Ю.Максимычева¹⁻³, Ю.Л.Мельяновская^{1,2} ✉, М.В.Тарасов¹, Е.В.Лошкова^{1,4}, Н.В.Балинова¹, С.П.Щелькалина⁵

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, 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

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Москва, Россия, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 11

Резюме

Целью проспективного сравнительного исследования являлось проведение ассоциативного поиска вариантов генов *ACE*, *PPARGC1A*, *ACTN3*, *PPARA* с нутритивным статусом и составом тела у детей с муковисцидозом (МВ). **Материалы и методы.** У пациентов с МВ (носителей мутации F508del/F508del) ($n = 425$; возраст — 0–18 лет; средний возраст — $11,8 \pm 3,8$ года) изучались показатели индекса массы тела (ИМТ), полиморфные варианты генов, а также состав тела (у детей старше 5 лет) до и через 1 год применения таргетной терапии. Оценивалась доля (%) активной клеточной массы (АКМ), скелетно-мышечной массы (СММ), жировой массы тела (ЖМТ) по Z-score. Тестирование полиморфизмов (SNP) генов *ACE* (*rs1799752*), *PPARGC1A* (*rs8192678*), *ACTN3* (*rs1815739*), *PPARA* (*rs4253778*) проводилось методом полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. **Результаты.** В динамике через 1 год таргетной терапии у мальчиков значительно увеличилась масса тела — на $5,3 (\pm 2,5)$ кг и рост — на $5,7 (\pm 1,7)$ см ($p < 0,01$), у девочек — на $4,5 (\pm 1,9)$ кг, рост — на $4,8 (\pm 1,3)$ см ($p < 0,01$); ЖМТ (%) у мальчиков — с $-0,23$ до $0,13$ SD ($p = 0,04$), у девочек — с $-0,15$ до $0,08$ SD ($p = 0,02$), СММ (%) снизилась с $0,79$ до $0,6$ SD ($p = 0,04$). Генотип RR гена *ACTN3* был ассоциирован с дефицитом ИМТ ($p = 0,048$). Отмечена тенденция к снижению при генотипе GA гена *PPARGC1A* показателей АКМ (%) ($-1,1-2$ SD; $p = 0,071$) и очень низких показателей АКМ (%) ($< -2,1$ SD; $p = 0,062$). **Заключение.** При анализе состава тела у детей с МВ показано увеличение доли ЖМТ через 1 год приема таргетного препарата. Генотип RR гена *ACTN3* был ассоциирован с дефицитом ИМТ.

Ключевые слова: биоимпеданс, состав тела, муковисцидоз, метаболизм, гены.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках Научно-исследовательской работы № 122032300396-1.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено этическими комитетами Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол № 30 от 01.10.22) и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» (протокол № 4 от 22.12.22).

© Максимычева Т.Ю. и соавт., 2025

Для цитирования: Максимычева Т.Ю., Мельяновская Ю.Л., Тарасов М.В., Лошкова Е.В., Балинова Н.В., Щелькалина С.П. Состав тела у детей с муковисцидозом и его ассоциации с полиморфными вариантами генов энергетического обмена. *Пульмонология*. 2025; 35 (2): 276–281. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-276-281

Body composition in children with cystic fibrosis and its association with polymorphic variants of energy metabolism genes

Tatyana Y. Maksimychева¹⁻³, Yuliya L. Melyanovskaya^{1,2} ✉, Maxim V. Tarasov¹, Elena V. Loshkova^{1,4}, Natalia V. Balinova¹, Svetlana P. Shchelykalina⁵

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
- ³ Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russian Federation: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia
- ⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: Moskovskiy trakt 2, Tomsk, 634050, Russia
- ⁵ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

The aim of this prospective comparative study was to search for variants of *ACE*, *PPARGC1A*, *ACTN3*, *PPARA* genes associated with nutritional status and body composition of children with cystic fibrosis (CF). **Methods.** Patients with CF (F508del/F508del) ($n = 425$) of 0 to 18 years old (the average age was 11.8 ± 3.8 years) were included in the study to assess their BMI, polymorphic gene variants, and body composition (for children over 5 years old) before and after 1 year of targeted therapy. The percentage (%) of active cellular body mass (ACM), skeletal muscle mass (SMM) and fat mass (FM) were assessed by Z-score. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the *ACE* gene (rs1799752), the *PPARGC1A* gene (rs8192678), the *ACTN3* gene (rs1815739), and the *PPARA* gene (rs4253778) were tested by PCR and RFLP analysis. **Results.** After a 1 year of targeted therapy, the body weight in boys significant raised by $5.3 (\pm 2.5)$ kg, height by $5.7 (\pm 1.7)$ cm ($p < 0.01$) and the body weight in girls increased by $4.5 (\pm 1.9)$ kg, height by $4.8 (\pm 1.3)$ cm ($p < 0.01$). The boys showed an raise in FM (%) from -0.23 to 0.13 SD ($p = 0.04$). In girls, the FM (%) increased from -0.15 to 0.08 SD ($p = 0.02$) and the % SMM lowered from 0.79 to 0.6 SD ($p = 0.04$). The RR genotype of the *ACTN3* gene was associated with BMI deficiency ($p = 0.048$). Patients with the GA genotype of the *PPARGC1A* gene tended to have decreased ACM (%) ($-1.1 - 2$ SD) ($p = 0.071$) and very low ACM (%) (< -2.1 SD) ($p = 0.062$). **Conclusion.** An analysis of body composition in children with CF showed an increase in the proportion of fat mass after 1 year of targeted therapy. The RR genotype of the *ACTN3* gene was associated with BMI deficiency. **Key words:** bioimpedance, body composition, cystic fibrosis, metabolism, genes.

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

Funding. The work was carried out within the framework of Research No.122032300396-1.

Ethical review. The study was approved by the ethics committees 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.30 of 01.10.22) and the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood” of the Healthcare Ministry of Moscow Region (protocol No.4 of 22.12.22).

© Maksimycheva T.Y.et al., 2025

For citation: Maksimycheva T.Y., Melyanovskaya Yu.L., Tarasov M.V., Loshkova E.V., Balinova N.V., Shchelykalina S.P. Body composition in children with cystic fibrosis and its association with polymorphic variants of energy metabolism genes. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (2): 276–281 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-276-281

Состояние питания (нутритивный статус) тесно связано с функцией легких и выживаемостью, а питание является базовой составляющей лечения пациентов с муковисцидозом (МВ). Для определения нутритивного статуса пациента с МВ традиционно используется индекс массы тела (ИМТ), который легко можно рассчитать. По данным исследований в области состава тела показано, что наиболее информативными показателями, коррелирующими с функцией легких, являются данные о составе тела, соотношении жировой (ЖМТ) и безжировой (БМТ) массы тела (МТ) [1–3]. Показатели состава тела считаются важной частью оценки статуса питания при МВ и указываются в профессиональных рекомендациях [4]. Биоимпедансный анализ (БИА) дает представление не только о соотношении БМТ и ЖМТ, но также о недостаточности белкового компонента питания в рационе и общем энергетическом метаболизме. Установлено, что функция легких коррелирует именно с развитой мышечной МТ [2].

Отмечено, что у пациентов с МВ при таргетной терапии улучшаются нутритивный статус и другие клинические показатели. На фоне применения таргетной терапии исследуются такие критерии эффективности, как антропометрические показатели (рост, МТ), ИМТ, дыхательная функция, потовый тест и др. Определение состава тела не входит в обязательные критерии динамического наблюдения при приеме

таргетной терапии, однако считается более информативным показателем, чем ИМТ.

На фоне таргетной терапии отмечается рост числа пациентов с избыточной МТ и ожирением, однако остается доля пациентов, получающих терапию модуляторами и сохраняющих низкий нутритивный статус, при этом интересны исследования генов, продукты которых обеспечивают энергетический обмен клетки, – *PPARA*, *PPARG*, *PPARGC1A* (*PGC-1*), *ACTN3*, *ACE*, которые могут служить «генами-модификаторами» и иметь влияние на фенотип и различие клинических «ответов» на терапию CFTR-модуляторами. В настоящее время отсутствуют работы, по результатам которых оценивалась бы возможная взаимосвязь, в связи с этим такие исследования весьма актуальны. Полученные результаты помогут персонализировать и оптимизировать подходы к диетологической коррекции на основании взаимосвязи «генотип-фенотип» при МВ.

Целью исследования являлось проведение ассоциативного поиска вариантов генов *ACE*, *PPARGC1A*, *ACTN3*, *PPARA* с нутритивным статусом и составом тела у детей с МВ.

Материалы и методы

В проспективное сравнительное исследование были включены дети с МВ ($n = 425$) от 0 до 18 ($11,8 \pm 3,8$)

лет (мутация F508del/F508del). Предметом изучения явились нутритивный статус и полиморфные варианты генов *ACE*, *PPARGC1A*, *ACTN3*, *PPARA*.

Нутритивный статус оценивался по ИМТ ($n = 425$) и составу тела, при этом у детей 5–18 лет ($n = 81$: 39 мальчиков, 42 девочки) проводился БИА с помощью отечественного анализатора ABC-02 («Медасс», Россия). По составу тела за норму принимались показатели -1 ± 1 SD, выше нормы: $+1,1 \pm 2$ SD, значительно выше нормы: $> +3$ SD, ниже нормы: $-1,1 \pm 2$ SD, значительно ниже нормы: $< -2,1$ SD. Оценивалась доля (%) активной клеточной массы (АКМ), скелетно-мышечной массы (СММ), ЖМТ по Z-score. ИМТ по *Quetelet* (масса (кг) / рост (м)²) оценивался по шкале *Anthro u Anthro plus* Всемирной организации здравоохранения [5].

За норму принимался ИМТ от 0 до $+1$ SD, дефицитом считался ИМТ < 0 SD. Тестирование однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) rs1799752 гена *ACE* ($T > D$), rs8192678 гена *PPARGC1A* ($G > A$), rs1815739 гена *ACTN3* ($X > R$), rs4253778 гена *PPARA* ($G > C$) проведено методом полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

БИА проводился с помощью отечественного анализатора ABC-02 («Медасс», Россия).

В протоколе БИА учитывались значения следующих показателей (% , Z-score):

- ЖМТ (%) организма — характеристика развития ЖМТ;
- АКМ (%) — показатель обеспеченности белком, уровня физической активности;
- СММ (%) — характеристика развития мышечной массы и физической работоспособности.

