

Эффективность CFTR-модуляторов в клинической практике (6-месячное наблюдение)

Е.И.Кондратьева^{1,2}, Н.Д.Одинаева², Е.К.Жекайте^{1,2}, Е.В.Паснова², И.Р.Фатхуллина^{1,2}, Т.Ю.Максимычева^{1,2} ✉, В.Д.Шерман¹, 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»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62

Резюме

В настоящее время для лечения муковисцидоза (МВ) разработана патогенетическая терапия, направленная на модуляцию белка CFTR и восстановление его активности в качестве хлорного канала. Она представлена таргетными препаратами (CFTR-модуляторами) для пациентов с различными генотипами и охватывает 85–90 % больных МВ. **Целью** исследования явился анализ эффективности применения 2 таргетных препаратов у пациентов с МВ 6–18 лет в условиях клинической практики в течение 6 мес. наблюдения. **Материалы и методы.** Исследование проведено на основе анализа базы данных Регистра больных МВ Российской Федерации (2021–2022). В 2021 г. разработан блок «Таргетная терапия» для оценки эффективности и безопасности терапии. В исследовании принимали участие пациенты с МВ в возрасте 6–18 лет, получавшие лумакафтор / ивакафтор ($n = 178$) и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор ($n = 158$). Анализировались показатели функции внешнего дыхания (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁)), проводимость электролитов потовой жидкости, антропометрические данные. **Результаты.** В группе детей, получавших лумакафтор / ивакафтор, через 6 мес. наблюдения отмечено увеличение медианы (Me) (Q1–Q3) массы тела с 40,0 (28,9–48,0) до 44,9 (29,3–50,8) кг ($p < 0,001$) и роста – с 156,0 (140,0–161,0) до 158,0 (143,0–162,0) см ($p < 0,001$). Me (Q1–Q3) ОФВ₁ достоверно улучшилась – с 63,5 (42,3–84,8) до 72,0 (56,9–82,4) %_{дож.} ($p < 0,045$). Проводимость пота достоверно снизилась (Me (Q1–Q3) – со 115 (101,0–123,0) до 86,5 (79,0–103,0) ($p < 0,001$) ммоль / л. На фоне терапии комбинацией элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор через 6 мес. отмечено увеличение Me (Q1–Q3) массы тела – с 44,4 (36,8–50,0) до 49,3 (44,1–51,9) кг ($p < 0,001$), роста – с 160,5 (152,3–165,1) до 163,0 (155,5–166,9) см ($p < 0,001$). Me (Q1–Q3) показателей ФЖЕЛ и ОФВ₁ улучшились: ФЖЕЛ – с 78,5 (60,9–91,0) до 90,5 (76,8–106,8) %_{дож.} ($p < 0,001$), ОФВ₁ – с 73,5 (60,5–82,1) до 95,0 (65,3–107,0) %_{дож.} ($p < 0,001$). Достоверно снизились показатели потового теста – с 119_{дож.} (108–126) до 75,5 (65,3–88) ммоль / л ($p < 0,001$). **Заключение.** Проведен анализ показателей, характеризующих состояние здоровья детей 6–18 лет с МВ за 6 мес. применения таргетной терапии (лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор). Отмечена положительная динамика массы тела, роста, показателей функции внешнего дыхания и потового теста. **Ключевые слова:** муковисцидоз, CFTR, модуляторы трансмембранного регулятора муковисцидоза, таргетная терапия, потовый тест, функция внешнего дыхания.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

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

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.

© Кондратьева Е.И. и соавт., 2023

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Жекайте Е.К., Паснова Е.В., Фатхуллина И.Р., Максимычева Т.Ю., Шерман В.Д., Куцев С.И. Эффективность CFTR-модуляторов в клинической практике (6-месячное наблюдение). *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 189–197. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-189-197

Efficacy of CFTR modulators in clinical practice (6-month follow-up)

Elena I. Kondratyeva^{1,2}, Nuriniso D. Odinaeva², Elena K. Zhekaite^{1,2}, Ekaterina V. Pasnova², Irina R. Fatkhullina^{1,2}, Tatyana Yu. Maksimychева^{1,2} ✉, Victoria D. Sherman¹, Sergej 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 Moscow Region “Research Clinical Institute of Childhood”, Ministry of Health of the Moscow Region: Bolshaya Serpukhovskaya ul. 62, Moscow, 115093, Russia

Abstract

Pathogenetic therapy for the treatment of cystic fibrosis (CF) has been developed that modulates the CFTR protein and restores its activity as a chloride channel. This treatment is represented by CFTR modulators for various genotypes covering 85 – 90% of patients with CF. **The aim** was to analyze the efficacy of two targeted drugs in patients aged 6 – 18 years with CF in clinical practice during a 6-month follow-up. **Methods.** The

