

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка влияния таргетной терапии на функцию легких у детей с муковисцидозом с генотипом F508del/F508del

В.В. Шадрина^{1,2}, А.С. Сорокин^{1,3}

¹ ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области» (ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1, г. Мытищи, 141009, Россия)

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» (ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115522, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова» (Стремянный пер., д. 36, г. Москва, 115054, Россия)

Резюме

Применение таргетной терапии при муковисцидозе (МВ) в настоящее время является приоритетной задачей. С ноября 2021 г. в России дети и подростки с МВ обеспечены таргетными препаратами лумакафтор/ивакафтор и элексафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор за счет фонда «Круг добра». Влияние таргетной терапии на функцию внешнего дыхания (ФВД) при МВ представляет большой интерес и имеет большое значение для оценки эффективности терапии.

Цель исследования: оценить влияние таргетных препаратов лумакафтор/ивакафтор и элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор на ФВД у пациентов с МВ с генотипом F508del/F508del.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное наблюдательное пролонгированное исследование данных ФВД у детей и подростков с генотипом F508del/F508del, получающих терапию препаратами лумакафтор/ивакафтор ($n = 96$) и элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор ($n = 14$) по данным национальных регистров больных МВ 2019 и 2022 гг.

Результаты. В общей группе пациентов, получавших таргетную терапию, показатели ФВД статистически значимо не изменились, однако показатели снижались: медиана (Me) ОФВ₁ в 2019 г. составила 85,0%, в 2022 г. — 83,5%, снижение

Me ОФВ₁ — на 1,5 п.п. Me ФЖЕЛ в 2019 г. составила 89,0%, в 2022 г. — 88,1%. Снижение Me ФЖЕЛ — на 0,9 п.п. На фоне терапии препаратами лумакафтор/ивакафтор или элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор показатели ФВД значимо не изменились. У пациентов, получавших терапию препаратом лумакафтор/ивакафтор, Me ОФВ₁ снизилась с 85,0 до 81,4%, Me ФЖЕЛ — с 89,0 до 88,1%. Снижение Me ОФВ₁ — на 3,6 п.п., Me ФЖЕЛ — на 0,9 п.п. У пациентов, получавших терапию препаратом элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор, показатели ФВД повышались: Me ОФВ₁ увеличилась с 81,2 до 82,0%, а Me ФЖЕЛ — с 81,4 до 87,0%. Увеличение Me ОФВ₁ — на 0,8 п.п., Me ФЖЕЛ — на 5,6 п.п.

Выводы. При оценке влияния таргетной терапии на функцию легких у детей было выявлено, что у пациентов с генотипом F508del/F508del показатели как ОФВ₁, так и ФЖЕЛ в 2022 г. в сравнении с 2019 г. статистически значимо не снизились, что можно считать положительным фактором влияния терапии на течение МВ. При этом на фоне терапии препаратом лумакафтор/ивакафтор данные ФВД имели тенденцию к снижению, а при применении комбинации элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор, несмотря на исходно более низкие показатели ФВД, — тенденцию к повышению.

Ключевые слова: CFTR-модуляторы, муковисцидоз-функция легких, дети

Для цитирования: Шадрина В.В., Сорокин А.С. Оценка влияния таргетной терапии на функцию легких у детей с муковисцидозом с генотипом F508del/F508del. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2025;3(3):38–45. doi: 10.66825/2949-4664-apps-3-3-38-45

Сведения об авторах / Information about the authors

✉ Шадрина Вера Владиславовна, к.м.н., заведующий отделом наследственных и метаболических заболеваний ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области»; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», e-mail: verashadrina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>

Сорокин Александр Сергеевич, к.э.н., ведущий научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области»; доцент кафедры математических методов в экономике ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова», e-mail: alsorokin@statmethods.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9328-7017>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Внешнее финансирование не привлекалось.

✉ Vera V. Shadrina, Cand. Sci. (Med.), head of the Department of Hereditary and Metabolic Diseases at the Research Clinical Institute of Childhood; leading research fellow of the scientific-clinical Cystic Fibrosis Department at the Research Centre for Medical Genetics, ORCID: 0000-0002-2588-2260, e-mail: verashadrina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>

Alexander S. Sorokin, Cand. Sci. (Econ.), leading research fellow at the Department of Hereditary and Metabolic Diseases of the Research Clinical Institute of Childhood, Associate Professor of the Department of Plekhanov Russian University of Economics, e-mail: alsorokin@statmethods.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9328-7017>

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Funding source

No external funding was attracted.

