

# Эффективность таргетной терапии лумакафтором/ивакафтором у детей при муковисцидозе (12-месячное наблюдение)

Кондратьева Е. И.<sup>1,2</sup>, Одинаева Н. Д.<sup>2</sup>, Воронкова А. Ю.<sup>1,2</sup>, Шерман В. Д.<sup>1</sup>, Жекайте Е. К.<sup>1,2</sup>, Орлов А. В.<sup>3</sup>, Сафонова Т. И.<sup>4</sup>, Козлова Е. А.<sup>5</sup>, Шуляк И. П.<sup>6</sup>, Ерзутова М. В.<sup>7</sup>, Пятеркина О. Г.<sup>8</sup>, Псюрникова О. С.<sup>9</sup>, Бондаренко Т. П.<sup>10</sup>, Кондакова Ю. А.<sup>11</sup>, Сероклинов В. Н.<sup>12</sup>, Ильенкова Н. А.<sup>13</sup>, Паснова Е. В.<sup>2</sup>, Фатхуллина И. Р.<sup>1,2</sup>, Максимычева Т. Ю.<sup>1</sup>, Куцев С. И.<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»:115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1
- <sup>2</sup> Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, ул. Большая Серпуховская, 62, Москва, 115093 РФ
- <sup>3</sup> ГБУЗ ДБ «Святой Ольги», г. Санкт-Петербург ул. Земледельческая 2Е.
- <sup>4</sup> БУЗ ОО «Областная детская клиническая больница», г. Омск, ул. Куйбышева, д. 77.
- <sup>5</sup> КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А. К. Пиотровича» МЗ РФ, г. Хабаровск, ул. Прогрессивная 2Б.
- <sup>6</sup> Областная детская клиническая больница № 1, Екатеринбург.
- <sup>7</sup> ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, 18/1.
- <sup>8</sup> ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ», Казань, Оренбургский тракт, 140.
- <sup>9</sup> ГБУ РО Областная детская клиническая больница, Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой Дивизии 14.
- <sup>10</sup> Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница, г. Иркутск, ул. Депутатская 20.
- <sup>11</sup> ГБУЗ Новосибирской области Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи, 630007, Новосибирск, Красный проспект, 3.
- <sup>12</sup> Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, просп. Ленина, 40/62.
- <sup>13</sup> ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

## Резюме

Лумакафтор/ивакафтор представляет собой комбинацию двух низкомолекулярных препаратов, направленных на устранение основного дефекта муковисцидоза (МВ) на клеточном уровне. Восстановление функции хлорного (CFTR) канала при МВ необходимо для нормализации мукоцилиарного клиренса, нутритивного статуса пациентов, улучшения других клинических и лабораторных показателей. Данный CFTR-модулятор одобрен для лечения гомозигот по F508del варианту, наиболее частому среди пациентов с МВ.

**Цель:** изучить эффективность терапии CFTR-модулятором лумакафтор/ивакафтор у детей с муковисцидозом через 12 месяцев лечения и наблюдения.

**Материалы и методы.** Были проанализированы данные 50 пациентов из числа 135 детей старше 6 лет, получавших лумакафтор/ивакафтор, представленных в «Регистре больных муковисцидозом Российской Федерации» за 2021–2022 год.

Анализировались показатели функции внешнего дыхания (ФВД) – ОФВ1, ФЖЕЛ, проводимости пота, антропометрические данные на старте таргетной терапии и через 12 месяцев лечения.

**Результаты.** За 12 месяцев проводимого лечения отмечено увеличение массы тела с Me (Q1-Q3) 36,2 (27,5–46,1) до 40,5 (30,8–50,0) кг,  $p < 0,001$ , роста – со 148,8 (134,8–159,3) до 155,0 (137,9–162,5) см,  $p < 0,001$ . Индекс массы тела (ИМТ) ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) на старте терапии составлял

EDN: UGEKFL



16,4 (14,7–17,8), а через год – 17,4 (15,9–19,1),  $p < 0,001$ . Проводимость пота до начала терапии была эквивалентна 113,0 (104,0–122,0) ммоль/л NaCl, а через 12 месяцев терапии лумакафтором/ивакафтором – 90,0 (75,5–103,0) ммоль/л NaCl,  $p < 0,001$ .