Проведены исследования в следующем объеме:

- антропометрические (ИМТ, рост, МТ по шкале *Anthro plus*) ($n = 425$);
- БИА состава тела ($n = 81$);
- анализ полиморфизмов генов *ACE*, *PPARGC1A*, *ACTN3*, *PPARA* ($n = 425$).

Критерии включения в исследование:

- установленный диагноз МВ;
- прием таргетного препарата ивакафтор / лумакафтор (двойная комбинация) или элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (тройная комбинация);
- подписание информированного согласия.

Исследование одобрено этическими комитетами Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол от 01.10.22 № 30) и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» (протокол от 22.12. 22 № 4).

Исследование (набор материала для молекулярно-генетического исследования, клинический осмотр, БИА) выполнялось на базе отделения МВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здра-

воохранения Московской области» в период 2022–2024 гг.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах) / ($Q1$; $Q3$). Проверка количественных переменных на нормальность распределения осуществлялась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Формат представления качественных признаков — абсолютные числа с указанием долей (%). Статистическая обработка для анализа качественных данных проводилась с использованием критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера. Соответствие распределения частот генотипов полиморфизмов генов определялось согласно уравнению Харди–Вайнберга. Сравнение групп по количественному признаку проводилось с помощью непарного теста / дисперсионного анализа (ANOVA). Для оценки вклада генетического компонента в фенотипическую дисперсию использовался регрессионный анализ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В динамике через 1 год таргетной терапии МТ у мальчиков значимо увеличилась — на $5,3 (\pm 2,5)$ кг, рост — на $5,7 (\pm 1,7)$ см ($p < 0,01$), у девочек — на $4,5 (\pm 1,9)$ кг, рост — на $4,8 (\pm 1,3)$ см ($p < 0,01$).

По результатам анализа состава тела у мальчиков через 1 год приема таргетного препарата показано увеличение ЖМТ (%) с $-0,23$ SD до $0,13$ SD ($p = 0,04$) (рис. 1).

По результатам анализа состава тела у девочек через 1 год приема таргетного препарата показано увеличение ЖМТ (%) с $-0,15$ SD до $0,08$ SD ($p = 0,02$) и снижение СММ (%) с $0,79$ SD до $0,6$ SD ($p = 0,04$), что, возможно, связано с большим накоплением ЖМТ (гендерные различия в составе тела), чем у мальчиков, что выразилось в процентом соотношении в виде снижения СММ (рис. 2).

У пациентов с нормальным ИМТ (0 ± 1 SD) и дефицитом ИМТ (< 0 SD) по данным анализа «случай-контроль» полиморфных вариантов генов показана ассоциация генотипа RR гена *ACTN3* с дефицитом ИМТ (отношение шансов (ОШ) = $2,092$; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — $0,972$ – $4,500$; $\chi^2 = 6,092$; $p = 0,048$). У носителей этого генотипа также выявлена тенденция к снижению ЖМТ (ОШ = $5,400$; 95%-ный ДИ — $1,004$ – $29,052$; $\chi^2 = 5,043$; $p = 0,080$).

При генотипе GA гена *PPARGC1A* отмечена тенденция к снижению показателей АКМ (%) ($-1,1 \pm 2$ SD) по сравнению с нормальными показателями (-1 ± 1 SD) (ОШ = $9,167$; 95%-ный ДИ — $1,058$ – $79,389$; $\chi^2 = 5,297$; $p = 0,071$) и тенденцию к очень низким показателям АКМ (%) ($< -2,1$ SD) по сравнению с нормальными показателями АКМ (%) (-1 ± 1 SD) (ОШ = $10,0$; 95%-ный ДИ — $1,030$ – $97,048$; $\chi^2 = 5,559$; $p = 0,062$).

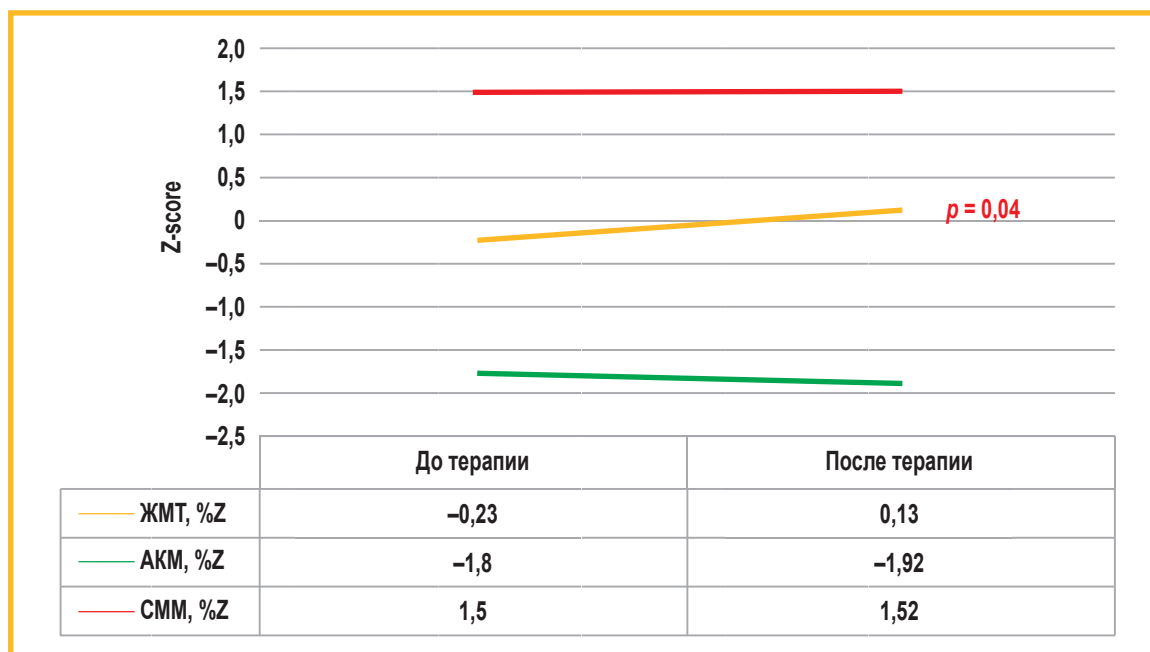


Рис. 1. Динамика показателей ($M \pm SD$) доли жировой массы тела (%), активной клеточной массы, скелетно-мышечной массы у мальчиков с муковисцидозом ($n = 39$)

Примечание: ЖМТ – жировая масса тела; АКМ – активная клеточная масса; СММ – скелетно-мышечная масса.

Figure 1. Changes in the proportion of fat mass (%), active cell mass, skeletal muscle mass ($M \pm SD$) in boys with cystic fibrosis ($n = 39$)

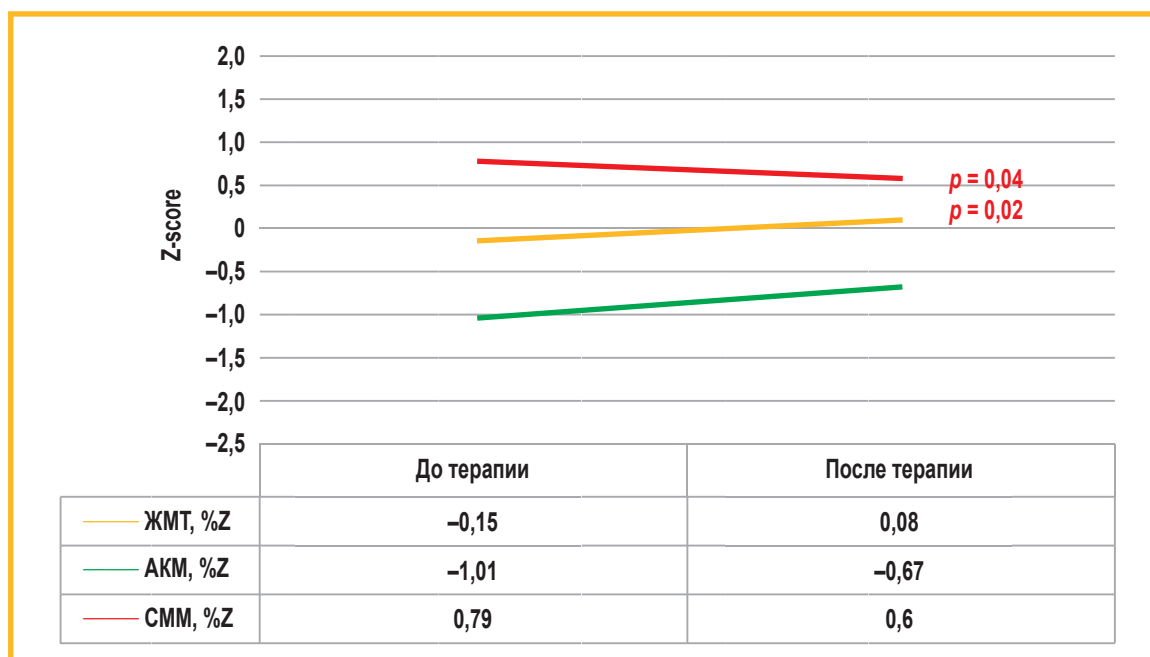


Рис. 2. Динамика показателей ($M \pm SD$) доли жировой массы тела (%), активной клеточной массы, скелетно-мышечной массы у девочек с муковисцидозом ($n = 42$)

Примечание: ЖМТ – жировая масса тела; АКМ – активная клеточная масса; СММ – скелетно-мышечная масса.

Figure 2. Changes in the proportion of fat mass (%), active cell mass, skeletal muscle mass ($M \pm SD$) in girls with cystic fibrosis ($n = 42$)

Обсуждение

Показано, что на фоне таргетной терапии у детей увеличивается МТ и изменяется состав тела преимущественно за счет ЖМТ, при этом отмечается рост числа пациентов с избыточной МТ и ожирением. Так, в работе *C.M.López Cárdenes* у детей с МВ ($n = 234$; средний возраст – 13,6 года) выявлено значимое увеличение показателя МТ и ИМТ (Z-score), ЖМТ, выраженное

как в килограммах, так и в процентах, через 6 мес. после таргетной терапии, при этом через 12 мес. таких различий не наблюдалось. Выявлено также значимое увеличение БМТ (кг) [6].