study was conducted based on the analysis of the database “CF Patient Registry of the Russian Federation” for 2021 – 2022. The study included 178 patients receiving lumacaftor/ivacaftor and 158 patients receiving elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Respiratory function indicators (FEV₁, FVC), sweat test, and anthropometric data were analyzed. **Results.** In the group of children treated with lumacaftor/ivacaftor, *Me* (Q1 – Q3) body weight (kg) increased at 6-month follow-up from 40.0 (28.9 – 48.0) to 44.9 (29.3 – 50.8), $p < 0.001$, and the height (cm) increased from 156.0 (140.0 – 161.0) to 158.0 (143.0 – 162.0), $p < 0.001$. *Me* (Q1 – Q3) FEV₁ improved from 63.5 (42.3 – 84.8) to 72.0 (56.9 – 82.4) %, $p < 0.045$. Sweat test (mmol/l) decreased *Me* (Q1 – Q3) from 115 (101.0 – 123.0) to 86.5 (79.0 – 103.0), $p < 0.001$. During therapy with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, *Me* (Q1 – Q3) body weight (kg) increased at 6-month follow-up from 44.4 (36.8 – 50.0) to 49.3 (44.1 – 51.9), $p < 0.001$, and *Me* (Q1 – Q3) height (cm) increased from 160.5 (152.3 – 165.1) to 163.0 (155.5 – 166.9), $p < 0.001$. *Me* (Q1 – Q3) FVC and FEV₁ improved: FVC from 78.5 (60.9 – 91.0) to 90.5 (76.8 – 106.8) %, $p < 0.001$, FEV₁ from 73.5 (60.5 – 82.1) to 95.0 (65.3 – 107.0) %, $p < 0.001$. Sweat test (mmol/l) decreased from 119 (108 – 126) to 75.5 (65.3 – 88); $p < 0.001$. **Conclusion.** Health status indicators of children with CF aged 6 – 18 years were analyzed for 6 months of targeted therapy (lumacaftor/ivacaftor and elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor). Positive changes were observed in weight, height, respiratory function, and sweat test.

Key words: cystic fibrosis, CFTR, modulators of the transmembrane regulator of cystic fibrosis, targeted therapy, sweat test, respiratory function.

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

Funding. The work was carried out under the state task of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, on the topic: “Comprehensive analysis of geno-phenotypic correlations in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia” No.122032300396-1.

Ethical review. 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 Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation on December 20, 2012.

© Kondratyeva E.I. et al., 2023

For citation: Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Zhekaite E.K., Pasnova E.V., Fatkhullina I.R., Maksimycheva T.Yu., Sherman V.D., Kutsev S.I. Efficacy of CFTR modulators in clinical practice (6-month follow-up). *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 189–197 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-189-197

Муковисцидоз (МВ) — частое моногенное заболевание, обусловленное патогенными вариантами нуклеотидной последовательности (мутациями) гена *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR)* (ABCC7). Ген *CFTR* содержит 27 экзонов и расположен в регионе 31.1 длинного плеча 7-й хромосомы (7q31.1).

На настоящий момент известно более чем 2 000 различных вариантов гена трансмембранного регулятора CFTR¹ многие из которых приводят к различной степени дисфункции белка CFTR, нарушая нормальный синтез белка, фолдинга, переноса, активации или стабильности мембраны, с возможными комбинациями этих аномалий [1]. Генетический дефект при МВ приводит к нарушению функции всех органов, где есть экзокринные железы. Патология дыхательных путей является главной причиной осложнений и летальности при МВ [2]. Препараты, действие которых направлено на восстановление функции белка CFTR, называются CFTR-модуляторами [3].

В связи с многообразием генетических вариантов CFTR и различными их последствиями разработка этиотропной и патогенетической терапии, направленной на восстановление функции гена, изначально являлась сложной задачей и проводилась по нескольким направлениям [4].

В настоящее время в клинической практике применяются CFTR-модуляторы 2 видов. Различаются потенциаторы CFTR (восстанавливают функцию ионного канала) и корректоры CFTR (улучшают структуру и фолдинг белка).

Первым модулятором для пациентов-гомозигот по F508del в гене CFTR стал комплексный препарат лумакафтор / ивакафтор (VX-809 + VX-770), который

зарегистрирован в Российской Федерации (РФ) в декабре 2020 г. При назначении лумакафтора улучшаются конформационная стабильность F508del-CFTR, процессинг и миграция зрелого белка к поверхности эпителиальных клеток соответственно, а при приеме ивакафтора, который является активатором CFTR, облегчается транспорт ионов хлора через апикальную мембрану [3, 5].

Действие комбинации элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор направлено на все механизмы, вызванные дефектом гена CFTR [6]. Элексакафтор и тезакафтор способствуют увеличению количества белка CFTR и нормализации его структуры для достижения апикальной мембраны клеток, а ивакафтор — потенциалов белка CFTR, присоединяясь к протеину CFTR, включает и / или повышает его анионную проводимость, тем самым увеличивая активность ионного канала CFTR² [7].

Согласно литературным источникам и обзорам клинических исследований, при таргетной терапии у пациентов с МВ значительно улучшаются качество жизни, нутритивный статус, увеличивается функция внешнего дыхания (ФВД), уменьшаются количество обострений и, как следствие, число госпитализаций и курсов антибактериальных препаратов [8–10].

Целью исследования явился анализ эффективности применения 2 таргетных препаратов у пациентов с МВ 6–18 лет в условиях реальной клинической практики в течение 6 мес. наблюдения.

Материалы и методы

На основе базы данных Регистра пациентов с МВ в Российской Федерации (операторы — Акционер-

¹ <https://cfr2.org/> [Дата обращения: 29.04.22].