Не получено статистически значимых изменений показателей функции внешнего дыхания по данным спирометрии.

**Заключение:** через 12 месяцев терапии лумакафтором/ивакафтором у детей с МВ старше 6 лет отмечена статистически значимая положительная динамика веса, роста, ИМТ и потового теста по сравнению с показателями до начала таргетной терапии.

## Efficacy of targeted therapy with lumacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis (12-month follow-up)

E. I. Kondratieva<sup>1,2</sup>, N. D. Odinaeva<sup>2</sup>, A. Yu. Voronkova<sup>1,2</sup>, V. D. Sherman<sup>1</sup>, E. K. Zhekaite<sup>1,2</sup>, A. V. Orlov<sup>3</sup>, T. I. Safonova<sup>4</sup>, E. A. Kozlova<sup>5</sup>, I. P. Shulyak<sup>6</sup>, M. V. Erzutova<sup>7</sup>, O. G. Pyaterkina<sup>8</sup>, O. S. Psyurnikova<sup>9</sup>, T. P. Bondarenko<sup>10</sup>, Yu. A. Kondakova<sup>11</sup>, V. N. Seroklinov<sup>12</sup>, N. A. Ilyenkova<sup>13</sup>, E. V. Pasnova<sup>2</sup>, I. R. Fatkhullina<sup>1,2</sup>, T. Yu. Maksimycheva<sup>1</sup>, S. I. Kutsev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> “Research Centre for Medical Genetics named after academician N. P. Bochkov”. 115522, Moscow, st. Moskvorechye, 1.

<sup>2</sup> Scientific Research Clinical Institute of Childhood Ministry of Health of the Moscow region. 62 Bolshaya Serpukhovskaya, 115093, Moscow, RF.

<sup>3</sup> St. Olga Children’s City Hospital, St. Petersburg, Zemledelcheskaya str. 2E

<sup>4</sup> Regional Children’s Clinical Hospital”, Omsk, Kuibyshev str., 77

<sup>5</sup> Children’s Regional Clinical Hospital Ministry of Health of the Russian Federation, Khabarovsk, Progressivnaya str. 2B.

<sup>6</sup> Regional Children’s Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg.

<sup>7</sup> Volga Region Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Verkhnevolzhskaya embankment, 18/1

<sup>8</sup> Children’s Republican Clinical Hospital Kazan, Orenburg tract, 140

<sup>9</sup> Regional Children’s Clinical Hospital, Rostov-on-Don, 339th Rifle Division str. 14

<sup>10</sup> City Ivano-Matreninskaya Children’s Clinical Hospital, Irkutsk, Deputatskaya str. 20.

<sup>11</sup> City Children’s Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Novosibirsk, Krasny Prospekt, 3.

<sup>12</sup> Altai State Medical University, Barnaul, ave. Lenin, 40/62

<sup>13</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky”, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 1.

### Summary

Lumacaftor/ivacaftor is a combination of two low-molecular-weight drugs aimed at eliminating the main defect of cystic fibrosis (MV) at the cellular level. Restoration of the function of the chlorine (CFTR) channel in MV is

necessary for normalization of mucociliary clearance, nutritional status of patients, improvement of other clinical and laboratory parameters. This CFTR modulator is approved for the treatment of homozygotes according to

the F508del variant, the most common among patients with MV.

**Objective:** to study the effectiveness of lumacaftor/ivacaftor CFTR modulator therapy in children with cystic fibrosis after 12 months of treatment and follow-up.