В ранее проведенных исследованиях по составу тела у детей с МВ в РФ показано, что увеличение ИМТ значимо ассоциировано с накоплением ЖМТ [7]. Аналогичные данные получены в текущем исследовании. По результатам анализа состава тела

у мальчиков и девочек показано статистически значимое увеличение ЖМТ через 1 год приема таргетного препарата ($p \leq 0,05$)

Гены, продукты которых обеспечивают энергетический обмен клетки — *PPARA*, *PPARG*, *PPARD*, *PPARGC1A* (*PGC-1*), *UCP2*, *UCP3*, *ACTN3*, *ACE* — активно изучаются не только в контексте развития взаимосвязи с физическими признаками индивидуумов, но и в отношении патологических изменений в организме в результате появления продуктов обмена с измененными физико-химическими свойствами и параметрами функциональной активности, приводящими к различным заболеваниям или избыточному накоплению показателей обмена [8–10].

Изучение связи между молекулярно-генетическими данными, физическими характеристиками и метаболической индивидуальностью (регуляция биогенеза, баланс энергии, метаболизм липидов, гомеостаз глюкозы и др.) является перспективным вектором исследований как в популяции в целом, так и при различных нозологиях, прежде всего при наследственно-обусловленных и метаболических заболеваниях, в т. ч. ожирении (как метаболическое заболевание накопления), МВ (как заболевание, длительно характеризующее выраженным нутритивным дефицитом).

При анализе «случай-контроль» полиморфных вариантов генов у пациентов с нормальным ИМТ ($0 + 1$ SD) и дефицитом ИМТ (< 0 SD) показана ассоциация генотипа RR гена *ACTN3* с дефицитом ИМТ ($p = 0,048$). У носителей этого генотипа также выявлена тенденция к снижению ЖМТ ($p = 0,080$).

При генотипе GA гена *PPARGC1A* отмечена тенденция к снижению показателей АКМ (%) ($1,1-2$ SD) по сравнению с нормальными показателями АКМ (%) ($-1 + 1$ SD) (ОИШ = 9,167; $p = 0,071$) и очень низким показателям АКМ (%) ($< -2,1$ SD) по сравнению с нормальными показателями АКМ (%) ($-1 + 1$ SD) ($p = 0,062$).

Заключение

У пациентов с МВ наблюдается повышенный риск избыточного накопления жира в ущерб костно-мышечной ткани при нормальном ИМТ. Измерение состава тела, включая данные о соотношении БМТ и ЖМТ, недостаточности белкового компонента питания в рационе и общем энергетическом метаболизме поможет улучшить состояние нутритивного статуса, уменьшить риск развития респираторных и метаболических осложнений у пациентов с МВ. По результатам анализа состава тела у детей с МВ показано увеличение доли ЖМТ через 1 год приема таргетного препарата.

Генотип RR гена *ACTN3* был ассоциирован с дефицитом ИМТ ($p = 0,048$). У носителей этого генотипа также отмечена тенденция к снижению ЖМТ ($p = 0,080$). При наличии генотипа GA гена *PPARGC1A* установлены тенденция к снижению показателей АКМ (%) ($1,1-2$ SD; $p = 0,071$) и очень низкие показатели АКМ (%) ($< -2,1$ SD; $p = 0,062$). Для получения

более достоверных результатов необходимо продолжить исследования.

Литература

1. Soltman S., Hicks R.A., Khan F.N., Kelly A. Body composition in individuals with cystic fibrosis. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2021; 26: 100272. DOI: 10.1016/j.jcte.2021.100272.
2. Calella P., Valerio G., Thomas M. et al. Association between body composition and pulmonary function in children and young people with cystic fibrosis. *Nutrition.* 2018; 48: 73–76. DOI: 10.1016/j.nut.2017.10.026.
3. Calella P., Valerio G., Brodlie M. et al. Cystic fibrosis, body composition, and health outcomes: a systematic review. *Nutrition.* 2018; 55–56: 1311–1339. DOI: 10.1016/j.nut.2018.03.052.
4. Wilschanski M., Munck A., Carrion E. et al. ESPEN-ESP-GHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin. Nutr.* 2024; 43 (2): 413–445. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.12.017.
5. WHO. Child growth standards. Available at: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/software>
6. López Cárdenes C.M., Merino Sánchez-Cañete A., Vicente Santamaría S. et al. Effects on growth, weight and body composition after CFTR modulators in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2024; 59 (12): 3632–3640. DOI: 10.1002/ppul.27272.
7. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И. Биоимпедансный анализ состава тела у пациентов с муковисцидозом. *Вопросы практической педиатрии.* 2023; 18 (1): 36–42. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-1-36-42.
8. Merlo C.A., Boyle M.P. Modifier genes in cystic fibrosis lung disease. *J. Lab. Clin. Med.* 2003; 141 (4): 237–241. DOI: 10.1067/mlc.2003.29.
9. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000; 67 (2): 117–133. DOI: 10.1159/000029497.
10. Salvatore F., Scudiero O., Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: the role of modifier genes. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 111 (1): 88–95. DOI: 10.1002/ajmg.10461.

Поступила: 17.01.25

Принята к печати: 14.03.25

References

1. Soltman S., Hicks R.A., Khan F.N., Kelly A. Body composition in individuals with cystic fibrosis. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2021; 26: 100272. DOI: 10.1016/j.jcte.2021.100272.
2. Calella P., Valerio G., Thomas M. et al. Association between body composition and pulmonary function in children and young people with cystic fibrosis. *Nutrition.* 2018; 48: 73–76. DOI: 10.1016/j.nut.2017.10.026.
3. Calella P., Valerio G., Brodlie M. et al. Cystic fibrosis, body composition, and health outcomes: a systematic review. *Nutrition.* 2018; 55–56: 1311–1339. DOI: 10.1016/j.nut.2018.03.052.
4. Wilschanski M., Munck A., Carrion E. et al. ESPEN-ESP-GHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin. Nutr.* 2024; 43 (2): 413–445. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.12.017.
5. WHO. Child growth standards. Available at: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/software>
6. López Cárdenes C.M., Merino Sánchez-Cañete A., Vicente Santamaría S. et al. Effects on growth, weight and body composition after CFTR modulators in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2024; 59 (12): 3632–3640. DOI: 10.1002/ppul.27272.
7. Maksimycheva T.Yu., Kondratyeva E.I. [Bioimpedance analysis (BIA) of body composition in patients with cystic fibrosis]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2023; 18 (1): 36–42. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-1-36-42 (in Russian).
8. Merlo C.A., Boyle M.P. Modifier genes in cystic fibrosis lung disease. *J. Lab. Clin. Med.* 2003; 141 (4): 237–241. DOI: 10.1067/mlc.2003.29.
9. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000; 67 (2): 117–133. DOI: 10.1159/000029497.
10. Salvatore F., Scudiero O., Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: the role of modifier genes. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 111 (1): 88–95. DOI: 10.1002/ajmg.10461.

Received: January 17, 2025

Accepted for publication: March 14, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Максимычева Татьяна Юрьевна — к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; ведущий научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; доцент кафедры диетологии и нутрициологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: t.y.leus@yandex.ru (SPIN-код: 7235-6564; Scopus ID: 57194199574; РИНЦ ID: 901195; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-7921>)

Tatyana Y. Maksimychева, 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, Leading Researcher, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region; Associate Professor, Department of Dietetics and Nutrition, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education", Ministry of Health of Russian Federation; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: t.y.leus@yandex.ru (SPIN-code: 7235-6564; Scopus ID: 57194199574; РИНЦ ID: 901195; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-7921>)

Мельяновская Юлия Леонидовна — 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; 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; РИНЦ ID: 963173; Web of Science Researcher ID: K-2145-2018; Scopus ID: 57204720120; 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; РИНЦ ID: 963173; Web of Science Researcher ID: K-2145-2018; Scopus ID: 57204720120; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Тарасов Максим Владимирович — лаборант-исследователь 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) 111-03-03; e-mail: mxmtarasov12@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5082-5655>)

Maxim V. Tarasov, Laboratory Research Assistant, Cystic Fibrosis Clinical Research 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: mxmtarasov12@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5082-5655>)

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; доцент кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-код: 9242-5976; Web of Science 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; Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics, Federal State-funded Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: elenafpk@mail.ru (495) 324-20-24; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-code: 9242-5976; Web of Science Researcher ID: S-3698-2016; Scopus Author ID: 23980606400; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3043-8674>)

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; Web of Science 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 (РИНЦ ID: 158176; Web of Science Researcher ID: P-9082-2016; Scopus ID: 24460426800; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9493-6544>)

Щелькалина Светлана Павловна — к. м. н., доцент кафедры кибернетики и информатики имени С.А.Гаспаряна медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 434-85-46; e-mail: Svetlanath@inbox.ru (SPIN-код: 9804-0820; Web of Science Researcher ID: K-2225-2016; Scopus ID: 56266977600; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3292-8949>)

Svetlana P. Shchelykalina, Candidate of Medicine, Associate Professor of the Department of Cybernetics and Informatics named after S.A.Gasparyan, Faculty of Medicine and Biology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 434-85-46; e-mail: Svetlanath@inbox.ru (SPIN-code: 9804-0820; Web of Science Researcher ID: K-2225-2016, Scopus ID: 56266977600; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3292-8949>)

Участие авторов

Максимычева Т.Ю. — значительное участие в разработке концепции и дизайна, сборе, анализе и интерпретации полученных данных; подготовка статьи; утверждение окончательного варианта статьи; ответственность за целостность всех частей статьи

Мельяновская Ю.Л. — проведение молекулярно-генетических исследований

Лошкова Е.В. — проведение статистического анализа, ассоциативного поиска, анализ результатов

Балинова Н.В. — проведение молекулярно-генетических исследований

Тарасов М.В. — проведение молекулярно-генетических исследований, внесение в базу данных

Щелькалина С.П. — 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

Maksimychева T.Yu. — significant participation in the development of the concept and design, collection, analysis and interpretation of the obtained data; preparation of the article; approval of the final version of the article; responsibility for the integrity of all parts of the article.

Melyanovskaya Yu.L. — molecular genetic studies

Loshkova E.V. — statistical analysis, associative search, analysis of the results

Balinova N.V. — molecular genetic studies

Tarasov M.V. — molecular genetic studies, entering the data into the database

Shchelykalina S.P. — 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, and are acceptable for the integrity of all parts of the article.

