

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ.

^{1,2}Голубцова О.И. ORCID ID 0000-0002-0748-0938,
²Акимова В.П., ²Краснов М.В. ORCID ID 0009-0001-5576-9701,
³Егорова И.Н. ORCID ID 0009-0004-1598-4118,
¹Порфирьева Л.А. ORCID ID 0009-0001-0193-9218,
¹Иванова Т.Ю. ORCID ID 0009-0003-7316-5981,
¹Николаева Л.А. ORCID ID 0009-0008-4406-8134,
²Шаронова Ю.В. ORCID ID 0009-0007-7985-7929, ²Комиссарова У.О.

¹Бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, Чебоксары,
Российская Федерация, e-mail: vakcina2007@mail.ru;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары, Российская Федерация;

³Государственное автономное учреждение дополнительного профессионального образования Чувашской Республики «Институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, Чебоксары, Российская Федерация

Муковисцидоз – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное вариациями в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR в английской транскрипции). Данный ген кодирует хлоридный канал апикальной мембраны, экспрессируемый преимущественно клетками эпителия. В последние годы в клиническую практику внедрены CFTR-модуляторы, селективно устраняющие первичный молекулярный дефект и восстанавливающие проводимость канала в зависимости от специфики мутации. Цель исследования – описать региональный опыт применения этиопатогенетической терапии у детей с муковисцидозом в Чувашской Республике, проанализировать ее клиническую эффективность и профиль безопасности. В исследование включены пациенты 2–17 лет, получавшие таргетную терапию препаратом лумакафтор/ивакафтор (4) на протяжении от 1 до 12 месяцев либо элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор (23) на протяжении 12 месяцев. Оценивали динамику нутритивного статуса, результатов потового теста, показателей функции внешнего дыхания, биохимии крови, артериального давления и состояния хрусталика. Пациентам с генотипом F508del/F508del было отменено лечение препаратом лумакафтор/ивакафтор из-за недостаточного терапевтического эффекта и возникновения побочных эффектов. Тройная комбинация элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор продемонстрировала выраженное улучшение клинико-лабораторных параметров, высокий уровень переносимости и благоприятный профиль безопасности. Опыт применения тройного CFTR-модулятора у детей с муковисцидозом в Чувашской Республике подтверждает его эффективность и удовлетворительную переносимость, что поддерживает целесообразность дальнейшего широкого использования данной схемы терапии в практике.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, таргетная терапия, Чувашская Республика.

ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF TARGETED THERAPY FOR CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN IN THE CHUVASH REPUBLIC

^{1,2}Golubtsova O.I. ORCID ID 0000-0002-0748-0938,
²Akimova V.P., ²Krasnov M.V. ORCID ID 0009-0001-5576-9701,
³Egorova I.N. ORCID ID 0009-0004-1598-4118,
¹Porfireva L.A. ORCID ID 0009-0001-0193-9218,
¹Ivanova T.Yu. ORCID ID 0009-0003-7316-5981,
¹Nikolaeva L.A. ORCID ID 0009-0008-4406-8134,
²Sharonova Yu.V., ORCID ID 0009-0007-7985-7929, ²Komissarova U.O.

¹Budgetary Institution of Healthcare “Republican Children's Clinical Hospital” of the Ministry of Health of Chuvash Republic, Cheboksary, Russian Federation, e-mail: vakcina2007@mail.ru;

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chuvash State University named after I.N. Ulyanov”, Cheboksary, Russian Federation;

³State Autonomous Institution of the Chuvash Republic of Additional Professional Education “Institute of Advanced Medical Training” of the Ministry of Healthcare of the Chuvash Republic, Cheboksary, Russian Federation

Cystic fibrosis is an hereditary autosomal recessive disease caused by variations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. This gene encodes an apical membrane chloride channel that is predominantly expressed by epithelial cells. In recent years, CFTR modulators have been introduced into clinical practice, which selectively eliminate the primary molecular defect and restore channel conductivity depending on the specific mutation. Objective. To describe the regional experience of using etiopathogenetic therapy in children with cystic fibrosis in the Chuvash Republic, and to analyze its clinical efficacy and safety profile. The study included patients aged 2–17 years who received targeted therapy with lumacaftor/ivacaftor (4) for 1 to 12 months or with eluxacaftor/tezacaftor/ivacaftor (23) for 12 months. The dynamics of nutritional status, sweat test results, and functional indicators were evaluated. The experience of using a triple CFTR modulator in children with cystic fibrosis in the Chuvash Republic confirms its effectiveness and satisfactory tolerability, which supports the feasibility of further widespread use of this therapy regimen in practice.