**Materials and methods.** The data of 50 patients from among 135 children over 6 years of age who received lumacaftor/ivacaftor, presented in the “Register of patients with cystic fibrosis of the Russian Federation” for 2021–2022, were analyzed.

The indicators of external respiration function (FVD) – FEV1, FVC, sweat conductivity, anthropometric data at the start of targeted therapy and after 12 months of treatment were analyzed.

**Results.** During 12 months of treatment, there was an increase in body weight from Iu (Q1-Q3)

36.2 (27.5–46.1) to 40.5 (30.8–50.0) kg,  $p < 0.001$ , height – from 148.8 (134.8–159.3) to 155.0 (137.9–162.5) cm,  $p < 0.001$ . Body mass index (BMI) ( $\text{kg} / \text{m}^2$ ) at the start of therapy was 16.4 (14.7–17.8), and a year later – 17.4 (15.9–19.1),  $p < 0.001$ . The conductivity of sweat before the start of therapy was equivalent to 113.0 (104.0–122.0)  $\text{mmol} / \text{l NaCl}$ , and after 12 months of therapy with lumacaftor/ivacaftor – 90.0 (75.5–103.0)  $\text{mmol} / \text{l NaCl}$ ,  $p < 0.001$ .

There were no statistically significant changes in the indicators of external respiration function according to spirometry data.

**Conclusion:** after 12 months of lumacaftor/ivacaftor therapy, statistically significant positive dynamics of weight, height, BMI and sweat test were observed in children with MV older than 6 years compared with the indicators before the start of targeted therapy.

---

## Введение

Муковисцидоз (МВ) – тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, связанное с мутациями в гене *CFTR*, характеризующееся полиорганной патологией, включающей верхние и нижние дыхательные пути, желудочно-кишечный и репродуктивный тракты, эндокринную систему.

Известно более чем 2000 различных мутаций или генетических вариантов в гене *CFTR* с широким диапазоном тяжести, которые условно делятся на 6 функциональных классов [https://cfr2.org/mutations\_history]. Классы I–III характеризуются «тяжелым» фенотипом и худшим прогнозом, в то время как IV, V, VI классы включают варианты с остаточной активностью белка *CFTR*, а следовательно, с лучшим прогнозом заболевания [1].

Нарушение вследствие генетического дефекта экспрессии *CFTR* на апикальной мембране секреторного эпителия приводит к нарушению секреции  $\text{Cl}^-$  и бикарбоната в сочетании с повышенной абсорбцией  $\text{Na}^+$  и секрецией слизи, что приводит к обезвоживанию и закислению поверхностной жидкости дыхательных путей [2]. Нарушение мукоцилиарного клиренса провоцирует рецидивирующую инфекцию и воспаление, кульминацией

которых является повреждение легких, что является основной причиной заболеваемости и смертности при МВ [3]

С момента идентификации гена *CFTR* в 1989 году большие надежды возлагались на разработку революционных методов лечения заболевания, прежде всего, генотерапии. Однако эта революция потребовала времени. Еще относительно недавно лечение всех пациентов с МВ носило симптоматический или заместительный характер. При этом удалось достичь улучшения качества и ожидаемой продолжительности жизни пациентов. Фактически, средний возраст выживаемости при МВ вырос с раннего детского возраста в 1960-х годах до 40–50 лет в настоящее время в ряде стран, хотя в некоторых регионах мира он все еще намного ниже. Параллельно с разработкой генотерапии шла работа в направлении восстановления функции белка *CFTR*, с помощью низкомолекулярных препаратов, назначаемых перорально, которые называются *CFTR*-модуляторами [4, 5]. *CFTR*-модуляторы представляют собой класс лекарственных средств, которые действуют путем улучшения производства, внутриклеточного процессинга и/или функции дефектного белка *CFTR*.