Опыт применения препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у взрослых пациентов с муковисцидозом в Омской области

Н.В.Овсянников¹, О.А.Билевич¹ ✉, В.Г.Бережной², Е.В.Романовская², О.П.Минькович²,
Е.И.Барабанова², М.Н.Каримов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, 12

² Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области»: 644007, Россия, Омск, ул. Булатова, 103

Резюме

Препарат элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор — модулирующий белок регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (МВ) — в настоящее время произвел революцию в лечении пациентов с МВ, особенно при наличии в генотипе по крайней мере 1 генетического варианта (мутации) F508del. CFTR-модуляторы характеризуются индивидуальной фармакокинетической изменчивостью и склонностью к межлекарственным взаимодействиям, что обуславливает различный эффект от их применения у разных пациентов. Приводится опыт использования в течение 12 мес. препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор для таргетной терапии взрослых пациентов с МВ. **Целью** работы явилось изучение эффективности и побочных эффектов препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор в течение 12 мес. лечения взрослых пациентов с МВ в Омской области. **Материалы и методы.** Приводится опыт использования в течение 12 мес. препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор для таргетной терапии взрослых пациентов с МВ. **Результаты.** Продemonстрированы положительный эффект, хорошая переносимость и безопасность применения комбинированного препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор для лечения взрослых пациентов с МВ. **Заключение.** Своевременное начало таргетной терапии МВ в детском возрасте, вероятно, будет являться профилактикой развития тяжелых проявлений заболевания, однако следует продолжать наблюдение за пациентами с МВ, получающими таргетную терапию.

Ключевые слова: муковисцидоз, элексакафтор, тезакафтор, ивакафтор, взрослые пациенты, Омская область.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Спонсорская поддержка публикации отсутствовала.

Этическая экспертиза. Информированное добровольное согласие пациентов на публикацию данных в научном журнале получено.

© Овсянников Н.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Овсянников Н.В., Билевич О.А., Бережной В.Г., Романовская Е.В., Минькович О.П., Барабанова Е.И., Каримов М.Н. Опыт применения препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у взрослых пациентов с муковисцидозом в Омской области. *Пульмонология*. 2025; 35 (2): 282–289. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-282-289

The experience with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor in adult patients with cystic fibrosis in the Omsk region

Nikolay V. Ovsyannikov¹, Olga A. Bilevich¹ ✉, Vadim G. Berezhnoy², Elena V. Romanovskaya²,
Olga P. Minkovich², Elena I. Barabanova², Marsel N. Karimov²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Omsk State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Lenina 12, Omsk, 644099, Russia

² Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region “Clinical Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of Omsk Region”: ul. Bulatova 105, Omsk, 644007, Russia

Abstract

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor, a drug modulating the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein, is currently revolutionizing the management of patients with cystic fibrosis, particularly those with at least one F508del variant. CFTR modulators are characterized by individual pharmacokinetic variability and a tendency to drug-drug interactions, which accounts for their variable effects in different patients. This article reports the experience of using the targeted therapy of cystic fibrosis, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor, for the treatment of adult patients with cystic fibrosis for a year. **The aim** was to study the efficacy and side effects of the drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor during 12 months of treatment of adult patients with cystic fibrosis in the Omsk region. **Methods.** The article presents the experience of using elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor for targeted therapy of adult patients with CF for 12 months. **Results.** The positive effect, good tolerability and safety of the combined drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor for the treatment of adult patients with CF were demonstrated. **Conclusion.** Timely initiation of targeted therapy for CF in childhood is likely to prevent the development of severe manifestations of the disease, but monitoring of patients with CF receiving targeted therapy should be continued.

Key words: cystic fibrosis, elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor, adult patients, Omsk region.

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

Funding. The publication had no financial support.

Ethical expertise. The patients gave informed voluntary consent to publish the data in a scientific journal.

© Ovsyannikov N.V. et al., 2025

For citation: Ovsyannikov N.V., Bilevich O.A., Berezhnoy V.G., Romanovskaya E.V., Minkovich O.P., Barabanova E.I., Karimov M.N. The experience with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor in adult patients with cystic fibrosis in the Omsk region. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (2): 282–289 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-282-289

Муковисцидоз (МВ) — это моногенное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. МВ развивается вследствие мутации гена, локализованного на длинном плече 7-й хромосомы. Впервые ген МВ — трансмембранный регулятор проводимости МВ (CFTR) — идентифицирован в 1989 г. Ген CFTR содержит 27 экзонов и охватывает 250 000 пар нуклеотидов, контролирует структуру и функцию одноименного белка. В настоящее время доказано, что CFTR является собственным хлоридным каналом.

Мутация гена МВ вызывает нарушение функции белка CFTR, который располагается в апикальной части мембраны эпителиальных клеток дыхательных путей (ДП), слюнных, потовых желез, поджелудочной железы, кишечнике. CFTR внутри клетки локализуется на поверхности апикальной мембраны, в мембранах эндоплазматического ретикулума, в составе пиноцитозных пузырьков. CFTR, являясь трансмембранным белком, относящимся к аденозинтрифосфат-связанным протеинам, работает как зависимый от циклического аденозинмонофосфата канал. Повреждающее действие мутации гена CFTR на молекулярном уровне проявляется в виде уменьшения синтеза, нарушения внутриклеточного транспорта и функции CFTR как ионного канала, что вызывает нарушение экскреции ионов хлора. Установлено > 1 600 мутаций CFTR, однако в подавляющем большинстве случаев выявляется мутация F508del. Мутации гена CFTR нарушают транспорт и секрецию ионов хлора, что приводит к увеличению реабсорбции натрия железистыми клетками, нарушению электрического потенциала просвета, изменению электролитного состава и дегидратации секрета желез внешней секреции. В результате выделяемый секрет становится чрезмерно густым и вязким. Клинически МВ манифестируется в виде системной дисфункции экзокринных желез, которая приводит к обструкции ДП, рецидивирующей респираторной инфекции, экзокринной недостаточности поджелудочной железы, мальдигестии и мальабсорбции, развитию синдрома холестаза, у мужчин из-за недоразвития семявыводящих протоков снижается репродуктивная функция [1, 2].

Большое значение в патогенезе МВ имеют инфекции ДП. Микрофлора, выделяемая из ДП у пациентов с МВ, отличается сложным сочетанием культивируемых и некультивируемых микроорганизмов. Наиболее актуальны *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* spp., могут встречаться *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, а также хроническая колонизация микроорганизмами

семейства *Enterobacteriales*. Встречается инфекция, вызванная *Burkholderia gladioli*, *Inquilinus* spp., *Ralstonia* spp., *Cupriavidus* spp., *Pandora* spp., *Mycobacterium abscessus* complex, *Mycobacterium avium* complex и другие микобактерии, грибы — *Aspergillus* spp., *Scedosporium* spp., *Trichosporon* spp., вирусы — *Respiratory syncytial virus*, *Influenza virus*, *Adenovirus*, *Rhinovirus*, *Coronavirus*, *Parainfluenza virus*, *Human metapneumovirus*. В 2/3 случаев респираторная инфекция вызывается не монокультурой, а ассоциацией микроорганизмов, что характерно для МВ [2].

В диагностике и лечении МВ отмечается значительный прогресс благодаря проведению неонатального скрининга и совершенствованию методов лечения: использованию микросферических ферментов, ингаляционных форм антибактериальных препаратов, агрессивных методов алиментарной поддержки; при этом средняя продолжительность жизни пациентов с МВ увеличилась с 1 года в 1938 г. до 38 лет в странах Западной Европы, США и Московской области к 2010 г. [1].

Дальнейшее развитие терапии МВ связано с разработкой и внедрением патогенетической (таргетной) терапии [3–5]. Препараты таргетной терапии по механизму действия подразделяются на корректоры, основной задачей которых является увеличение количества полноценного белка CFTR на мембране экзокринной железы, и потенциаторы — соединения, улучшающие работу уже сформированного хлорного канала [6]. В современной клинической практике для терапии МВ используются 4 таргетных препарата (CFTR-модуляторы). В Российской Федерации в 2021 г. зарегистрирована только комбинация ивакафтор + лумакафтор [7]. Комбинированный препарат таргетной терапии МВ элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор зарегистрирован на территории Российской Федерации 13.06.23. Он применяется у взрослых и детей старше 6 лет с мутацией F508del или другими мутациями, указанными в инструкции. При назначении комбинации элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор увеличивается количество и функция белка CFTR на клеточной поверхности [8]. Элексакафтор и тезакафтор действуют как корректоры CFTR, восстанавливая процессинг белка CFTR, чтобы увеличить количество белка CFTR на клеточной поверхности [9]. Сочетание повышенного содержания белка CFTR в правильном положении на клеточной поверхности с потенцированием ивакафтором открытия хлоридных каналов приводит к усилению транспорта хлоридов и разжижению секреции слизи [10]. Комбинация

ивакафтор / тезакафтор / элексакафтор показана носителям хотя бы одного из 178 генетических вариантов, в т. ч. F508del [11].

Приводится опыт использования в течение 1 года препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор в качестве таргетной терапии взрослых пациентов с МВ при наличии в генотипе мутации F508del в гомозиготном состоянии.

Целью исследования являлось изучение эффективности применения и нежелательных реакций на препарат элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор в течение 12 мес. лечения взрослых пациентов с МВ в Омской области.

Материалы и методы

В исследование (2021–2022) были включены 3 пациентки: пациентка Б. 21 года, пациентка С. 29 лет и пациентка Ф. 31 года. Диагноз МВ установлен у пациентки Б. в возрасте 3,5 года, у пациентки С. — в 3 года, у пациентки Ф. — в 25 лет.

Генетический диагноз:

- у пациентки Б. — патогенный вариант с.1521_1523delCTT (F508del; p.Phe508del) в гомозиготном состоянии и вариант с.1399C>T(L467F; p.Leu467Phe) в гетерозиготном состоянии, зарегистрировано 2 копии экзона 11 гена *CFTR*, таким образом, на одной из хромосом выявлен комплексный аллель с.[1521_1523delCTT;1399C>T]. p.[F508del;L467F];
- у пациентки С. — мутация F508del в гомозиготном состоянии;
- у пациентки Ф. — патогенный вариант с.1521_1523delCTT (F508del; p.Phe508del) в гомозиготном состоянии, протяженных делеций / дупликаций экзонов 1–27 гена *CFTR* не обнаружено.