ORIGINAL RESEARCH

Evaluating the effect of CFTR modulators on lung function in children with cystic fibrosis with F508del/F508del genotype

Vera V. Shadrina^{1,2}, Aleksandr S. Sorokin^{1,3}

¹ Research Clinical Institute of Childhood (24A, bldg. 1, Kominterna str., Mytishchi, 141009, Russia)

² Research Centre for Medical Genetics (1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russia)

³ Plekhanov Russian University of Economics (36, Stremyanny Lane, Moscow, 115054, Russia)

Background. The therapy of CFTR modulators for cystic fibrosis (CF) patients is a priority task. Since November 2021, children and adolescents with CF in Russia have been provided with the lumacaftor/ivacaftor and elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor treatment, funded by the «Krug Dobra» (Circle of Goodness) Foundation. The impact of therapy on lung function in CF is of great interest and is crucial for evaluating its effectiveness.

Objective: to evaluate the impact of CFTR modulators — lumacaftor/ivacaftor and elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor — on lung function in CF patients with the F508del/F508del genotype.

Materials and methods. A retrospective, observational, long-term study of respiratory function data was conducted in children and adolescents with the F508del/F508del genotype receiving therapy with lumacaftor/ivacaftor (n = 96) and elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor (n = 14) using data from national CF patient registries in 2019 and 2022.

Results. In the general group of patients receiving CFTR modulators, respiratory function indicators did not change statistically significantly. However, they tended to decrease: mediana (Me) FEV1 in 2019 was 85.0% compared to 83.5% in 2022; a decrease in Me FEV1 by 1.5 p.p. Me FVC in 2019 was 89.0% compared

to 88.1% in 2022. The decrease in Me FVC was 0.9 p.p. During therapy with lumacaftor/ivacaftor or elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor, the FEV1 parameters showed no statistically significant changes. In patients receiving therapy with lumacaftor/ivacaftor, Me FEV1 decreased from 85.0% to 81.4%, Me FVC — from 89.0% to 88.1%. Me FEV1 decreased by 3.6 p.p, and Me FVC decreased by 0.9 p.p. In patients receiving therapy with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor, FEV1 parameters tended to increase: Me FEV1 increased from 81.2% to 82.0%, and Me FVC — from 81.4% to 87.0%. Me FEV1 increased by 0.8 p.p, and Me FVC increased by 5.6 p.p.

Conclusions. The conducted assessment of the impact of CFTR modulators on lung function in children revealed that in patients with the F508del/F508 genotype, both FEV1 and FVC values did not decrease statistically significantly in 2022 compared to 2019. This can be considered a positive factor in terms of the impact of therapy on the course of CF. However, under lumacaftor/ivacaftor therapy, FVC values tended to decrease. For comparison, the elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor combination, despite lower baseline FVC values, led to an increase in these indicators.

Keywords: CFTR modulators, cystic fibrosis lung function, children

For citation: Shadrina V.V., Sorokin A.S. Evaluating the effect of CFTR modulators on lung function in children with cystic fibrosis with F508del/F508del genotype. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2025;3(3):38–45. doi: 10.66825/2949-4664-apps-3-3-38–45

Введение

Муковисцидоз (МВ) считается тяжелым хроническим заболеванием с прогрессирующим течением и в большей степени с поражением бронхолегочной системы. Применение таргетной терапии при МВ в настоящее время является приоритетной задачей.

Применение CFTR-модуляторов началось с 2014 г. с препарата ивакафтор у пациентов с вариантом G551D гена *CFTR*, с 2015 г. применялся препарат лумакафтор/ивакафтор у пациентов с генотипом F508del/F508del, а с конца 2019 года FDA одобрен препарат элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор у пациентов с по крайней мере одним патогенным вариантом F508del в гене *CFTR* или другим вариантом, который поддается терапии данным препаратом.

Широкое применение таргетной терапии у детей с МВ в России началось с ноября 2021 г., когда указом президента Российской Федерации № 16 от 5 января 2021 г. был создан Фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями «Круг добра» (фонд «Круг добра»). Фонд обеспечивал пациентов с МВ препаратами ивакафтор + лумакафтор («Оркамби», Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Бостон) и элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор («Трикафта», Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Бостон) [1].

Согласно инструкции к лекарственному препарату пациенты с генотипом F508del/F508del получали комбинацию ивакафтор + лумакафтор и согласно критериям Фонда 2021 г. при тяжелом течении заболевания — комбинацию элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор.