Эти препараты представляют собой колоссальный прогресс в лечении муковисцидоза, поскольку они нацелены на выработку или функцию мутантного белка CFTR, а не на последствия нарушения его функции [1]. Наиболее широко используемым одобренным модулятором является тройная комбинация элексакафтор-тезакафтор-ивакафтор. Другие одобренные схемы таргетной терапии включают монотерапию ивакафтором и двойные комбинации тезакафтор-ивакафтор и лумакафтор-ивакафтор.

F508del является наиболее распространенным генетическим вариантом гена *CFTR* (мутацией), который регистрируется в генотипе примерно у 82% пациентов. Эта мутация приводит к неправильной конфигурации белка CFTR, который блокируется в эндоплазматическом ретикулуме, тем самым нарушается его транспортировка в апикальную мембрану. Вместо этого белок становится мишенью и преждевременно разрушается протеасомами [6, 7].

## Материалы и методы

Анализировалась База данных «Регистра пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации», раздел «Таргетная терапия», включающий сведения о пациентах с МВ из 39 регионов Российской Федерации в возрасте от 6 до 18 лет, которые получают таргетную терапию муковисцидоза препаратом лумакафтор/ивакафтор (зарегистрирован в РФ, 02.12.2020). Пациенты обеспечиваются препаратом через Благотворительный фонд «Круг Добра».

Лумакафтор/ивакафтор получали 135 пациентов гомозигот по варианту F508del, с подтвержденной гомозиготностью и с исключением носительства комплексного аллеля F508del; L467F. (табл. 1) [9]. К моменту

Первым CFTR- модулятором для гомозигот F508del стал препарат -лумакафтор/ивакафтор (VX-809+VX-770), одобренный FDA в 2015 году, зарегистрированный в РФ в декабре 2020 года. Лумакафтор улучшает конформационную стабильность F508del-CFTR, влияющей положительным образом на процессинг и миграцию зрелого белка к поверхности эпителиальных клеток, а активатор ивакафтор улучшает ионный транспорт через апикальную мембрану [3,5].

Клинические исследования продемонстрировали, что применение лумакафтора/ивакафтора приносит пользу пациентам в виде улучшения нутритивного статуса, снижения частоты легочных обострений и госпитализаций, а также стабилизацию функции легких [8].

**Цель исследования:** изучить эффективность терапии CFTR-модулятором лумакафтор/ивакафтор у детей с муковисцидозом в течении 12 месяцев наблюдения.

подготовки статьи 50 пациентов получали препарат в течение 12 месяцев, статистическая обработка проведена для данной группы пациентов. В связи с проблемами с расходными материалами для потового теста оценить его результаты через 1–2 месяцев терапии удалось только у 29 человек.

Для оценки эффективности терапии использовались следующие методы:

- осмотр пациента
- измерение антропометрических показателей (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ) по Quetelet (масса (кг)/рост (м)<sup>2</sup>) шкала Anthro plus, ВОЗ);
- спирометрия: измерение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)

| Дозировка, режим приема  | Возраст  | N  | Генотип  |
|--|----------|----|--|
| Лумакафтор 100 мг/ивакафтор 125мг в таблетках, по 2 таблетки 2 раза в день | 6–12 лет | 72 | F508del/F508del после исключения носительства комплексного аллеля F508del; L467F |
| Лумакафтор 200мг/ивакафтор 125мг/ в таблетках, по 2 таблетки 2 раза в день | ≥12 лет  | 63 |  |

**Таблица 1.**

Распределение пациентов по возрасту и дозировке препарата лумакафтор/ивакафтор

- и объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) в% от должного; в соответствии с критериями ERS/ATS;
  - потовая проба методом определения проводимости пота на аппарате “Nanoduct” (Вескор, США) [10].
- Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных

программ IBM SPSS Statistics 26. В связи с нормальным распределением показателей мерами центральной тенденции и рассеяния служило среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD). Использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

## Результаты

Изучение эффективности препарата лумакафтор/ивакафтор показало статистически значимое улучшение показателей физического развития пациентов (табл. 2). За год проводимого лечения отмечено увеличение массы тела с M (±SD) 36,4 (±11,1) до 40,8 (±12,2) кг, p<0,001, роста – со 147,6 (±15,4) до 151,8 (±14,5) см, p<0,001. ИМТ (кг\м<sup>2</sup>) продемонстрировал статистически значимые изменения. На старте терапии он составлял 16,3 (±2,2), а через год – 17,3 (±2,5) (p<0,001).