Keywords: cystic fibrosis, children, targeted therapy, Chuvash Republic.

Введение

Муковисцидоз (МВ) – распространенное моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем организма и обычно сопровождающееся тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. Недостаточная экспрессия либо функциональная неполноценность белка CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) в эпителиальных клетках блокирует транспорт хлорид-ионов и усиливает реабсорбцию натрия, что ведет к дегидратации и повышению вязкости секрета [1, с. 522]. Возникающий электролитный дисбаланс провоцирует развитие патологических процессов в органах-мишенях, прежде всего в респираторной системе и желудочно-кишечном тракте. В дыхательных путях вязкая мокрота накапливается, инфицируется и вызывает обструкцию, хроническое воспаление и постепенное снижение легочной функции вплоть до дыхательной недостаточности; сгущение секрета поджелудочной железы приводит к выраженной мальабсорбции, воспалительным изменениям кишечника, поражению паренхимы железы и островков Лангерганса с последующим развитием МВ-ассоциированного сахарного диабета; в печени обтурация мелких желчных протоков способствует воспалительной инфильтрации, фиброзу и формированию мелкоузлового билиарного цирроза у части пациентов [2; 3].

Несмотря на достижения симптоматической терапии, оказывающей влияние на качество жизни больных, МВ остается заболеванием с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни [4; 5]. Существенным прорывом стала персонализированная стратегия, направленная на восстановление структуры и/или функции CFTR при помощи таргетных CFTR-модуляторов [6–8]. В настоящее время к модуляторам относят две основные группы: корректоры, улучшающие сворачивание и мембранную экспрессию белка, и потенциаторы, усиливающие активность уже сформированного хлоридного канала [9].

Каждое из этих средств предназначено для строго определенных когорт пациентов, отобранных по типу мутации и возрасту [10]. В связи с широким внедрением таргетной терапии возникает необходимость углубленных исследований ее клинической эффективности и возможных неблагоприятных реакций у детей. Поскольку лечение CFTR-модуляторами, как правило, является пожизненным, долгосрочные данные о безопасности и результативности остаются актуальными.

На конец 2025 г. в Центре диагностики и лечения пациентов с МВ Чувашской Республики (ЧР) под наблюдением находятся 36 детей. Молекулярно-генетическое исследование проведено у всех пациентов, обнаружена 100 % выявляемость мутаций в гене CFTR. Особенностью генетического профиля больных МВ в ЧР является относительно малое количество выявленных мутаций и значительное превалирование мутации E92K (табл. 1).

Таблица 1

Встречаемость генотипов (n = 34)

Генотип	Абсолютное число	%
F508del\F508del	5	13,8
E92K\delF508	11	30,5
E92K\E92K	14	38,9
E92K\L581X	2	5,6
F508del\2789+5G>A	1	2,8
F508del\S945L	1	2,8
F508del\p.Arg117Cys.	1	2,8
F508del\CFTRdele2,3.	1	2,8

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Учитывая результаты генетического обследования, а также рекомендуемые производителем критерии для назначения препаратов ивакафтор/лумакафтор и элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор, таргетная терапия показана всем обследованным детям с муковисцидозом в ЧР.

Цель исследования – предоставить региональный опыт применения этиопатогенетической терапии у детей с муковисцидозом в Чувашской Республике и оценить ее клиническую эффективность вместе с профилем безопасности назначаемых препаратов.

Материал и методы исследования

В анализ включены 23 пациента в возрасте от 2 до 17 лет, получавших таргетную терапию: лумакафтор/ивакафтор (двойная терапия) назначен 4 детям (продолжительность терапии 1–12 месяцев), элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор (тройная терапия) применялся у 23 детей в течение 12 месяцев. Лечение двойной комбинацией начиналось весной 2021 г., большинство курсов тройного режима стартовали в ноябре 2022 г. К назначению