Препараты для таргетной терапии восстанавливают функцию хлорного канала на апикальной мембране клеток экзокринных желез, что отражается в снижении показателей потового теста, повышении нутритивного статуса [2], улучшении клинической картины течения хронического риносинусита [3]. Согласно литературным данным у пациентов, получавших лумакафтор/ивакафтор, наблюдались умеренные улучшения в отношении ОФВ₁ в пределах 2–4 % и снижение частоты легочных обострений по сравнению с группой плацебо [4]. А у детей в возрасте 6–11 лет и гомозиготных по варианту Phe508del, получающих лумакафтор/ивакафтор в течение 2 лет, не было значимого средне-

годового изменения ОФВ₁ по сравнению с исходным уровнем (–2,45 % в год, $p = 0,66$) [5]. Наблюдалось значительное увеличение ОФВ₁ у пациентов старше 12 лет, получающих лумакафтор/ивакафтор в течение года в подгруппе с данными ОФВ₁ от 40 до 90 % (+2,9 п.п., $p < 0,001$) и в подгруппе с ОФВ₁ менее 40 % (+0,5 п.п., $p = 0,03$), но не в подгруппе с ОФВ₁ более 90 ($p = 0,46$) [6].

В исследовании Basalhai и соавт. у пациентов, получавших тройную комбинированную терапию, наблюдалось улучшение ОФВ₁ на 3,7 п.п. по сравнению с исходным уровнем и еще на 3,5 п.п. — у пациентов, которые ранее лечились ивакафтором или тезакафтором/ивакафтором [7]. Таргетные препараты при МВ неоспоримо положительно влияют на течение болезни, однако влияние таргетных препаратов на функцию внешнего ФВД при МВ представляет большой интерес и имеет важное значение для оценки эффективности терапии.

Цель исследования — оценить влияние таргетных комбинированных препаратов ивакафтор + лумакафтор и элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор на ФВД у пациентов с МВ с генотипом F508del/F508del.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное наблюдательное пролонгированное исследование применения таргетной терапии при МВ у детей и подростков с генотипом F508del/F508del в России. Была проанализирована ФВД пациентов по данным национальных регистров больных МВ РФ 2019 и 2022 гг.

Для анализа были отобраны показатели 110 пациентов с МВ с генотипом F508del/F508del, получавших таргетную терапию препаратами ивакафтор + лумакафтор ($n = 96$) или элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор ($n = 14$) и данные которых были представлены в регистре как в 2019, так и в 2022 г. (табл. 1)

Всем больным до начала лечения было проведено исследование на наличие комплексного аллеля L467F. Все пациенты продолжали принимать базисное лечение согласно современным рекомендациям.

Пациенты получали препарат лумакафтор/ивакафтор ($n = 96$), из них мужского пола — 44) или элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор ($n = 14$), из них мужского пола — 6). Пациенты были обеспечены препаратами за счет фонда «Круг добра». Выбор препарата осуществлялся согласно инструкции

Таблица 1.

Возраст пациентов с МВ с генотипом F508del/F508del, получавших таргетную терапию, $n = 110$

Table 1.

Age of CF patients with the F508del/F508del genotype receiving targeted therapy, $n = 110$

	2019 г.		2022 г.	
	лумакафтор/ивакафтор, $n = 96$	элексакафтор/тезакафтор/ ивакафтор + ивакафтор, $n = 14$	лумакафтор/ивакафтор, $n = 96$	элексакафтор/тезакафтор/ ивакафтор + ивакафтор, $n = 14$
$M \pm m$	11,2 ± 2,5	14,2 ± 2,5	13,0 ± 2,4	16,0 ± 2,4
Me (Q_1 – Q_3)	10,9 (6,1–17,0)	13,1 (8,9–17,8)	13,9 (9,1–20,0)	16,1 (11,9–20,8)

Таблица 2.

Показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ у детей с МВ в 2019 и 2022 гг., $n = 110$

Table 2.

FEV1 and FVC values in children with CF in 2019 and 2022, $n = 110$

Год	ОФВ ₁ , %		ФЖЕЛ, %	
	$M \pm SD$, % долж.	Me (Q_1-Q_3), % долж.	$M \pm SD$, % долж.	Me (Q_1-Q_3), % долж.
2019	84,3 ± 21,3	85,0 (30–135)	89,3 ± 19,2	89,0 (37–127)
2022	81,2 ± 24,6	83,5 (19–134)	86,8 ± 22,8	88,1 (29–149)
p -значение	0,071		0,168	

к лекарственным препаратам и критериям Фонда 2022 г., по которым терапию получали пациенты в возрасте 6–18 лет, с ОФВ₁ ниже 80 % не менее 2 лет, при наличии *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter spp.*, аспергиллез, всем пациентам с легочным микобактериозом и муковисцидозом ассоциированным сахарным диабетом.