Изменения показателей потовой пробы также можно отнести в разряд статистически значимых показателей. До начала терапии лумакафтором/ивакафтором проводимость пота была эквивалентна 112,3 (±18,2) ммоль\л NaCl, а через 12 месяцев терапии – 91,2 (±16,9) ммоль\л NaCl, p<0,001.

Не получено статистически значимых изменений показателей функции внешнего дыхания по данным спирометрии.

## Обсуждение

Как показали результаты проведенного исследования, препарат лумакафтор/ивакафтор вызвал значительные изменения нутритивного статуса (масса тела, рост, ИМТ) у гомозигот F508del 6–18 лет через 12 месяцев проводимой терапии. Показатель потового теста, являющийся важнейшим показателем восстановления функции хлорного канала на фоне терапии CFTR-модуляторами, также продемонстрировал статистически значимые изменения.

К сожалению, аналогичной позитивной динамики показателей функции внешнего дыхания (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ) не было получено. Результаты исследования на российской популяции перекликаются с ранее полученными международными данными. Так многоцентровое американское исследование эффективности и безопасности терапии лумакафтором/ивакафтором у детей и взрослых с муковисцидозом показало, что лечение было

**Таблица 2.**  
Динамика антропометрических, лабораторных и инструментальных показателей пациентов с муковисцидозом от старта до 360 дня терапии препаратом лумакафтор/ивакафтор.  
**Примечание:**  
Р- t-критерий Стьюдента

| Показатель                  | День терапии   | n  | M     | SD   | P     |
|-----------------------------|----------------|----|-------|------|-------|
| Масса тела (кг)             | 1 день (Старт) | 50 | 36,4  | 11,1 | 0,001 |
|                             | 360 день       | 50 | 40,8  | 12,2 |       |
| Рост (см)                   | 1 день (Старт) | 50 | 147,6 | 15,4 | 0,001 |
|                             | 360 день       | 50 | 151,8 | 14,5 |       |
| ИМТ                         | 1 день (Старт) | 50 | 16,3  | 2,2  | 0,001 |
|                             | 360 день       | 50 | 17,3  | 2,5  |       |
| Потовый тест (ммоль\л)      | 1 день (Старт) | 29 | 112,3 | 18,2 | 0,001 |
|                             | 360 день       | 29 | 91,2  | 16,9 |       |
| ФЖЕЛ, % должн.              | 1 день (Старт) | 44 | 73,5  | 22,6 | 0,292 |
|                             | 360 день       | 44 | 76,1  | 23,5 |       |
| ОФВ <sub>1</sub> , % должн. | 1 день (Старт) | 44 | 69,9  | 24,3 | 0,95  |
|                             | 360 день       | 44 | 70,1  | 25,1 |       |

связано со значительными улучшениями роста пациентов и снижением содержания хлоридов в потовой жидкости без статистически значимых или клинически значимых изменений функции легких. Функция легких в данном исследовании оценивалась также по уровню  $ОФВ_1$  [11].

В исследовании PROSPECT MCC по изучению влияния лумакафтора/ивакафтора на мукоцилиарный клиренс и клинические проявления МВ кроме умеренного восстановления функции хлорного канала по динамике потовой пробы, не было зафиксировано влияния данного CFTR-модулятора на клинические показатели и функцию внешнего

дыхания как по уровню  $ОФВ_1$ , так и по индексу легочного клиренса (LCI – lung clearance index). Исследователи пришли к выводу, что терапия лумакафтором/ивакафтором в отличие от других высокоэффективных CFTR-модуляторов не вызывает улучшения мукоцилиарного клиренса [12].