Хлориды пота определялись методом Гибсона—Кука.

Хлориды пота у пациентки Б. за период наблюдения — 50,9–69,8 ммоль / л; у пациенток С. и Ф. хлориды пота непосредственно перед началом таргетной терапии не исследовались по техническим причинам, архивные данные утрачены.

Все пациентки страдали МВ смешанной формы, тяжелого течения, осложненной развитием бронхоэктазов, хроническим высевом *P. aeruginosa*, *S. aureus*, периодическим высевом *Achromobacter xylosoxidans*, хроническим панкреатитом с экскреторной недостаточностью. Одна из пациенток перенесла аллергический бронхолегочный аспергиллез (2008–2014), в результате лечения достигнута ремиссия.

У всех пациенток имелись показания к назначению препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (100 / 50 / 75 мг) + ивакафтор 150 мг, в частности:

- возраст старше 6 лет;
- наличие в генотипе хотя бы 1 мутации F508del или одного из 178 патогенных вариантов гена *CFTR*, который реагирует на лечение препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор;
- хронический характер высева грамотрицательной флоры.

Противопоказаний к назначению препарата у всех трех пациенток не отмечено, все они подписали информированное согласие на прием препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор, амбулаторно получали постоянную базисную терапию, включающую введение через небулайзер ипратропия бромид 0,00025 + фенотерола гидробромид 0,0005, дорназы альфа 2,5 мг, гипертонического 7%-го раствора с 0,1%-ным раствором натрия гиалуроната, ас-треонама, панкреатина, кинезитерапию.

Перед назначением терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у пациентки Б. состояние было расценено как тяжелое, у пациентки С. — средней тяжести, у пациентки Ф. — относительно удовлетворительное. У всех пациенток за предшествующий год наблюдения отмечено по 2 обострения; течение заболевания расценивалось как прогрессирующее по бронхитическому типу.

Решение о назначении лечения препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (100 / 50 / 75 мг) + ивакафтор (150 мг) в качестве патогенетической терапии 3 взрослым пациенткам, проживающим на территории Омской области, получавшим динамическое наблюдение и лечение на базе Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области», принято консилиумом Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства и врачебной комиссии по лекарственному обеспечению Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области».

В соответствии со статьей 47 Федерального закона от 12.04.10 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и постановления Правительства Российской Федерации от 01.06.21 № 853 «Об утверждении правил ввоза лекарственных средств для медицинского применения в Российскую Федерацию и признания утратившими силу некоторых актов и отдельных положений актов Правительства Российской Федерации» до 2022 г. приобретен и ввезен на территорию Российской Федерации незарегистрированный лекарственный препарат элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (100 / 50 / 75 мг соответственно) и ивакафтор 150 мг таблетки для приема внутрь.

До начала лечения проведено обследование пациенток, включающее определение показателей массы тела / роста, артериального давления, пульсоксиметрии, клинический анализ и биохимическое исследование крови, функций внешнего дыхания, таких как объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), индекс Тиффно (ОФВ₁ / ФЖЕЛ) с проведением пробы на обратимость обструкции.

Контроль клинических, лабораторных и инструментальных показателей осуществлялся каждые 3 мес. после начала таргетной терапии. Препарат назначался согласно инструкции в дозе, соответствующей возрасту пациентов:

Таблица
Клинико-лабораторные и инструментальные показатели пациентов за 12 мес. терапии препаратом элесакафтор / тезакафтор / ивакафтор 150 мг
Table
Clinical, laboratory and instrumental parameters during 12 months of therapy with elexacafort / tezacafort / ivacafort 150 mg

Показатель / период	Пациентка Б. 21 года						Пациентка С. 29 лет						Пациентка Ф. 31 года					
	Начало			Месяц			Начало			Месяц			Начало			Месяц		
	3-й	6-й	9-й	12-й	3-й	6-й	9-й	12-й	3-й	6-й	9-й	12-й	3-й	6-й	9-й	12-й	3-й	6-й
ИМТ, кг / м ²	16,21	16,61	17,4	17,8	18,2	18,2	19,3	18,5	19,3	19,3	18,5	19,3	19,7	16,01	15,63	15,63	15,63	15,63
АЛТ, ед. / л	17,9	15,0	25,1	20,5	18,8	18,8	12,3	5,5	9,7	10,2	11,3	11,3	6,2	16,7	14,1	13,6	8,6	8,6
АСТ, ед. / л	29	19,9	20	22,5	23,6	23,6	14,6	14,8	6,5	8,4	8,4	14,5	18,5	17,6	15,3	11,7	13,9	13,9
Общий билирубин, ммоль / л	11,2	10,4	9,2	10,3	9,0	9,0	7,6	10	7,4	9	10	10	10,8	11	7,5	8,3	8,3	8,3
γ-ГТП	15,1	15,0	11,5	14,3	–	–	22,5	25,3	15,9	18,7	19,8	19,8	13,3	–	35,2	–	22,5	22,5
ЩФ	91	99	89	81	–	–	62	64	48	76	68	68	70	82	79	–	90	90
СРБ	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6	6	10	6	6	6	6	6,0	–	< 6	–	< 6	< 6
Глюкоза натощак, ммоль / л	4,4	4,7	4,3	5,1	4,9	4,9	4,5	–	–	–	–	4,7	–	–	–	–	–	–
Анализ крови:																		
• на общий IgE, МЕ / мл (норма < 87)	80	–	–	–	126	126	–	–	–	–	–	2,06	26,9	–	–	–	–	–
• на IgG к аспергиллезу, мг / л (норма < 50)	17,4	–	–	–	1,322 (положит. < 1)	1,322 (положит. < 1)	–	–	–	–	–	–	10	–	–	–	–	–
ОФВ ₁ , % долж.																		
• до пробы	43	37	56	63	61	61	32	33	34	34	34	34	34	56	56	36	39	42
• после ингаляции сальбутамола 400 мкг	45	97,4	–	Отказ*	–	–	33	34	36	37	37	37	37	57	57	–	Отказ*	–
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, % долж.																		
• до пробы	76,1	39	91	93	86,6	86,6	85	71	72	72	72	83	69	69	63	71	66	66
• после пробы	77,58	88	–	Отказ*	–	–	64	66	69	68	68	68	69,5	69,5	–	Отказ*	–	–
АД, мм рт. ст.	90 / 60	100 / 60	100 / 60	110 / 70	100 / 60	100 / 60	110 / 70	100 / 70	110 / 70	110 / 70	120 / 80	110 / 70	90 / 60	100 / 60	90 / 60	100 / 60	90 / 60	90 / 60
Пульсоксиметрия, пульс / SpO ₂ , %	84 / 98	90 / 98	78 / 98	72 / 98	78 / 98	78 / 98	95 / 76	94 / 78	95 / 82	96 / 86	95 / 88	95 / 88	80 / 95	72 / 96	80 / 95	72 / 96	90 / 96	90 / 96
Число обострений за год	2	1	0	0	0	0	2	0	1	1	1	0	2	0	1	1	0	0

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; γ-ГТП – γ-глутамилтранспептидаза; ЩФ – щелочная фосфатаза; СРБ – С-реактивный белок; Ig – иммуноглобулин; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; АД – артериальное давление; SpO₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; * – отказ от проведения пробы по субъективным причинам.
 Note: * , refused to conduct the test for subjective reasons.

- утренняя доза — 2 таблетки элексакафтор 100 мг / тезакафтор 50 мг / ивакафтор 75 мг;
- вечерняя доза — 1 таблетка ивакафтор 150 мг.

Результаты

Результаты обследования за период наблюдения в динамике представлены в таблице.

В результате проведенного лечения у пациентки Б. отмечено значительное уменьшение обструктивного синдрома, количества отделяемой мокроты, увеличение толерантности к физической нагрузке, купирование диспепсических расстройств (стул 1 раз в день, оформленный, нежирный, исчезли жалобы на вздутие живота), увеличение индекса массы тела с 16,21 до 18,2 кг / м². За 1 год наблюдения отмечено 1 обострение заболевания. У 2 других пациенток по данным объективного обследования столь явной положительной динамики не отмечено, они перенесли по 2 обострения заболевания за год. Обострения были нетяжелые, госпитализации в стационар не потребовалось. Показатели хлоридов пота, определяемые методом Гибсона—Кука, у пациентки Б. 29.04.22 составили 60 ммоль / л, у пациентки С. (07.04.23) — 26,8 ммоль / л, у пациентки Ф. (21.04.23) — 50,53 ммоль / л.

За период наблюдения до назначения таргетной терапии у всех пациенток регистрировался хронический высев *P. aeruginosa*, *S. aureus*, периодический высев *A. xylosoxidans*, Через 1 год от начала лечения в мокроте у пациенток выявлена следующая микрофлора:

- у пациентки Б. — *P. aeruginosa* 10⁶ КОЕ / мл, *Enterococcus faecalis* 10⁵ КОЕ / мл, *Streptococcus mitis* 10⁶ КОЕ / мл, *Candida albicans* 10¹ КОЕ / мл; микрофлора чувствительна к широкому спектру антибактериальных препаратов;
- у пациентки С. — *P. aeruginosa* 10⁷ КОЕ / мл, обладающая мультирезистентностью, *Candida kefyr* 10¹ КОЕ / мл, чувствительные к вориконазолу и флуконазолу;
- у пациентки Ф. — *S. aureus* 10³ КОЕ / мл полирезистентный, *A. xylosoxidans* 10³ КОЕ / мл полирезистентный, *C. albicans* 10² КОЕ / мл, чувствительный к вориконазолу и флуконазолу.

Нежелательных реакций, развившихся у пациенток в процессе лечения препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор, не отмечено.

Обсуждение

Целью исследования являлось изучение эффективности препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор, применяемого в течение 12 мес. у взрослых пациентов с МВ, при этом подразумевалось, в первую очередь, получение опыта применения этой комбинации при лечении взрослых пациентов МВ в Омской области. Лечение взрослых пациентов с МВ представляет большие трудности, поскольку длительное течение заболевания вызывает развитие необратимых изменений в виде бронхоэктазов, сопровождающихся хроническим воспалением, инфицированием антибиотикорезистентной грамотрицательной микрофлорой,

формированием кистозного фиброза поджелудочной железы с экзокринной недостаточностью.