Медиана длительности терапии таргетными препаратами составила 94,0 (98,0; 120,0) дня для лумакафтор/ивакафтор и 98,0 (87,5; 109,5) дня для элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор.

Оценку форсированной жизненной емкости (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) в % от должного проводили с соблюдением стандартов исследования Российского респираторного общества [8], рекомендаций Американского торакального (American Thoracic Society) и Европейского респираторного (European Respiratory Society) [9].

Статистическая обработка

Первичная подготовка базы данных проводилась в программе MS Excel (Microsoft), обработка данных произведена в пакете прикладных программ IBM SPSS Statistics 26 (IBM). Для исследования данных использовались методы описательной статистики. Количественные показатели пациентов представлены в виде: $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение при нормальном распределении данных или близком к нему, Me (Q_1-Q_3), где Me — медиана, Q_1 — первый квартиль, Q_3 — третий квартиль при значительном отклонении от нормального распределения.

Для оценки различий данных ФВД во времени применялся t -критерий Стьюдента для зависимых выборок. Для оценки влияния таргетной терапии на динамику показателей ФВД применялся дисперсионный анализ с повторными измерениями (общая линейная модель). Фактору времени с двумя измерениями ФВД (в 2019 и в 2022 гг.) соответствовало изменение внутригрупповой дисперсии показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ, фактору группы (в зависимости от выбора таргетного препарата — лумакафтор/ивакафтор или элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор) соответствовало изменение межгрупповой дисперсии. При проведении дисперсионного анализа с повторными измерениями ФВД проверялись три статистические гипотезы:

1. средние значения зависимых переменных ОФВ₁ и ФЖЕЛ в 2019 и 2022 гг. одинаковые независимо от группы;
2. средние значения зависимых переменных ОФВ₁ и ФЖЕЛ одинаковые между группами до (2019 г.) и после лечения (2022 г.);
3. отсутствует взаимодействие времени и фактора группы.

В случае опровержения первой гипотезы это означает статистически значимое изменение значений показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ во времени независимо от принадлежности к группе пациентов, принимающих элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор или лумакафтор/ивакафтор.

Отвержение второй гипотезы означает наличие статистически значимых различий между группами пациентов, принимающих разную таргетную терапию, т.е. уровень контролируемого показателя независимо от времени всегда ниже или выше у пациентов одной из групп.

Основной гипотезой дисперсионного анализа с повторными измерениями является третья гипотеза. В случае ее опровержения мы можем утверждать о наличии статистически значимого эффекта различного изменения динамики контролируемых показателей в группах, т.е. динамика ОФВ₁ и ФЖЕЛ протекает по-разному в зависимости от группы пациентов, принимающих разную таргетную терапию.

Различия считали статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. При уровне значимости от 0,05 до 0,1 результаты интерпретировались как наличие статистической тенденции.

Результаты

В общей группе пациентов, получавших таргетную терапию, наблюдалось снижение ФВД для ОФВ₁ с 84,3 ± 21,3 % долж. в 2019 г. до 81,2 ± 24,6 % долж. в 2022 г., однако без статистической достоверности (табл. 2).

У пациентов, получавших терапию препаратом лумакафтор/ивакафтор, наблюдалось снижение показателей как ОФВ₁ с 85,3 ± 20,6 до 81,4 ± 23,4 % долж., так и ФЖЕЛ с 90,4 ± 18,7 до 87,1 ± 22,5 % долж., без статистической достоверности (табл. 3, рис. 1, 2).

У пациентов, получавших терапию препаратом элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивака-

Таблица 3.
Динамика показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ у детей с МВ в 2019 и 2022 гг., $n = 110$
Table 3.
Dynamics of FEV₁ and FVC values in children with CF in 2019 and 2022, $n = 110$

Показатель	Группа	2019 г. $M \pm SD$, % долж. Me (Q_1-Q_3), % долж.	2022 г. $M \pm SD$, % долж. Me (Q_1-Q_3), % долж.	p -значение (гипотеза 1)	p -значение (гипотеза 2)	p -значение (гипотеза 3)
ОФВ ₁	лумакафтор/ивакафтор, $n = 96$	85,3 ± 20,6 85,0 (30,0–130,0)	81,4 ± 23,4 84,1 (19,0–132,0)	0,702	0,395	0,346
	элексакафтор/тезакафтор/ ивакафтор + ивакафтор, $n = 14$	77,5 ± 25,6 81,2 (44–135)	79,1 ± 32,5 82,0 (23,8–134)			
ФЖЕЛ	лумакафтор/ивакафтор, $n = 96$	90,4 ± 18,7 89,0 (37,0–127,0)	87,1 ± 22,5 88,1 (29,0–149,1)	0,968	0,311	0,303
	элексакафтор/тезакафтор/ ивакафтор + ивакафтор, $n = 14$	81,9 ± 21,4 81,4 (44,0–120,6)	85,0 ± 25,7 87,0 (3,0–131,0)			