В то же время в другом многоцентровом исследовании эффективности и безопасности лумакафтора/ивакафтора у детей с 6 лет в течение 96 недель наряду со значительными изменениями концентрации хлоридов, показателей физического развития, были получены статистически значимые изменения индекса легочного клиренса [13].

## Заключение

Основными показателями эффективности таргетной терапии при МВ, которые изучаются на протяжении многих лет в клинических исследованиях, в том числе многоцентровых и долгосрочных, являются изменения показателя потовой пробы, нутритивного статуса, функции внешнего дыхания. Нами проанализирована динамика клинических и лабораторных показателей детей с муковисцидозом через 12 мес.

применения CFTR-модулятора лумакафтор/ивакафтор. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии терапии лумакафтором/ивакафтором на потовой тест и нутритивный статус и отсутствии влияния на мукоцилиарный клиренс.

Коллектив авторов выражает благодарность врачам, принимавшим участие в заполнении регистра пациентов с муковисцидозом в 2021 году.

### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ» на выполнение научно-исследовательских работ № 122032300396–1 «Комплексный анализ гено-фенотипических корреляций при муковисцидозе и первичной цилиарной дискинезии».

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

**Кондратьева Е. И.** – формирование идеи, формулировка цели и задач, структурирование материала, утверждение окончательного варианта статьи

**Одинаева Н. Д.** – контроль сроков исполнения работ по исследованию и подготовки публикации

**Воронкова А. Ю.** – статистическая обработка результатов исследования

**Шерман В. Д.** – поиск и анализ литературы, подготовка разделов введение, результаты, заключение

**Жекайте Е. К.** – набор клинического материала – клинический осмотр пациентов, внесение клинических данных в соответствующие разделы Регистра пациентов

**Орлов А. В.** – набор клинического материала – клинический осмотр пациентов, внесение клинических данных в соответствующие разделы Регистра пациентов

**Сафонова Т. Н.** – набор клинического материала – клинический осмотр пациентов, внесение клинических данных в соответствующие разделы Регистра пациентов

**Козлова Е. А.** – набор клинического материала – клинический осмотр пациентов, внесение клинических данных в соответствующие разделы Регистра пациентов

**Шуляк И. П.** – набор клинического материала – клинический осмотр пациентов, внесение клинических данных в соответствующие разделы Регистра пациентов  
**Ерзутова М. В.** – набор клинического материала – клинический осмотр пациентов, внесение клинических данных в соответствующие разделы Регистра пациентов  
**Пятеркина О. Г.** – набор клинического материала – клинический осмотр пациентов, внесение клинических данных в соответствующие разделы Регистра пациентов  
**Псюрникова О. С.** – набор клинического материала – клинический осмотр пациентов, внесение клинических данных в соответствующие разделы Регистра пациентов  
**Бондаренко Т. П.** – набор клинического материала – клинический осмотр пациентов, внесение клинических данных в соответствующие разделы Регистра пациентов  
**Кондакова Ю. А.** – набор клинического материала – клинический осмотр пациентов, внесение клинических данных в соответствующие разделы Регистра пациентов  
**Сероклинов В. Н.** – набор клинического материала – клинический осмотр пациентов, внесение клинических данных в соответствующие разделы Регистра пациентов  
**Ильенкова Н. А.** – набор клинического материала – клинический осмотр пациентов, внесение клинических данных в соответствующие разделы Регистра пациентов  
**Паснова Е. В.** – редактирование текста  
**Максимычева Т. Ю.** – статистическая обработка результатов исследования  
**Фатхуллина И. Р.** – набор клинического материала – клинический осмотр пациентов, внесение клинических данных в соответствующие разделы Регистра пациентов  
**Куцев С. И.** – участие в разработке концепции и дизайна

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.