По данным многочисленных клинических и доклинических исследований показано, что дыхательные пути пациентов с МВ представляют собой изначально аномальную провоспалительную среду из-за повышенного окислительного стресса и аномального метаболизма липидов. Это может быть напрямую связано с дефицитом CFTR, который, по-видимому, вызывает окислительно-восстановительный дисбаланс в эпителиальных клетках и внеклеточной жидкости. Эти изменения играют важную роль в прогрессировании хронического повреждения легких [12]. По результатам настоящего исследования положительной динамики в отношении микрофлоры дыхательных путей не получено.

В качестве результатов терапии следует ожидать снижения уровня хлоридов пота [4], однако в настоящем исследовании показатели хлоридов пота на фоне проводимой терапии у 2 пациенток оставались высокими (> 30 ммоль / л). У 3-й пациентки функция CFTR-канала восстановилась.

Препараты, модулирующие белок регулятора трансмембранной проводимости CFTR при МВ, а именно — ивакафтор, лумакафтор, тезакафтор и элексакафтор, в настоящее время произвели революцию в лечении пациентов с МВ, особенно при наличии по крайней мере 1 мутации F508del, выявляемой у 51 % пациентов в Российской Федерации. CFTR-модуляторы в основном метаболизируются цитохромами P450 3A4, ферментативная активность которых зависит от факторов окружающей среды и чувствительна к ингибированию и индукции. Препарат не назначается при приеме препаратов — мощных индукторов изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), в данном случае пациенты не получали препараты, являющиеся индукторами изофермента цитохрома P450 3A4. Известно, что ивакафтор может ингибировать CYP2C9, поэтому рекомендуется проводить мониторинг уровня международного нормализованного отношения во время совместного приема препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор с варфарином, однако в данном исследовании варфарин не применялся. При назначении препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор может повышаться экспозиция дигоксина, что следует учитывать при терапии. В данном случае дигоксин также не назначался. Таким образом, модуляторы CFTR характеризуются важной индивидуальной фармакокинетической изменчивостью, а также склонностью к межлекарственным взаимодействиям. Тем не менее эти модуляторы CFTR назначаются в стандартных дозах, при этом они соответствуют всем критериям официальной программы терапевтического лекарственного мониторинга (*Therapeutic Drug Monitoring* — TDM), которую следует учитывать в случаях клинической токсичности, меньшего, чем ожидалось, клинического ответа, лекарственного или пищевого взаимодействия, различных подгрупп пациентов (например, педиатрические) и при мониторинге краткосрочной приверженности. Информация о взаимосвязи между

воздействием препарата CFTR и клиническим ответом все еще ограничена [13, 14].

При рассмотрении вопроса о назначении таргетной терапии препаратом элексакафтор / ивакафтор / тезакафтор + ивакафтор и отсутствии эффекта от терапии в течение 12 мес. рекомендуется дополнительное обследование пациента на носительство комплексного аллеля — секвенирование всего гена *CFTR* для выявления носительства комплексных аллелей, которые могут обуславливать устойчивость к таргетной терапии препаратом лумакафтор / ивакафтор. При этом минимально необходимым объемом исследования в данном случае будет анализ варианта L467F(NM_000492.3:c.1399C>T; NP_000483.3:p.(Leu467Phe)), доказательно приводящего к резистентности к терапии [7]. Следует отметить, что у 1-й пациентки — носителя комплексного аллеля — получены самые высокие показатели хлоридов пота, что обусловлено ее генотипом. В то же время показаний для прекращения терапии у этих пациентов не выявлено. Поскольку решение о назначении лечения препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (100 / 50 / 75 мг) + ивакафтор (150 мг) в качестве таргетной терапии этим пациенткам принято консилиумом Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, то для решения вопроса о продолжении или отмене терапии необходимо проведение повторного консилиума.

Тем не менее следует отметить, что при МВ тройная комбинация препаратов элексакафтор, тезакафтор и ивакафтор показала свою безопасность и эффективность в исследованиях фазы III у пациентов в возрасте старше 12 лет с наличием ≥ 1 аллели F508del CFTR [15, 16]. В настоящее время высокоэффективная терапия CFTR-модуляторами стала доступной более чем для 85 % популяции больных МВ старше 12 лет в форме комбинации элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор [17].

Заключение

Продemonстрированы положительный эффект, хорошая переносимость и безопасность применения препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор для лечения взрослых пациентов с МВ в Омской области в течение 12 мес. В то же время модуляторы CFTR характеризуются индивидуальной фармакокинетической изменчивостью и склонностью к межлекарственным взаимодействиям, что обуславливает различный эффект от их применения у разных пациентов. Поэтому перед назначением терапии необходимо обследование пациента на носительство комплексных аллелей — секвенирование всего гена *CFTR*, что может обуславливать устойчивость к таргетной терапии [7]. Следует отметить, что начало применения таргетной терапии МВ у взрослых пациентов с продолжительным «стажем» заболевания, осложненного формированием бронхоэктазов, хроническим высевом *P. aeruginosa*, *S. aureus*, периодическим высевом *A. xylosoxidans*, хро-

ническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью, в определенной степени нивелирует эффект от ее применения. Вероятно, своевременное начало таргетной терапии МВ в детском возрасте будет являться профилактикой развития тяжелых проявлений этого заболевания, следует также продолжить наблюдение за настоящими и новыми пациентами с МВ, получающими таргетную терапию.

Литература

1. Чучалин А.Г., ред. Пульмонология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
2. Союз педиатров России. Кистозный фиброз (муковисцидоз). Клинические рекомендации. 2021. Доступно на: <https://mu-koviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> [Дата обращения: 20.05.23].
3. Косарева А.Р., Башкина О.А., Сергиенко Д.Ф. Опыт применения лумакафтора / ивакафтора у детей с муковисцидозом в Астраханской области. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022; 7 (4): 101–108. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.4.12.
4. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Усачева М.В., Крылова Н.А. Патогенетическое лечение муковисцидоза: первый клинический случай в России. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 298–301. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-298-301.
5. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 235–238. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238.
6. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146.
7. Союз педиатров России и др. Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза). Методические рекомендации. 2022. Доступно на: https://amg-genetics.ru/pdf/2022/kistozniy_fibroz_klin_rek_2022.pdf [Дата обращения: 20.05.23].
8. DailyMed. Trikafta-elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor kit. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f354423a-85c2-41c3-a9db-0f3aee135d8d> [Accessed: May 20, 2023].
9. Zaher A., ElSaghy J., ElSori D. et al. A review of trikafta: triple cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulator therapy. *Cureus*. 2021; 13 (7): e16144. DOI: 10.7759/cureus.16144.
10. National Library of Medicine. Tezacaftor. *PubChem* [Website]. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tezacaftor> [Accessed: May 20, 2023].
11. 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.
12. Moliteo E., Sciacca M., Palmeri A. et al. Cystic fibrosis and oxidative stress: the role of CFTR. *Molecules*. 2022; 27 (16): 5324. DOI: 10.3390/molecules27165324.
13. Choong E., Sauty A., Koutsokera A. et al. Therapeutic drug monitoring of ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, and elexacaftor in cystic fibrosis: where are we now? *Pharmaceutics*. 2022; 14 (8): 1674. DOI: 10.3390/pharmaceutics14081674.
14. Giallongo A., Parisi G.F., Papale M. et al. Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on cardiorespiratory polygraphy parameters and respiratory muscle strength in cystic fibrosis patients with severe lung disease. *Genes (Basel)*. 2023; 14 (2): 449. DOI: 10.3390/genes14020449.
15. Tsai A., Wu S.P., Haseltine E. et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of CFTR modulation in people with cystic fibrosis transitioning from mono or dual regimens to triple-combination elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Pulm. Ther*. 2020; 6 (2): 275–286. DOI: 10.1007/s41030-020-00124-7.
16. Barry P.J., Mall M.A., Álvarez A. et al. Triple therapy for cystic fibrosis phe508del-gating and -residual function genotypes. *N. Engl. J. Med*. 2021; 385 (9): 815–825. DOI: 10.1056/NEJMoa2100665.

17. King J.A., Nichols A.L., Bentley S. et al. An update on CFTR modulators as new therapies for cystic fibrosis. *Paediatr. Drugs*. 2022; 24 (4): 321–333. DOI: 10.1007/s40272-022-00509-y.

Поступила: 26.06.23
Принята к печати: 11.01.24

References

1. Chuchalin A.G., ed. [Pulmonology. National leadership]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (in Russian).
2. Union of Pediatricians of Russia. [Cystic fibrosis. Clinical guidelines]. 2021. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> [Accessed: May 20, 2023] (in Russian).
3. Kosareva A.R., Bashkina O.A., Sergienko D.F. [Experience of using lumacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis in the Astrakhan region]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022; 7 (4): 101–108. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.4.12 (in Russian).
4. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Usacheva M.V., Krylova N.A. [Pathogenic treatment of cystic fibrosis: the first clinical case in Russia]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (2): 298–301. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-298-301 (in Russian).
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 (6): 235–238. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238 (in Russian).
6. Kondratyeva E.L., Amelina E.L., Chernukha M.Yu. et al. [Review of clinical guidelines “Cystic fibrosis” (2020)]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146 (in Russian).
7. Union of pediatricians of Russia. [Targeted therapy of cystic fibrosis (cystic fibrosis). Guidelines]. 2022. Available at: https://amg-genetics.ru/pdf/2022/kistozniy_fibroz_klin_rek_2022.pdf [Accessed: May 20, 2023] (in Russian).
8. DailyMed. Trikafta-elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor kit. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f354423a-85c2-41c3-a9db-0f3aee135d8d> [Accessed: May 20, 2023].
9. Zaher A., ElSaygh J., ElSori D. et al. A review of trikafta: triple cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulator therapy. *Cureus*. 2021; 13 (7): e16144. DOI: 10.7759/cureus.16144.
10. National Library of Medicine. Tezacaftor. *PubChem* [Website]. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tezacaftor> [Accessed: May 20, 2023].
11. 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.
12. Moliteo E., Sciacca M., Palmeri A. et al. Cystic fibrosis and oxidative stress: the role of CFTR. *Molecules*. 2022; 27 (16): 5324. DOI: 10.3390/molecules27165324.
13. Choong E., Sauty A., Koutsokera A. et al. Therapeutic drug monitoring of ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, and elexacaftor in cystic fibrosis: where are we now? *Pharmaceutics*. 2022; 14 (8): 1674. DOI: 10.3390/pharmaceutics14081674.
14. Giallongo A., Parisi G.F., Papale M. et al. Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on cardiorespiratory polygraphy parameters and respiratory muscle strength in cystic fibrosis patients with severe lung disease. *Genes (Basel)*. 2023; 14 (2): 449. DOI: 10.3390/genes14020449.
15. Tsai A., Wu S.P., Haseltine E. et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of CFTR modulation in people with cystic fibrosis transitioning from mono or dual regimens to triple-combination elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Pulm. Ther.* 2020; 6 (2): 275–286. DOI: 10.1007/s41030-020-00124-7.
16. Barry P.J., Mall M.A., Álvarez A. et al. Triple therapy for cystic fibrosis phe508del-gating and -residual function genotypes. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385 (9): 815–825. DOI: 10.1056/NEJMoa2100665.
17. King J.A., Nichols A.L., Bentley S. et al. An update on CFTR modulators as new therapies for cystic fibrosis. *Paediatr. Drugs*. 2022; 24 (4): 321–333. DOI: 10.1007/s40272-022-00509-y.