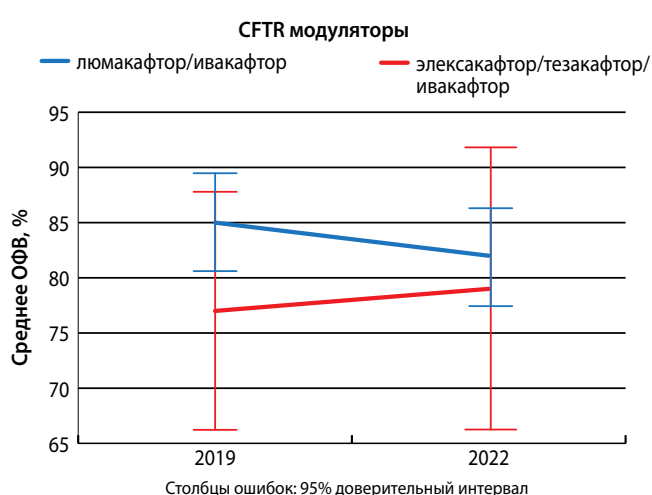


Рисунок 1.
Динамика показателей ОФВ₁ у пациентов до применения таргетной терапии (2019 г.) и при применении таргетной терапии (2022 г.)

Figure 1.
Dynamics of FEV₁ in patients before (2019) and during targeted therapy (2022)

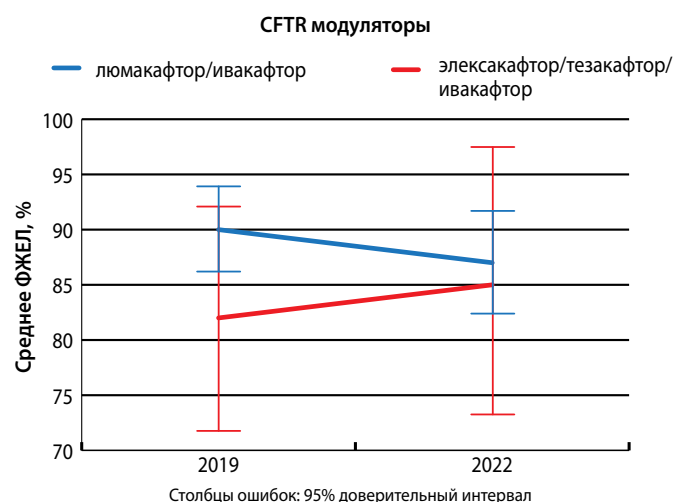


Рисунок 2.
Динамика показателей ФЖЕЛ у пациентов до применения таргетной терапии (2019 г.) и при применении таргетной терапии (2022 г.)

Figure 2.
Dynamics of FVC in patients before (2019) and during targeted therapy (2022)

фтор, показатели ФВД увеличились: ОФВ₁ — с $77,5 \pm 25,6$ до $79,1 \pm 32,5$ % долж., а ФЖЕЛ — с $81,9 \pm 21,4$ до $85,0 \pm 25,7$ % долж., без статистической достоверности (табл. 3, рис. 1, 2).

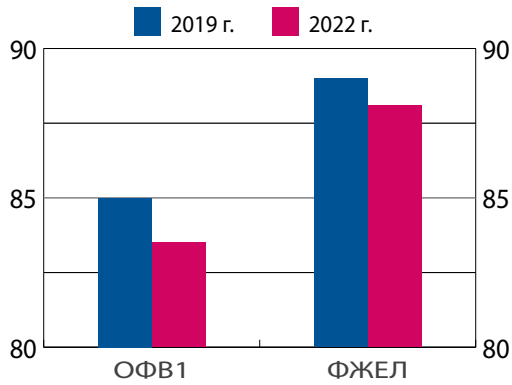
Обсуждение

У пациентов с МВ показатели ОФВ₁ с возрастом снижаются в связи с прогрессированием заболевания [10].

У всей группы пациентов с МВ с генотипами F508del/F508del, получавших таргетную терапию в 2021–2022 гг., статистически значимого изменения показателей ФВД не выявлено, однако показатели ФВД снижались: Me ОФВ₁ — на 1,5 п.п., Me ФЖЕЛ — на 0,9 п.п. (рис. 3).