**Кондратьева Елена Ивановна** – д.м.н., профессор, врач-педиатр, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза

**Одинаева Нуринисо Джумаевна** д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области

**Воронкова Анна Юрьевна** – к.м.н., врач-педиатр, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза

**Шерман Виктория Давидовна** – к.м.н., врач-педиатр, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза

**Жекайте Елена Кястутисовна** – к.м.н., врач-педиатр, научный сотрудник отдела муковисцидоза

**Орлов Александр Владимирович** – к.м.н., заведующий инфекционным отделением, врач-инфекционист, врач – пульмонолог, врач – педиатр, доцент кафедры педиатрии с курсом неонатологии

**Сафонова Татьяна Николаевна** – к.м.н., заведующая пульмонологическим отделением, руководитель центра муковисцидоза Омской области

**Козлова Елена Александровна** – к.м.н., врач-педиатр, заведующая педиатрическим отделением

**Elena I. Kondratyeva** – MD, Professor, Head of Scientific Advisory Department of Cystic Fibrosis, Research Centre for Medical Genetics. E-mail: elenafpk@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>

**Nuriniso D. Odinaeva** MD, Professor, Director of the Scientific Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, e-mail: nig05@mail.ru *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5214-8072*

**Anna Y. Voronkova** – PhD, Leading Researcher of the Cystic Fibrosis Department, Research Centre for Medical Genetics

**Victoria D. Sherman** – PhD, Leading Researcher of the Cystic Fibrosis Department; Research Centre for Medical Genetics; e-mail: tovika@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>

**Elena K. Zhekaite** – PhD, Researcher of the Cystic Fibrosis Department, Research Centre for Medical Genetics; e-mail: Elena\_zhekaite@mail.ru, тел. +7(925) 367-32-55 <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>

**Alexander V. Orlov** – PhD, head of the Infectious Diseases Department, infectious disease specialist, pulmonologist, pediatrician, Associate Professor of Pediatrics with Neonatology course

**Tatyana I. Safonova** – PhD, Head of the Pulmonology Department, Head of the Center for Cystic Fibrosis of the Omsk region

**Elena A. Kozlova** – PhD, pediatrician, head of the pediatric department

**Шуляк Ирина Павловна** – врач-пульмонолог, Главный внештатный детский специалист – пульмонолог

**Ерзутова Марина Валерьевна** – к.м.н., научный сотрудник, врач-педиатр, врач-гастроэнтеролог

**Пятеркина Оксана Геннадьевна** – к.м.н., врач-пульмонолог, главный детский пульмонолог МЗ РТ, заведующая дневным стационаром ДРКБ

**Псюрникова Ольга Сергеевна** – врач-педиатр, врач-пульмонолог

**Бондаренко Татьяна Петровна** – врач-педиатр, пульмонолог, зав. пульмонологическим отделением

**Кондакова Юлия Александровна** – врач-пульмонолог

**Сероклинов Валерий Николаевич** – врач-пульмонолог

**Ильenkova Наталья Анатольевна** – д.м.н., профессор, врач-педиатр, пульмонолог, аллерголог, зав. кафедрой детских болезней

**Паснова Екатерина Витальевна** – врач-педиатр, заведующая отделением муковисцидоза

**Максимычева Татьяна Юрьевна** – к.м.н., врач-педиатр, старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза

**Фатхуллина Ирина Ринатовна** – врач-педиатр, научный сотрудник

**Куцев Сергей Иванович** – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

**Irina P. Shulyak** – Pulmonologist, Chief freelance Pediatric specialist – pulmonologist

**Marina V. Erzutova** – PhD, Researcher, pediatrician, gastroenterologist

**Oksana G. Pyaterkina** – PhD, pulmonologist, Chief pediatric pulmonologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan

**Olga S. Psysurnikova** – pediatrician, pulmonologist

**Tatyana P. Bondarenko** – pediatrician, pulmonologist, head, pulmonology department

**Yulia A. Kondakova** – pulmonologist

**Valery N. Seroklinov** – pulmonologist

**Natalia A. Ilenkova** – MD, Professor, pediatrician, pulmonologist, Head of the Department of Children's Diseases

**Ekaterina V. Pasnova** – head of the Department of cystic fibrosis State Budgetary Healthcare Institution Moscow Region "Scientific Research Clinical Institute of Childhood Ministry of Health of the Moscow region". e-mail: repjeva.katerina@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0317-0502>.