² DailyMed. Trikafta-elxacaftor, tezacaftor, and ivacaftor kit. Доступно на: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=f354423a-85c2-41c3-a9db-0f3aee135d8d> [Дата обращения: 08.04.22].

ное общество «Астон Консалтинг»³ и Ассоциация медицинских генетиков)⁴ по данным, внесенным в 2021–2022 г. в блок «Таргетная терапия», проведенное проспективное лонгитудинальное исследование в одной группе (до, после).

В исследование были включены данные о пациентах из 39 регионов Российской Федерации, начавших таргетную терапию.

Критерии включения в исследование:

- установленный диагноз МВ [11];
- возраст пациента – 6–18 лет;
- назначение таргетного препарата лумакафтор / ивакафтор или элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор, ивакафтор согласно инструкции;
- подписание информированного согласия на участие в создании базы данных «Регистр пациентов с муковисцидозом Российской Федерации».

Все дети обеспечивались таргетной терапией через Фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в т. ч. редкими, «Круг добра». Ивакафтор / лумакафтор зарегистрирован в РФ (№ ЛП-006652 от 02.12.20) и применяется у пациентов с 2 лет, имеющих в генотипе F508del на 2 аллелях. Элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор, ивакафтор назначается детям с 6 лет, гетерозиготам по F508del, гомозиготам по F508del или с хотя бы одним патогенным вариантом, входящим в список мутаций, чувствительных к действию препарата [12], в РФ не зарегистрирован.

Лумакафтор / ивакафтор получали 135 пациентов-гомозигот по варианту F508del с подтвержденной гомозиготностью при исключении комплексного аллеля F508del;L467F.

Ивакафтор 125 мг / лумакафтор 200 мг в таблетках для детей 12 лет и старше по 2 таблетки 2 раза в день получали 63 пациента, ивакафтор 125 мг / лумакафтор 100 мг в таблетках для детей 6–12 лет по 2 таблетки 2 раза в день – 72 пациента.

Из исследования исключались дети, получавшие на момент исследования саше с гранулами ивакафтор 188 мг / лумакафтор 150 мг для детей 2–5 лет массой тела ≥ 14 кг – по 1 саше 2 раза в день ($n = 34$), ивакафтор 125 мг / лумакафтор 100 мг для детей 2–5 лет массой тела < 14 кг – по 1 саше 2 раза в день ($n = 9$).

Элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор получали 158 пациентов – компаунд-гетерозигот F508del и другого известного патогенного варианта.

Элексакафтор 100 мг / тезакафтор 50 мг / ивакафтор в дозе 75 мг по 2 таблетки утром и ивакафтор 150 мг по 1 таблетке вечером (для детей от 12 лет и взрослых и детей 6–12 лет массой тела > 30 кг) получали 123 пациента.

Элексакафтор 50 мг / тезакафтор 25 мг / ивакафтор 37,5 мг по 2 таблетки утром и ивакафтор 75 мг по 1 таблетке вечером для детей 6–12 лет массой тела < 30 кг получали 35 пациентов.

Для оценки эффективности таргетных препаратов лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор перед началом терапии, через 14 дней (или 1 мес.), далее – 1 раз в 3 мес. проводился осмотр пациентов. Максимальное число осмотров проведено через 1 мес. (или 14 дней) и через 3 мес. Через 6 мес. обследованы 79 пациентов (лумакафтор / ивакафтор ($n = 43$), элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор – 35 детей и подростков). Также детям ($n = 23$) назначены внеплановые визиты.

Для оценки эффективности таргетных препаратов лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор проводились осмотр и обследования – измерялись рост, масса тела, вычислялся индекс массы тела (ИМТ) по *Quetelet* (масса (кг) / рост (м)²), шкала *Anthro plus*, выполнялась спирометрия; показатели ФВД оценивались по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) (%_{долж.}). Исследование проводилось в соответствии с критериями Американского торакального (*American Thoracic Society – ATS*) и Европейского респираторного (*European Respiratory Society – ERS*) обществ. Проводимость потока определялась на аппарате *Nano-duct ELITechGroup* (США). Значения до 50 ммоль / л расценивались как нормальные, пограничный результат – 50–80 ммоль / л, положительный результат > 80 ммоль / л [11].

Информированное согласие для внесения персональных данных в базу данных «Регистр пациентов с МВ Российской Федерации» было 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, протокол № 1 / 2. Акционерное общество «Астон «Консалтинг» является сертифицированным оператором персональных данных (номер записи 77-14-002874 в реестре Роскомнадзора), имеется аттестат соответствия обеспечения информационной безопасности объекта информатизации подсистемы «Универсальный программный комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределенными и клинико-эпидемиологическими данными» в режиме удаленного доступа *Quinta*[®] требованиям безопасности № 11 / 20-021АТТ.