На фоне терапии препаратом лумакафтор/ивакафтор показатели ФВД статистически значимо не изменились, однако показатели снижались: Me ОФВ₁ — на 3,6 п.п., Me ФЖЕЛ — на 0,9 п.п. (рис. 4), а на фоне применения терапии препаратом элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор — показатели повышались: увеличение Me ОФВ₁ — на 0,8 п.п., Me ФЖЕЛ — на 5,6 п.п. (рис. 5).

При оценке влияния таргетной терапии на функцию легких в общей группе детей с генотипом F508del/F508 и тяжелым течением заболевания было выявлено, что в 2022 г. показатели как ОФВ₁, так и ФЖЕЛ на фоне терапии значимо не изменились с тенденцией к снижению показателей (рис. 3),

**Рисунок 3.**

Показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ у детей с МВ в общей группе до получения таргетной терапии (2019 г.) и на фоне применения таргетной терапии (2022 г.), Ме, % долж.

Figure 3.

Dynamics of FEV₁ and FVC values in children with CF in the general group before (2019) and during targeted therapy (2022), Me, % pred.

что характерно для заболевания муковисцидозом. У пациентов с муковисцидозом ежегодно снижается функция легких на 1–2% [11]. Например, годовое снижение ОФВ₁ у пациентов с МВ с генотипом F508del/F508 в США (2006–2014 гг.) составило 1,91% в год. В возрасте 6–12 лет — 0,75%, в 13–17 лет — 3,56%, в 18–24 лет — 2,51%, старше 25 лет — 1,88% [12].

На фоне терапии препаратом лумакафтор/ивакафтор показатели ФВД снижались, а при применении комбинации элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор, несмотря на исходно более низкие показатели ФВД, — повышались. Таргетная терапия, стартовавшая в конце 2021 г. и в 2022 г., была назначена самым тяжелым пациентам с МВ согласно критериям фонда «Круг добра» 2021 г. (в нашем исследовании 96 детей получали лумакафтор/ивакафтор и 14 детей — элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор). Вероятно, это повлияло на полученные результаты. В дальнейших исследованиях при использовании вновь созданного раздела регистра по таргетной терапии были получены данные об эффективности элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор в отношении ФВД [13].

Полученные в исследовании данные также отразили положительную тенденцию. В отношении препарата лумакафтор/ивакафтор изменения функции легких были минимальные и при дальнейших исследованиях, несмотря на улучшение нутритивного статуса пациентов [14].

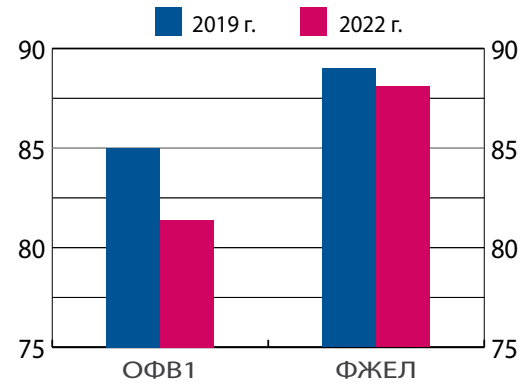
Вклад авторов / Author contribution

В.В. Шадрина — разработка концепции, написание статьи.

А.С. Сорокин — статистическая обработка данных, редактирование статьи.

Литература

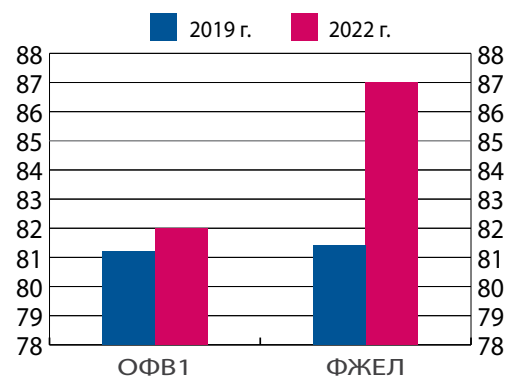
1. Сайт Фонда «Круг добра» (<https://фондкругдобра.рф/перечни/перечень-категорий-детей/>) (Дата обращения 09.12.2024).

**Рисунок 4.**

Показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ у детей с МВ до получения таргетной терапии (2019 г.) и на фоне применения лумакафтора/ивакафтора (2022 г.), Ме, % долж.

Figure 4.

FEV₁ and FVC values in children with CF before receiving targeted therapy (2019) and during treatment with lumacaftor/ivacaftor (2022), Me, % pred.

**Рисунок 5.**

Показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ у детей с МВ до получения таргетной терапии (2019 г.) и на фоне применения элексакафтора/тезакафтора/ивакафтора + ивакафтора (2022 г.), Ме, %

Figure 5.