**Tatyana Y. Maksimycheva** – PhD, Researcher of the Cystic Fibrosis Department, Research Centre for Medical Genetics; e-mail: t.y.leus@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4029-7921

**Irina R. Fatkhullina**, laboratory assistant researcher of the Research Centre for Medical Genetics; pediatrician Scientific Research Clinical Institute of Childhood Ministry of Health of the Moscow region E-mail: irina\_hatmulina@mail.ru ORCID: 0000-0001-8005-5121

**Kutsev Sergey Ivanovich**, Professor, MD, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Federal state budgetary scientific institution "Research Centre for Medical Genetics"; e-mail: mgnc@med-gen.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

## Литература | References

1. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir Med*. 2016 Aug;4(8): e37-e38. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.
2. Koch C., Høiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet*. 1993 Apr 24;341(8852):1065-9. doi: 10.1016/0140-6736(93)92422-p.
3. Pezzulo A.A., Tang X.X., Hoegger M. J., Alaiwa M. H. et al. Reduced airway surface pH impairs bacterial killing in the porcine cystic fibrosis lung. *Nature*. 2012 Jul 4;487(7405):109-13. doi: 10.1038/nature11130.
4. Stoltz D.A., Meyerholz D.K., Welsh M.J. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):351-62. doi: 10.1056/NEJMra1300109.
5. Cain C. Cystic fibrosis two-step. *SciBX*. 2012;5(8). doi:10.1038/scibx2012192.
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 Feb 1;27(3):424-33. doi: 10.1091/mbc.E14-04-0935.
7. Cheng S.H., Gregory R. J., Marshall J., Paul S., Souza D. W., White G. A., O'Riordan C.R., Smith A. E. Defective intracellular transport and processing of CFTR is the molecular basis of most cystic fibrosis. *Cell*. 1990 Nov 16;63(4):827-34. doi: 10.1016/0092-8674(90)90148-8.
8. Jensen T. J., Loo M. A., Pind S., Williams D. B., Goldberg A. L., and Riordan J. R. Multiple proteolytic systems, including the proteasome, contribute to CFTR processing. *Cell*. 1995 Oct 6;83(1):129-35. doi: 10.1016/0092-8674(95)90241-4.
9. 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 Feb;5(2):107–118. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30427-1.
10. 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 Oct 21;44(10):5126–5138. doi: 10.3390/cimb44100349.
  11. Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» 2021–2022–2023 (24.09.2021) – (in Russ.) (Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf>)  
Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2021–2022–2023) (24.09.2021) – Утверждены Минздрава РФ.
  12. Sagel S.D., Khan U., Heltshe S. L., Clancy J. P. et al. Clinical Effectiveness of Lumacaftor/Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR. A Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2021 Jan;18(1):75–83. doi: 10.1513/AnnalsATS.202002-144OC.
  13. Donaldson S.H., Laube B. L., Mogayzel P., Corcoran T. E. et al. Effect of lumacaftor-ivacaftor on mucociliary clearance and clinical outcomes in cystic fibrosis: Results from the PROSPECT MCC sub-study. *J Cyst Fibros.* 2022 Jan;21(1):143–145. doi: 10.1016/j.jcf.2021.05.004.
  14. Chilvers M.A., Davies J. C., Milla C., Tian S., Han Z, Cornell A. G., Owen C. A., Ratjen F. Long-term safety and efficacy of lumacaftor-ivacaftor therapy in children aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med.* 2021 Jul;9(7):721–732. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30517-8.