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) / ($Q1$; $Q3$). Статистическая обработка проводилась с использованием критерия Манна–Уитни, критерия χ^2 , точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

³ <http://aston-health.com>

⁴ Ассоциация медицинских генетиков. Аудит выполнения неонатального скрининга и оказания медицинской помощи пациентам с орфанными заболеваниями. Доступно на: <http://audit-orfan.clin-reg.ru/>

Результаты

По результатам исследования эффективности препарата лумакафтор / ивакафтор показано достоверное увеличение показателей физического развития детей и подростков (табл. 1). Масса тела увеличилась с 40,0 (28,9–48,0) до 44,9 (29,3–50,8) кг ($p < 0,001$), рост – со 156,0 (140,0–161,0) до 158,0 (143,0–162,0) см ($p < 0,001$). Выявлена положительная динамика ИМТ – с 16,9 (15,2–18,4) кг / м² на старте до 17,6 (15,4–19,2) кг / м² – через 6 мес. терапии. Показатели ОФВ₁ достоверно повысились, *Me* (Q1–Q3) ОФВ₁ составила 63,5 (42,3–84,8) %_{долж.} до начала терапии и 72,0 (56,9–82,4) – через 6 мес. ($p < 0,045$). *Me* (Q1–Q3) ФЖЕЛ достоверно не изменилась.

Показатели потового теста (*Me* (Q1–Q3)) на старте терапии составили 115 (101,0–123,0) ммоль / л и снизились на фоне терапии лумакафтор / ивакафтор через 6 мес. до 86,5 (79,0–103,0) ммоль / л ($p < 0,001$).

При контрольном исследовании биохимических показателей крови (билирубин общий, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза) на фоне терапии препаратами лумакафтор / ивакафтор отрицательной динамики не показано. Выявлено достоверное снижение показателей (*Me* (Q1–Q3)) общего билирубина – с 6,1 (4,9–9,9) до 5,0 (3,4–7,4) мкмоль / л ($p < 0,001$). Случаев повышения систолического и диастолического артериального давления не отмечено.

Динамика показателей за весь период наблюдения представлена на рис. 1.

Проведен также анализ эффективности препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор по сравнению с таковой на старте терапии и через 6 мес. приема препарата. Динамика показателей в течение 6 мес. представлена в табл. 2. Выявлено достоверное увеличение показателей (*Me* (Q1–Q3)) массы тела и роста через 6 мес. приема элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор. Масса тела увеличилась с 44,4 (36,8–50,0) до 49,3 (44,1–51,9) кг ($p < 0,001$), рост – со 160,5 (152,3–165,1) до 163,0 (155,5–166,9) см ($p < 0,001$). При этом отмечена положительная динамика показателей ИМТ – с 17,2 (15,9–20,1) на старте терапии до 18,7 (17,5–20,1) кг / м² – через 6 мес.

Достоверно улучшились показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁ (*Me* (Q1–Q3)). По сравнению со стартом терапии ОФВ₁ повысился с 73,5 (60,5–82,1) до 95,0 (65,3–107,0) %_{долж.} ($p < 0,001$); ФЖЕЛ – с 78,5 (60,9–91,0) до 90,5 (76,8–106,8) %_{долж.} ($p < 0,001$) – через 6 мес. терапии элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор.

Показатели потового теста (*Me* (Q1–Q3)) на фоне терапии элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор достоверно снизились и составили на старте терапии 119 (108–126) ммоль / л, а через 6 мес. – 75,5 (65,3–88) ммоль / л ($p < 0,001$).

Динамика показателей за весь период наблюдения представлена на рис. 2.

По результатам потовой пробы (*Me*) в группе пациентов, получавших лумакафтор / ивакафтор, через 6 мес. показано достоверное снижение показателей

Таблица 1
Динамика антропометрических, лабораторных и инструментальных показателей пациентов с муковисцидозом от старта до 180-го дня терапии препаратом ивакафтор + лумакафтор

Table 1
Anthropometric, laboratory, and instrumental indicators of patients with cystic fibrosis at the start and at 180 days of therapy with ivacaftor + lumacaftor

Показатель	День терапии	n	M	SD	Me	Q1–Q3	p
Масса тела, кг	1-й день (старт)	39	39,4	11,3	40,0	28,9–48,0	0,001
	180-й день	39	42,2	12,2	44,9	29,3–50,8	
Рост, см	1-й день (старт)	39	151,4	15,8	156,0	140,0–161,0	0,001
	180-й день	39	153,5	14,8	158,0	143,0–162,0	
ИМТ, м / кг ²	1-й день (старт)	39	16,8	2,3	16,9	15,2–18,4	0,001
	180-й день	39	17,5	2,5	17,6	15,4–19,2	
Потовый тест, ммоль / л	1-й день (старт)	31	113,2	15,8	115,0	101,0–123,0	0,001
	180-й день	31	85,1	20,3	86,0	79,0–103,0	
АЛТ, ед. / л	1-й день (старт)	39	32,1	31,1	22,0	18,0–31,0	0,584
	180-й день	39	26,9	15,8	21,0	15,8–34,0	
АСТ, ед. / л	1-й день (старт)	39	32,8	21,7	27,4	22,0–38,0	0,209
	180-й день	39	30,8	12,0	29,0	21,0–36,3	
ФЖЕЛ, % _{долж.}	1-й день (старт)	36	69,9	20,2	73,5	59,7–83,0	0,412
	180-й день	36	74,0	19,8	76,5	60,5–86,5	
ОФВ ₁ , % _{долж.}	1-й день (старт)	36	63,1	22,5	63,5	42,3–84,8	0,024
	180-й день	36	69,2	21,0	72,0	56,9–82,4	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; p – t-критерий Стьюдента.