FEV₁ and FVC values in children with CF before receiving targeted therapy (2019) and during treatment with elexcaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor (2022), Me, %

Выводы

Таким образом, более эффективным в отношении повышения ФВД у тяжелых пациентов с генотипом F508del/F508del отмечалось действие препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор. Широкое назначение препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор для пациентов с генотипом F508del/F508del обосновано.

Vera V. Shadrina — manuscript writing, development of the article concept, writing an article.

Aleksandr S. Sorokin — statistical data processing, article editing.

2. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Жекайте Е.К., Орлов А.В., Сафонова Т.И., Козлова Е.А., Шуляк И.П., Ерзутова М.В., Пятёркина О.Г., Псюрникова О.С., Бондаренко Т.П.,

- Кондакова Ю.А., Сероклинов В.Н., Ильенкова Н.А., Паснова Е.В., Фатхуллина И.Р., Максимычева Т.Ю., Куцев С.И. Эффективность таргетной терапии лумакафтором/ивакафтором у детей при муковисцидозе (12-месячное наблюдение). *Архив педиатрии и детской хирургии*. июнь 2023;1. doi: 10.31146/2949-4664-apps-1-1-50-58.
3. Шумкова Г.Л., Амелина Е.Л., Красовский С.А., Крылова Н.А. Особенности течения хронического риносинусита. *Пульмонология*. 2024;34(2):257–263. doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-257-263.
 4. Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W., Marigowda G., Huang X., Cipolli M., Colombo C., Davies J.C., De Boeck K., Flume P.A., et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR.N. *Engl. J. Med.* 2015;373:220–231.
 5. McNally P., Linnane B., Williamson M., Elnazir B., Short C., Saunders C., Kirwan L., David R., Kemner Van de Corput M.P.C., Tiddens H.A.W.M., Davies J.C., Cox D.W. The clinical impact of Lumacaftor-Ivacaftor on structural lung disease and lung function in children aged 6–11 with cystic fibrosis in a real-world setting. *Respir Res.* 2023 Aug 11;24(1):199. doi: 10.1186/s12931-023-02497-0. PMID: 37568199; PMCID: PMC10416528.]
 6. Burgel P.R., Durieu I., Chiron R., Mely L., Prevotat A., Murriss-Espin M., Porzio M., Abely M., Reix P., Marguet C., Macey J., Sermet-Gaudelus I., Corvol H., Bui S., Biouhee T., Hubert D., Munck A., Lemonnier L., Dehillotte C., Silva J.D., Paillasseur J.L., Martin C. French Cystic Fibrosis Reference Network study group. Clinical response to lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis according to baseline lung function. *J Cyst Fibros.* 2021 Mar;20(2):220–227. doi: 10.1016/j.jcf.2020.06.012. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32591294
 7. Bacalhau M., Camargo M., Magalhaes-Ghiotto G.A.V., Drumond S., Castelletti C.H. M., Lopes-Pacheco M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis. *Pharmaceuticals*. 2023;16:410. doi: 10.3390/ph16030410.
 8. 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.
 9. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005;26(2):319–337. doi: 10.1183/09031936.05.00034805.
 10. Harun S.N., Wainwright C., Klein K., Hennig S. A systematic review of studies examining the rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2016 Sep;20:55–66. doi: 10.1016/j.prrv.2016.03.002. Epub 2016 Mar 14. PMID: 27259460.
 11. Шадрина В.В., Воронкова А.Ю., Старинова М.А., Симонова О.И., Сергиенко Д.Ф., Семькин С.Ю., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. 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.
 12. Leung G.J., Cho T.J., Kovesi T., Hamid J.S., Radhakrishnan D. Variation in lung function and nutritional decline in cystic fibrosis by genotype: An analysis of the Canadian cystic fibrosis registry. *J Cyst Fibros.* 2020 Mar;19(2):255–261. doi: 10.1016/j.jcf.2019.06.007. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31253541.
 13. Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю., Фатхуллина И.Р., Шерман В.Д., Шадрина В.В., Одинаева Н.Д. Возрастные особенности эффективности CFTR-модулятора элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор у больных муковисцидозом. *Российский педиатрический журнал*. 2025;28(4S):40–41. EDN: aklfgz.
 14. Кондратьева Е.И., Фатхуллина И.Р., Жекайте Е.К., Шерман В.Д., Воронкова А.Ю. Анализ эффективности и безопасности применения CFTR-модулятора лумакафтор/ивакафтор у пациентов с муковисцидозом в разных возрастных группах. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2024;103(5):46–56. doi: 10.24110/0031-403X-2024-103-5-46-56.