Received: June 26, 2023

Accepted for publication: January 11, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Овсянников Николай Викторович — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3812) 73-33-37; e-mail: niklajovs@rambler.ru (SPIN-код: 4362-9800; Scopus Author ID: 36164474700; Author ID: 635834; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-7881>)

Nikolay V. Ovsyannikov, Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of Department of Internal Diseases Propedeutics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Omsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 73-33-37; e-mail: niklajovs@rambler.ru (SPIN-code: 4362-9800; Scopus Author ID: 36164474700; Author ID: 635834; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-7881>)

Билевич Ольга Анатольевна — к. м. н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3812) 73-33-37; e-mail: bilewich@mail.ru (SPIN-код: 8290-0245; Author ID: 665766; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2583-5648>)

Olga A. Bilevich, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Omsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 73-33-37; e-mail: bilewich@mail.ru (SPIN-code: 8290-0245; Author ID: 665766; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2583-5648>)

Бережной Вадим Григорьевич — к. м. н., главный врач Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области»; тел.: (3812) 25-55-55; e-mail: neva2555@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8159-2471>)

Vadim G. Berezhnoy, Candidate of Medicine, Chief medical officer, Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region “Clinical Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of Omsk Region”; tel.: (3812) 25-55-55; e-mail: neva2555@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8159-2471>)

Романовская Елена Викторовна — заместитель главного врача по терапии и реабилитации Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области»; тел.: (3812) 25-45-75; e-mail: roma.kmh@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-6874>)

Elena V. Romanovskaya, deputy Chief Physician, Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region “Clinical Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of Omsk Region”; tel.: (3812) 25-45-75; e-mail: roma.kmh@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-6874>)

Минькович Ольга Павловна — врач-пульмонолог терапевтического отделения Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области»; тел.: (3812) 25-55-26; e-mail: o.minkovich@clinica-omsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4223-8183>)

Olga P. Minkovich, pulmonologist of therapeutic department Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region “Clinical Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of Omsk Region”; tel.: (3812) 25-55-26; e-mail: o.minkovich@clinica-omsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4223-8183>)

Барabanова Елена Игоревна — врач-терапевт терапевтического отделения Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области»; тел.: (3812) 25-55-26; e-mail: e.barabanova@clinica-omsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9061-9005>)

Elena I. Barabanova, therapist of therapeutic department Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region “Clinical Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of Omsk Region”; tel.: (3812) 25-55-26; e-mail: e.barabanova@clinica-omsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9061-9005>)

Каримов Марсель Наильевич — врач-терапевт терапевтического отделения Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области»; тел.: (3812) 25-55-26; e-mail: m.karimov@clinica-omsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9312-7849>)

Marsel N. Karimov, therapist of therapeutic department Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region “Clinical Medical and Surgical Center of

the Ministry of Health of Omsk Region”; tel.: (3812) 25-55-26; e-mail: m.karimov@clinica-omsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9312-7849>)

Участие авторов

Овсянников Н.В. — концепция и дизайн исследования, обследование пациентов, установление диагноза, обработка материала, написание текста, редактирование

Билевич О.А. — обследование пациентов, установление диагноза, обработка материала, написание текста, доработка статьи

Бережной В.Г. — обследование пациентов, установление диагноза, обработка материала

Романовская Е.В. — обследование пациентов, установление диагноза, обработка материала

Минькович О.П. — обследование пациентов, установление диагноза, обработка материала

Барabanова Е.И. — обследование пациентов, установление диагноза, обработка материала

Каримов М.Н. — обследование пациентов, установление диагноза, обработка материала

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

Ovsyannikov N.V. — concept and design of the study, patient examination, diagnosis, material processing, text writing, editing

Bilevich O.A. — patient examination, diagnosis, processing of the material, writing the text, revision of the article

Berezhnoy V.G. — patient examination, diagnosis, processing of the material

Romanovskaya E.V. — patient examination, diagnosis, processing of the material

Minkovich O.P. — patient examination, diagnosis, processing of the material

Barabanova E.I. — patient examination, diagnosis, processing of the material

Karimov M.N. — patient examination, diagnosis, processing of the material

All authors have 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.

Евгений Иванович Шмелев. К 80-летию со дня рождения

Evgeniy I. Shmelev. To the 80th birthday



11 февраля 2025 г. исполнилось 80 лет со дня рождения д. м. н., профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, главного научного сотрудника ФГБНУ «ЦНИИТ» Евгения Ивановича Шмелева.

В 1968 г. Е.И.Шмелев окончил лечебный факультет Смоленского медицинского института. В 1973 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Сенсибилизация и аллергия к антибиотикам у больных острыми и хроническими пневмониями». В 1977–1987 гг. занимал должность старшего научного сотрудника ЦНИИ гематологии и переливания крови. В 1983 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Иммунокорригирующая терапия хронических неспецифических заболеваний легких».

В 1994 г. Евгений Иванович возглавил отдел гранулематозных заболеваний легких ЦНИИ туберкулеза РАМН, позже реорганизованный в отдел дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения, которым руководил до 2020 г.

Е.И.Шмелев проводил исследования по изучению сочетаний туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний легких. Под его руководством разработаны и внедрены программы компенсации бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких и антибактериальной терапии инфекционных обструкций бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), создан русифицированный опросник для оценки качества жизни больных ХОБЛ. Евгений Иванович является соавтором Федеральной программы по ХОБЛ и идиопатическому легочному фиброзу, осуществлял руководство научной группой,

в задачи которой входило выполнение Государственной программы 069.08 по интеграции фтизиатрии и пульмонологии.

Научная деятельность профессора Е.И.Шмелева посвящена самым актуальным проблемам современной медицины. В последние годы под его руководством проведена большая работа по изучению влияния перенесенного COVID-19 на течение саркоидоза, интерстициальных заболеваний легких, ХОБЛ, БА.

Е.И.Шмелевым опубликованы 437 научных работ, 22 монографии, подготовлены 39 кандидатов и 13 докторов медицинских наук, он является соавтором 4 патентов на изобретения.

Евгений Иванович является членом редколлегий научно-медицинских журналов «Терапевтический архив», «Пульмонология», «Туберкулез и болезни легких», «Вестник ЦНИИТ», «Доктор Ру», членом диссертационных советов в ФГБНУ «ЦНИИТ», ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России».

Под руководством Е.И.Шмелева проводятся образовательные мероприятия по актуальным проблемам пульмонологии в регионах России, его активная педагогическая деятельность неоднократно отмечена почетными грамотами и избранием Почетным академиком ФГБОУ ВО «Смоленская медицинская академия» Минздрава России.

Евгений Иванович Шмелев является членом правления Российского респираторного общества, председателем проблемной комиссии по гранулематозным болезням легких Российского общества фтизиатров, членом ERS; входит в состав группы международных экспертов по созданию унифицированных образовательных программ по ХОБЛ. Е.И.Шмелев принимает участие в организации и проведении ежегодных Национальных конгрессов по болезням органов дыхания.

Евгений Иванович награжден медалью «В память 850-летия Москвы» (1997), удостоен почетных званий «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» (2007) и «Ветеран труда».

Е.И.Шмелева отличают широкая эрудиция, исключительное трудолюбие, высокое чувство ответственности. Будучи талантливым организатором, он создал в ЦНИИТ коллектив высококвалифицированных научных сотрудников и врачей, сочетающих знание пульмонологии и фтизиатрии и способных решать любые научные задачи. Ученики созданной Е.И.Шмелевым научной школы успешно продолжают идеи своего учителя в различных медицинских центрах России и за ее пределами.

Члены редколлегии журнала «Пульмонология», коллеги, ученики и друзья поздравляют Евгения Ивановича с 80-летием и желают крепкого здоровья, дальнейшей творческой активности, неиссякаемой энергии и жизнелюбия!

Тигераза®

Дорназа альфа

Generium
Pharmaceuticals

Свобода дыхания!