Note: p, Student's t-test.

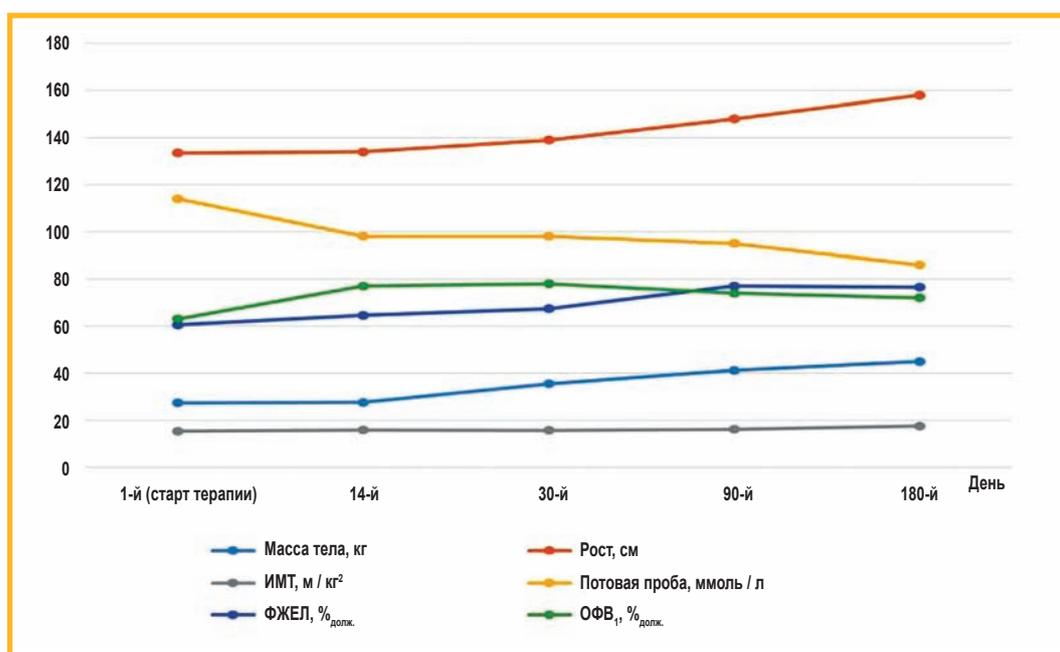


Рис. 1. Динамика антропометрических, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с муковисцидозом от старта до 180-го дня терапии препаратом ивакафтор + лумакафтор

Figure 1. Anthropometric, laboratory, and instrumental indicators of patients with cystic fibrosis from the start to 180 days of therapy with ivacaftor + lumacaftor

Таблица 2
Динамика антропометрических, лабораторных и инструментальных показателей пациентов с муковисцидозом от старта до 180-го дня терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор

Table 2
Anthropometric, laboratory and instrumental indicators of patients with cystic fibrosis at the start and at 180 days of therapy with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor

Показатель	День терапии	n	M	SD	Me	Q1–Q3	p
Масса тела, кг	1-й день (старт)	32	43,2	9,1	44,5	36,8–50,0	0,001
	180-й день	32	48,1	8,8	49,3	44,1–51,9	
Рост, см	1-й день (старт)	32	158,3	9,8	160,5	152,3–165,1	0,001
	180-й день	32	160,8	9,7	163,0	155,3–166,9	
ИМТ, м / кг ²	1-й день (старт)	32	17,0	2,2	17,2	15,9–19,0	0,001
	180-й день	32	18,4	2,1	18,7	20,1	
Потовый тест, ммоль / л	1-й день (старт)	24	118,0	17,1	119,0	108,0–126,0	0,001
	180-й день	24	78,8	23,4	75,5	65,3–88,0	
АЛТ, ед. / л	1-й день (старт)	32	19,5	11,3	18,5	11,0–23,2	0,098
	180-й день	32	26,7	30,0	21,0	13,3–30,5	
АСТ, ед. / л	1-й день (старт)	32	26,0	13,4	23,4	16,3–31,8	0,354
	180-й день	32	25,6	21,6	22,0	16,8–27,8	
ФЖЕЛ, % _{допж.}	1-й день (старт)	30	75,8	19,0	78,5	60,9–91,0	0,001
	180-й день	30	89,9	19,0	90,5	76,8–106,8	
ОФВ ₁ , % _{допж.}	1-й день (старт)	30	70,6	19,3	73,5	60,5–82,1	0,001
	180-й день	30	89,2	24,8	95,0	65,3–107,0	
	180-й день	28	68,0	5,9	69,0	63,3–70,8	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; p – t-критерий Стьюдента.

Note: p, Student's t-test.