References

1. Website of the Circle of Good Foundation (<https://фонд-кругдобра.рф/перечни/перечень-категорий-детей/>) (Accessed 09.12.2024).
2. Kondratieva E.I., Oдинаeva N.D., Voronkova A. Yu., Sherman V.D., Zhekaite E.K., Orlov A.V., Safonova T.I., Kozlova E.A., Shulyak I.P., Erzutova M.V., Pyaterkina O.G., Psyurnikova O.S., Bondarenko T.P., Kondakova Yu.A., Seroklinov V.N., Ilyenkova N.A., Pasnova E.V., Fatkhullina I.R., Maksimycheva T. Yu., Kutsev S.I. Efficacy of targeted therapy with lumacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis (12-month follow-up). *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2023;1(1):50–58. (In Russ.). doi: 10.31146/2949-4664-apps-1-1-50-58
3. Shumkova G.L., Amelina E.L., Krasovsky S.A., Krylova N.A. Features of the course of chronic rhinosinusitis. *Pul'monologiya*. 2024;34(2):257–263. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-257-263.
4. Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W., Marigowda G., Huang X., Cipolli M., Colombo C., Davies J.C., De Boeck K., Flume P.A., et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR.N. *Engl. J. Med.* 2015;373:220–231.
5. McNally P., Linnane B., Williamson M., Elnazir B., Short C., Saunders C., Kirwan L., David R., Kemner Van de Corput M.P.C., Tiddens H.A.W.M., Davies J.C., Cox D.W. The clinical impact of Lumacaftor-Ivacaftor on structural lung disease and lung function in children aged 6–11 with cystic fibrosis in a real-world setting. *Respir Res.* 2023 Aug 11;24(1):199. doi: 10.1186/s12931-023-02497-0. PMID: 37568199; PMCID: PMC10416528.]
6. Burgel P.R., Durieu I., Chiron R., Mely L., Prevotat A., Murriss-Espin M., Porzio M., Abely M., Reix P., Marguet C., Macey J., Sermet-Gaudelus I., Corvol H., Bui S., Biouhee T., Hubert D., Munck A., Lemonnier L., Dehillotte C., Silva J.D., Paillasseur J.L., Martin C. French

- Cystic Fibrosis Reference Network study group. Clinical response to lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis according to baseline lung function. *J Cyst Fibros.* 2021 Mar;20(2):220–227. doi: 10.1016/j.jcf.2020.06.012. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32591294
7. Bacalhau M., Camargo M., Magalhaes-Ghiotto G.A.V., Drumond S., Castelletti C.H. M., Lopes-Pacheco M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis. *Pharmaceuticals.* 2023;16:410. doi: 10.3390/ph16030410
 8. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S. Yu., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. *Pulmonologiya.* 2014;(6):11–24. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
 9. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005;26(2):319–337. doi: 10.1183/09031936.05.00034805.
 10. Harun S.N., Wainwright C., Klein K., Hennig S. A systematic review of studies examining the rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2016 Sep;20:55–66. doi: 10.1016/j.prrv.2016.03.002. Epub 2016 Mar 14. PMID: 27259460.
 11. Shadrina V.V., Voronkova A. Yu., Starinova M.A., Kashirskaya N. Yu., Simonova O.I., Sergienko D.F., Semkin S. Yu., Kon dratyeva E.I. The effect of age and genotype on lung function in children with cystic fibrosis. *Pul'monologiya.* 2021;31(2):159–166 (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-159-166.
 12. Leung G.J., Cho T.J., Kovesi T., Hamid J.S., Radhakrishnan D. Variation in lung function and nutritional decline in cystic fibrosis by genotype: An analysis of the Canadian cystic fibrosis registry. *J Cyst Fibros.* 2020 Mar;19(2):255–261. doi: 10.1016/j.jcf.2019.06.007. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31253541.
 13. Kondratyeva E.I., Zhekaite E.K., Voronkova A. Yu., Fatkhullina I.R., Sherman V.D., Shadrina V.V., Odi-naeva N.D. Age-related peculiarities of the efficiency of the CFTR Modulator elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Russian Pediatric Journal.* 2025;28(4S):40–41. (In Russ.). EDN: akIfgz.
 14. Kondratyeva E.I., Fatkhullina I.R., Zhekaite E.K., Sherman V.D., Voronkova A. Yu. Efficacy and safety of the CFTR-modulator lumacaftor/ivacaftor use in patients with cystic fibrosis in different age groups. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2024;103(5):46–56. doi: 10.24110/0031-403X-2024-103-5-46-56.

Поступила 10.07.2025

Принята в печать: 30.07.2025