- СНИЖАЕТ ВЯЗКОСТЬ
МОКРОТЫ¹
- УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ
ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ^{2,3}
- СНИЖАЕТ РИСК
ВОЗНИКНОВЕНИЯ
ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ²⁻⁴

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тигераза®

Регистрационный номер: ЛП-№(002646)-(P)-RU. **Международное непатентованное название:** дорназа альфа. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций. **Фармакотерапевтическая группа:** отхаркивающее муколитическое средство. **Код АТХ:** R05CB13. **Показания к применению:** Симптоматическая терапия в комбинации со стандартной терапией муковисцидоза у пациентов со значением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) не менее 40 % от нормы с целью улучшения функции легких. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или его компонентам. **С осторожностью:** Беременность, период грудного вскармливания. Дети до 5 лет. **Способ применения и дозы:** раствор в ампулах предназначен только для разового ингаляционного применения. Препарат Тигераза® нельзя разводить или смешивать с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера. Смешивание препарата с другими лекарственными средствами может привести к нежелательным структурным или функциональным изменениям препарата Тигераза® или другого компонента смеси. 2,5 мг дорназы альфа (соответствует содержанию 1 ампулы – 2,5 мл неразведенного раствора, 2500 ЕД) один раз в сутки, ингаляционно, без разведения, с помощью небулайзера. Правила проведения ингаляции: препарат Тигераза® можно вводить с помощью жет-небулайзера с компрессором многократного использования, кроме ультразвуковых, поскольку они могут инактивировать действующее вещество препарата или не обеспечить необходимой степени распыления жидкости. **Побочное действие:** Нежелательные реакции при лечении дорназой альфа возникают редко (<1/1000), в большинстве случаев слабо выражены, носят преходящий характер и не требуют коррекции дозы. Нарушения со стороны органа зрения: конъюнктивит. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: изменение голоса, одышка, фарингит, ларингит, ринит (все неинфекционной природы), инфекции дыхательных путей, в том числе вызванные Pseudomonas, увеличение бронхального секрета. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, крапивница. Общие расстройства: боль в груди (плевральная/некардиогенная), пириексия, головная боль. Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: снижение показателей функции дыхания. Пациенты, у которых возникает нежелательные явления, совпадающие с симптомами муковисцидоза, могут, как правило, продолжать применение дорназы альфа. Нежелательные явления, приведшие к полному прекращению лечения дорназой альфа, наблюдались у очень небольшого числа пациентов, а частота прерывания терапии была сходной с назначением плацебо (2%) и дорназы альфа (3%). **Формы выпуска:** по 2,5 мг/2,5 мл раствора для ингаляций в ампулах полимерных, изготовленных методом термической экструзии. 6 ампул полимерных – в светозащитном пакете из комбинированного материала. **Срок годности:** 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

1. Аксёнова М.С. и соавт. Исследование сопоставимости фармакодинамических, токсикологических и фармакокинетических свойств референтного лекарственного препарата Пульмозим и биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза. Биомедицина. 2023;19(1):47–60. 2. Амелина Е.Л. и соавт. Эффективность и безопасность биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы. Пульмонология. 2019; 29 (6): 695–706. 3. Шадрина В.В. и соавт. Результаты проспективного открытого наблюдательного исследования применения препарата дорназа альфа в составе комплексной терапии пациентов с муковисцидозом. Пульмонология. 2024; 34 (2): 206–217. 4. Е.И. Кондратьева и соавт. Оценка переносимости применения лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) по результатам многоцентровой научной программы постмаркетингового применения препарата. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (3): 218–226.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

АО «Генериум», 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10; тел.: +7(495) 988-47-94; www.generium.ru



ЛП-№(002646)-(P)-RU

АППАРАТ ДЛЯ ПОМОЩИ УДАЛЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ СЛИЗИ ИЗ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ **SIMEOX**



SIMEOX подает специальный пневматический сигнал* во время фазы выдоха, сигнал разжижает бронхиальную слизь, транспортируя ее из дистальных отделов легких в центральные. SIMEOX помогает пациентам с заболеваниями легких, страдающим от обильной и липкой мокроты, мобилизовать и вывести ее.

Показан при **муковисцидозе, хронической обструктивной болезни легких, бронхоэктазах, первичной цилиарной дискинезии и астме.**

Пациент использует SIMEOX в состоянии полного расслабления, что исключает усталость от процедуры.

* Этот сигнал был разработан на основе 4-летних фундаментальных исследований свойств бронхиальной слизи и оказывает непосредственное влияние на вязкость слизи.

ПРИБОР **NIOX VERO** ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ УРОВНЯ ОКИСИ АЗОТА

NIOX VERO – это портативный анализатор концентрации оксида азота, выдыхаемого из ротовой полости (FeNO) или концентрации назального оксида азота (nNO).

В качестве единицы измерения используется ppb (части на миллиард).

Оксид азота (NO) является утвержденным маркером воспаления дыхательных путей. Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) используется для экспресс-диагностики бронхиальной астмы. Назальный оксид азота применяется для определения заболевания **первичной цилиарной дискинезии.**



Официальный дистрибьютор медицинского оборудования в России

125212, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 35

formed@formed.ru | +7 (495) 989-23-38 | www.formed.ru



Сергей Владимирович Рачинский (1923–2010) — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, известный ученый в области детской фтизиатрии и пульмонологии, почетный член Союза педиатров России

Сергей Владимирович Рачинский родился 31 января 1923 г. в Москве. В 1940 г. поступил на лечебный факультет Первого Московского медицинского института, по окончании которого в 1946 г. направлен врачом-терапевтом в Ашхабад Туркменской ССР. С 1948 г. профессиональная деятельность С.В.Рачинского связана с Институтом педиатрии АМН СССР (в настоящее время — ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России), в котором Сергей Владимирович до 1951 г. проходил подготовку в аспирантуре.

Предметом первых научных исследований С.В.Рачинского стало изучение туберкулеза у детей раннего возраста, в т. ч. туберкулезного менингита, и новых методов его лечения. Этой теме была посвящена кандидатская диссертация «Сравнительная оценка разных методов лечения стрептомицином туберкулеза у детей» (научный руководитель — профессор И.В.Цимблер), которую Сергей Владимирович защитил в 1953 г.

С 1951 по 1961 г. С.В.Рачинский занимал должность младшего научного сотрудника туберкулезного отделения; его дальнейшие исследования касались изучения поствакцинальной туберкулиновой аллергии у детей, оценки функционального состояния коры надпочечников при данной патологии и клинико-рентгено-бронхологических посттуберкулезных изменений легких у детей. В 1961 г. С.В.Рачинский стал старшим научным сотрудником туберкулезного отделения, а в 1963 г. возглавил его.

В 1966 г. С.В.Рачинский защитил докторскую диссертацию на тему «Бронхолегочные формы туберкулеза у детей раннего возраста (клиника, лечение, прогноз)» (научный консультант — профессор И.В.Цимблер). За вклад в отечественную педиатрию в 1967 г. Сергей Владимирович награжден значком

«Отличнику здравоохранения». В 1969 г. ему было присвоено звание профессора.

В начале 1970-х годов заболеваемость туберкулезом в стране удалось существенно снизить, при этом перед С.В.Рачинским встал вопрос об изменении научного направления отделения. Большой опыт работы с легочными формами туберкулеза, уникальный рентгенологический и клинический материал явились обоснованием необходимости продолжения научной деятельности в формате детской пульмонологии, таким образом, в 1963 г. С.В.Рачинский возглавил реорганизованное из туберкулезного пульмонологическое отделение, которым заведовал до 1999 г.

Под руководством С.В.Рачинского выполнены исследования по изучению рецидивирующего бронхита, врожденных пороков развития бронхов и легких, облитерирующего бронхиолита, альвеолитов, иммунодефицитных состояний; разработана концепция хронической пневмонии у детей, предложена классификация болезней легких у детей. Впервые в нашей стране С.В.Рачинский начал всестороннее изучение муковисцидоза, поскольку именно он в 1963 г. первым в СССР диагностировал это заболевание. Благодаря инициативе профессора Рачинского в институте появилась возможность сочетания хирургической коррекции легочной патологии с консервативными методами лечения. Все это позволило обосновать необходимость создания профильных центров муковисцидоза, которые, по задумке Сергея Владимировича, стали преобразовываться в детские пульмонологические центры. Многие годы С.В.Рачинский возглавлял проблемную комиссию «Болезни органов дыхания у детей», активно сотрудничал с научным Обществом детских фтизиатров и пульмологов; многие заседания проводились на базе пульмонологического отделения.

С.В.Рачинским опубликовано около 200 научных работ, 10 монографий и 10 глав в руководствах. Под руководством С.В.Рачинского подготовлены 39 кандидатских и 10 докторских диссертаций. В 1974 г. опубликована первая в стране монография, посвященная муковисцидозу. В 1987 г. под редакцией С.В.Рачинского в соавторстве с профессором В.К.Таточенко вышла монография «Болезни органов дыхания у детей», ставшая настольной книгой для детских пульмологов и педиатров.

Сергей Владимирович успешно совмещал плодотворную научную работу с общественной деятельностью, в течение многих лет возглавлял проблемную комиссию по детской пульмонологии, являлся членом проблемной комиссии «Пульмонология» при Академии медицинских наук СССР, активно работал в Обществе детских фтизиатров и пульмологов, Правлении Общества детских врачей. Сегодня коллектив пульмонологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России продолжает профессиональные традиции, заложенные С.В.Рачинским, развивая новые направления в диагностике и лечении хронических неспецифических заболеваний легких у детей.

МУКОВИСЦИДОЗ

ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕЕ СОСТОЯНИЕ, ТРЕБУЮЩЕЕ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ¹

МВ — наследственное заболевание, развивающееся на фоне дефекта регулятора *CFTR*, а количество вариантов мутаций гена *CFTR* насчитывается около **2 000**²

Подписной индекс — 73322
Для организаций — 80642



По современным оценкам, **162 428** человек страдают МВ в 94 странах мира³



В России общее количество составляет **4 259** пациентов⁴



Ежегодная рождаемость определяется как **1:9000** новорожденных¹



КЛЮЧЕВОЙ ОРГАН-МИШЕНЬ — ЛЕГКИЕ¹

На фоне прогрессирования заболевания развивается поражение всех экзокринных желёз, жизненно важных органов и систем



МВ ВЫРАЖЕННО СНИЖАЕТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

Средний возраст выживаемости в России составляет 23,7 года⁴



СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МВ

Путь к полноценной жизни пациентов^{1,5,6}

Сокращения и список литературы:

МВ — муковисцидоз, CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) — трансмембранный регулятор муковисцидоза

1. Клинические рекомендации по муковисцидозу, 2021. 2. Методические рекомендации по таргетной терапии муковисцидоза, 2023. 3. Guo, Jonathan, Anna Garratt, and Andrew Hill. "Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis." *Journal of Cystic Fibrosis* 21.3 (2022): 456-462. 4. Регистр пациентов с муковисцидозом, 2021. 5. Fonseca, Carla, et al. "Cystic fibrosis: Physiopathology and the latest pharmacological treatments." *Pharmacological research* 162 (2020): 105267. 6. Coverstone, Andrea M., and Thomas W. Ferkol. "Early diagnosis and intervention in cystic fibrosis: imagining the unimaginable." *Frontiers in Pediatrics* 8 (2021): 608821.

АО «Санофи Россия»
Адрес: 125375, Москва, ул. Тверская, 22
Тел.: (495) 721-1400, факс: (495) 721-1411
www.sanofi.ru

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
RU-02-2400001 | Дата создания: февраль 2024
MAT-RU-2400179-1.0-02/24

Узнайте больше
о МВ на
Docsfera.ru