со 115 до 86 ммоль / л по сравнению с таковыми у пациентов, получавших элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор, — с 119 до 75,7 ммоль / л. Очевидно, что

снижение показателей потовой пробы было более выражено при тройной таргетной терапии (рис. 3). При анализе показателей ОФВ₁ отмечено достоверное

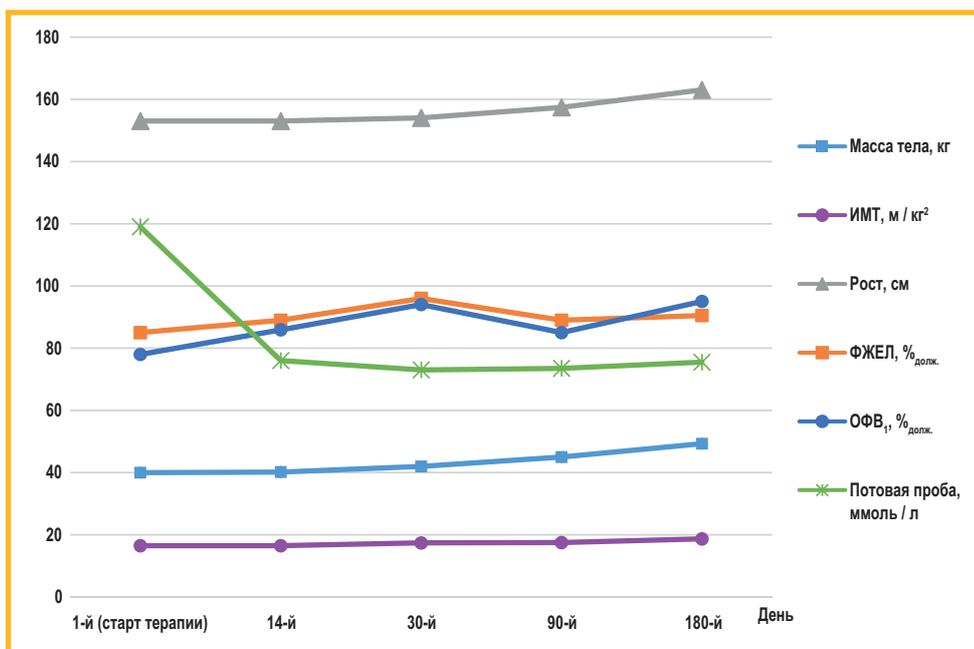


Рис. 2. Динамика антропометрических, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с муковисцидозом от старта до 180-го дня терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор

Figure 2. Anthropometric, laboratory and instrumental indicators of patients with cystic fibrosis from the start to 180 days of therapy with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor

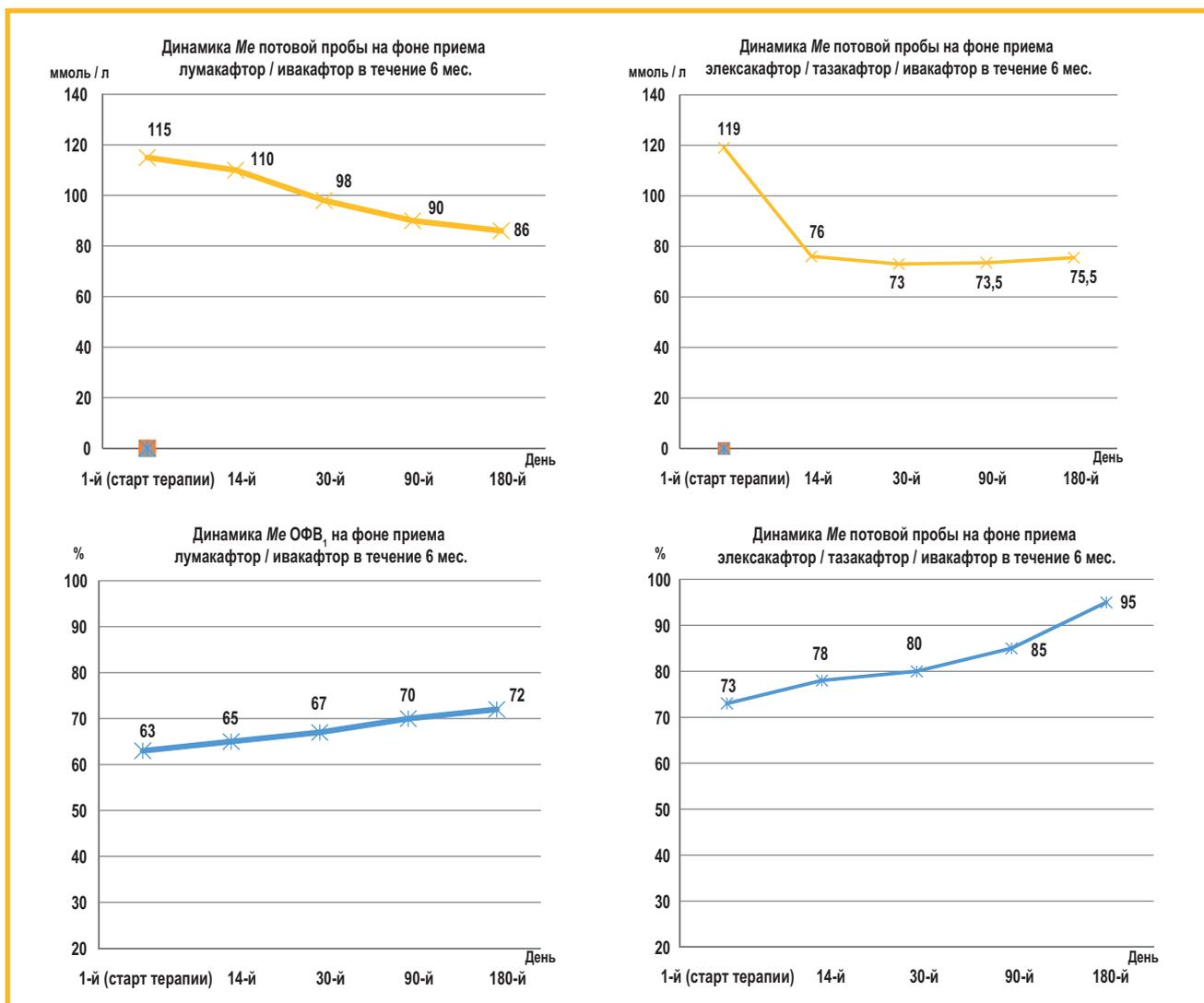


Рис. 3. Динамика показателей Me потовой пробы и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду за весь период наблюдения в группах пациентов, получавших лумакафтор / ивакафтор (n = 36) и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (n = 32)

Figure 3. Median sweat test and median forced expiratory volume in 1st second for the entire follow-up period in the group of patients receiving lumacaftor/ivacaftor (n = 36) and in the group of patients receiving elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor (n = 32)

повышение значения Me , однако более выраженное увеличение (с 73 до 95 %) отмечено в группе пациентов, получавших элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (прирост Me – 9 %), в то время как у пациентов, получавших лумакафтор / ивакафтор, прирост ОФВ₁ составил 22 % (Me).

Обсуждение

Показано, что нутритивный статус (масса тела, ИМТ) и рост пациентов значительно изменились. По данным зарубежных исследований отмечена эффективность препаратов лумакафтор / ивакафтор при терапии пациентов-гомозигот F508del всех возрастных групп (2–6, 6–12 и 12 лет и старше). Показаны положительные эффекты в отношении динамики показателей ФВД, физического развития и нутритивного статуса⁵ [13].

По данным многочисленных зарубежных исследований продемонстрировано увеличение антропометрических показателей (масса тела, рост, ИМТ (перцентиль), Z-критерий) на фоне приема элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. В среднем у пациентов старше 12 лет отмечено увеличение массы тела на 2,7 и 1,9 кг в группах 6–11 лет через 1 год приема препарата по сравнению с таковыми показателями в группе плацебо [14]. Результаты данного исследования согласуются с этими выводами – начиная с 14-го дня терапии и далее, за 6 мес. наблюдения все антропометрические показатели прогрессивно увеличились на фоне приема таргетных препаратов.

По данным исследования фазы III показано, что у лиц, получавших элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор, через 4 нед. улучшились показатели ОФВ₁ с устойчивым улучшением через 24 нед. Частота легочных обострений снизилась на 63 %, а концентрация хлоридов пота – на 41,8 ммоль / л по сравнению с таковыми показателями на старте терапии [15, 16].

Продемонстрировано также достоверное улучшение показателей ФЖЕЛ и ОФВ₁ ($p < 0,001$) при терапии комбинацией элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор и ОФВ₁ – при терапии комбинацией лумакафтор / ивакафтор ($p < 0,024$). Показатели потового теста через 6 мес. достоверно снизились у пациентов обеих групп ($p < 0,001$), причем снижение отмечено уже через 14 дней терапии в обеих группах и в дальнейшем стабильно держалось на достигнутых цифрах в течение 6 мес. наблюдения (см. рис. 1, 2).

Заключение

Представлен анализ динамики показателей здоровья детей и подростков с МВ за 6 мес. на фоне применения таргетной терапии в группах пациентов, получающих лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. Динамика потового теста как показателя оценки функции хлорного канала показывает улучшение его работы через 14–28 дней терапии и его стабилизацию на достигнутых цифрах в течение 6 мес.

У пациентов на фоне терапии препаратами лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор установлены лучшие показатели массы тела, роста, спирометрии через 6 мес. терапии по сравнению с исходными значениями, полученными до старта таргетной терапии. В настоящее время все пациенты продолжают получать таргетную терапию.

Литература

1. 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.
2. Koch C., Nøiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet.* 1993; 341 (8852): 1065–1069. DOI: 10.1016/0140-6736(93)92422-p.
3. Cain C. Cystic fibrosis two-step. *SciBX.* 2012; 5 (8): 192. DOI: 101038/scibx2012192.
4. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология.* 2021; 31 (2): 226–237. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.
5. Van Goor F., Hadida S., Grootenhuys P.D. et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (46): 18843–18848. DOI: 10.1073/pnas.1105787108.
6. 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.
7. Zaher A., Saygh J.E., Elorsi 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
8. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Шерман В.Д. и др. Первые результаты терапии двумя CFTR-модуляторами при муковисцидозе в детском возрасте. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2022; 101 (3): 98–105. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-98-105.
9. 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.
10. Fajac I., Daines C., Durieu I. et al. Non-respiratory health-related quality of life in people with cystic fibrosis receiving elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 13: S1569-1993(22)00655-5. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.08.018.
11. Минздрав Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf>
12. Donaldson S.H., Laube B.L., Mogayzel P. et al. Effect of luma-caftor-ivacaftor on mucociliary clearance and clinical outcomes in cystic fibrosis: results from the PROSPECT MCC sub-study. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21 (1): 143–145. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.05.004.
13. 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): S76. DOI: 10.1016/S1569-1993(17)30412-5.
14. Cai Z.W., Liu J., Li H.Y., Sheppard D.N. Targeting F508del-CFTR to develop rational new therapies for cystic fibrosis. *Acta Pharmacol. Sin.* 2011; 32 (6): 693–701. DOI: 10.1038/aps.2011.71.
15. 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.
16. 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. *Lancet.* 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.

Поступила: 23.12.22

Принята к печати: 07.03.23

⁵ Trikafta (elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor and ivacaftor). Доступно на: <https://www.trikafta.com/> [Дата обращения: 20.11.22].

References

1. 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.
2. Koch C., Høiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet.* 1993; 341 (8852): 1065–1069. DOI: 10.1016/0140-6736(93)92422-p.
3. Cain C. Cystic fibrosis two-step. *SciBX.* 2012; 5 (8): 192. DOI: 10.1038/scibx2012192.
4. Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. [Targeted therapy for cystic fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (2): 226–237. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236 (in Russian).
5. Van Goor F., Hadida S., Grootenhuys P.D. et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (46): 18843–18848. DOI: 10.1073/pnas.1105787108.
6. 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.
7. Zaher A., Saygh J.E., Elson 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
8. 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. Zhurnal imeni G.N.Speranskogo.* 2022; 101 (3): 98–105. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-98-105 (in Russian).
9. 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.
10. Fajac I., Daines C., Durieu I. et al. Non-respiratory health-related quality of life in people with cystic fibrosis receiving elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 13: S1569–1993(22)00655-5. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.08.018.
11. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis]. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> (in Russian).
12. Donaldson S.H., Laube B.L., Mogayzel P. 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; 21 (1): 143–145. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.05.004.
13. 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): S76. DOI: 10.1016/S1569-1993(17)30412-5.
14. Cai Z.W., Liu J., Li H.Y., Sheppard D.N. Targeting F508del-CFTR to develop rational new therapies for cystic fibrosis. *Acta Pharmacol. Sin.* 2011; 32 (6): 693–701. DOI: 10.1038/aps.2011.71.
15. 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.
16. 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. *Lancet.* 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.

Received: December 23, 2022

Accepted for publication: March 07, 2023

Информация об авторах / Authors Information

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 (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, State budgetary healthcare institution Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Ministry of Health of the Moscow Region; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://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»; тел.: (499) 237-02-23; e-mail: nig05@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>)

Nurinis D. Odinaeva, Doctor of Medicine, Professor, Director, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, 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>)

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 (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 Rus-

sian Federation; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, 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: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Паснова Екатерина Витальевна — заведующая отделением муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 237-02-23; e-mail: repjeva.katerina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0317-0502>)

Ekaterina V. Pasnova, Head of the Department of Cystic Fibrosis, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (499) 237-02-23; e-mail: repjeva.katerina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0317-0502>)

Фатхуллина Ирина Ринатовна — врач-педиатр 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.: (499) 324-15-01; e-mail: irina_hatmulina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

Irina R. Fatkhullina, Pediatrician, 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, 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: irina_hatmulina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

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»; тел.: (499) 959-86-96; e-mail: t.y.leus@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-7921>)

Tat'yana Yu. Maksimycheva, 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.: (499) 959-86-96; e-mail: t.y.leus@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-7921>)

Шерман Виктория Давидовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)

Viktoriya D. Sherman, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)

Кутев Сергей Иванович — д. м. н., профессор, 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; тел.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Sergey I. Kutsev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, 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; tel.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Участие авторов

Кондратьева Е.И. — идея статьи, формализация задачи, разработчик дизайна статьи, отбор материала, работа с регистром, базами патогенных вариантов CFTR, сбор материала, написание статьи, внесение правок, окончательный вариант

Одинаева Н.Д. — коррекция данных, коррекция текста, внесение правок

Жекайте Е.К. — сбор материала, работа с базами данных и патогенных вариантов CFTR, коррекция текста, внесение правок

Паснова Е.В. — сбор материала, коррекция данных, коррекция текста, внесение правок

Фатхуллина И.Р. — написание статьи, работа с материалом, коррекция фактического материала

Максимычева Т.Ю. — работа с данными нутритивного статуса, коррекция фактического материала

Шерман В.Д. — сбор материала, оформление, коррекция, правки текста

Кутев С.И. — коррекция данных, внесение правок, коррекция текста, правки окончательного варианта

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Kondratyeva E.I. — the idea of the article, the formalization of the objective, article design, selecting the material, working with the register, databases of pathogenic CFTR variants, collecting the material, writing the article, editing, final version of the text

Odinaeva N.D. — data correction, text correction, editing

Zhekaite E.K. — collecting the material, working with databases and pathogenic variants of CFTR, text correction, editing

Pasnova E.V. — collecting the material, data correction, text correction, editing

Fathullina I.R. — writing the article, processing the material, correcting the factual information

Maksimycheva T.Yu. — processing the nutritional status data, correcting the factual information

Sherman V.D. — collecting the material, design, correction, editing the text

Kutsev S.I. — data correction, editing, text correction, editing the final version

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.