лумакафтор/ивакафтор допускались пациенты, у которых лабораторно подтверждена гемизиготность по мутации F508del, при этом исключена гемизиготность и наличие комплексного аллеля [L467F;F508del]. В когорту, получавшую тройную комбинацию, вошли 2 ребенка с генотипом F508del/F508del, 1 – с F508del;L467F/F508del, 7 – с F508del/E92K, 4 – с F508del в сочетании с другими, отличными от E92K, вариантами, а также 9 гомозиготных носителей E92K. Схемы дозирования соответствовали возрасту и массе тела: 1 пациент младше 6 лет группы тройной терапии принимал гранулы, содержащие 188 мг лумакафтора и 150 мг ивакафтора дважды в сутки; 3 более старших пациентов получали таблетированные формы (лумакафтор 100 мг + ивакафтор 125 мг и лумакафтор 200 мг + ивакафтор 125 мг) с той же кратностью. Доза элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор составляла 50/25/37,5 мг с дополнительным приемом ивакафтора 75 мг у 7 детей 6–12 лет с массой тела < 30 кг и 100/50/75 мг с ивакафтором 150 мг у 18 пациентов старше 6 лет с массой тела > 30 кг. Коррекция дозы не потребовалась; все больные продолжали базисную терапию согласно действующим рекомендациям. Эффективность и безопасность применения препаратов в обеих группах оценивали на 14-й день от начала лечения, далее через 1, 3, 6 и 12 месяцев. В динамике регистрировали антропометрические показатели с расчетом индекса массы тела, параметры функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ, ОФВ1), значения потового теста, частоту обострений заболевания и потребность во внутривенной антибактериальной терапии. К контролируемым параметрам во время приема препаратов относили активность aminотрансфераз (АЛТ, АСТ) и уровень общего билирубина; дополнительно контролировали артериальное давление и состояние хрусталика (офтальмоскопия, визометрия, биомикроскопия) с целью раннего выявления катаракты (согласно методическим рекомендациям по таргетной терапии кистозного фиброза выявление катаракты является показанием для прекращения терапии).

Статистический анализ осуществляли с использованием пакетов Excel 2010 (Microsoft, США) и STATISTICA 7.0 (StatSoft, США). После проверки распределения данных применяли параметрические и непараметрические методы; различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Комбинацию ивакафтор/лумакафтор применяли 4 пациента старше 2 лет, гомозиготных по F508del и не имеющих комплексного аллеля L467F. Биохимический и общий клинический анализы крови на момент включения не выявили изменений, требующих отсрочить начало лечения; случаев цирроза печени среди этих больных не зарегистрировано. Все участники имели повышенные значения потового теста.

Сводная характеристика пациентов и динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей на фоне терапии представлены в табл. 2.

Таблица 2

Клинико-лабораторный статус пациентов на старте и в динамике на фоне терапии ивакафтор/лумакафтор

	Пациентка И. (прекращен прием через 6 мес.)	Пациент К. (прекращен прием через 3 мес.)	Пациент Г. (прекращен прием через 1 мес.)	Пациент Б. (прекращен прием через 12 мес.)
Период контроля	0–3–6 мес.	0–1–3 мес.	0–1 мес.	0–3–6–12 мес.
Возраст на старте терапии, г	10	7	14	4
Вес, кг	29–29,9–32,5	20–21–22,5	52–51	15,6–17,5–18–21
Рост, см	139–142–143	120–120–121	160–160	102–103–104–114
ИМТ (кг/м ²)	15,2–14,8–15,9	13,8–13,8–15,4	20,3–19,9	14,9–16,8–16,7–16,2
Потовая проба, ммоль/л	119–96	90–64–74	109 – не проводили	105–85 – не проводили – 125
ОФВ1, % от долж.	92–90–87	99–98–98	83–75	–
ФЖЕЛ, % от долж.	99–100–89	95–99–95	95–82	–
АЛТ, ед/л	25–25,6–32,2	13,6–22,3–12,2	17–18	27–16–13,1–39
АСТ, ед/л	29–37,9–40,7	19,9–27–19,6	10–12	31–35–25,6–33
Билирубин, мкмоль/л	8–7,2–4,1	9–6,6	7,2–8	6–3,8–3–5

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Все пациенты группы двойной терапии впоследствии прекратили лечение ивакафтор/лумакафтор. У двух пациентов курс пришлось прервать преждевременно из-за неблагоприятных реакций: у одного ребенка возникли схваткообразные абдоминальные боли, рвота, приступообразный кашель с выделением большого объема мокроты, одышка на фоне повторных бронхоспазмов, снижение сатурации кислорода до 90–92 % и тахикардия. Отмена препарата, назначение бронхолитической терапии и повторные попытки возобновить лечение в уменьшенной дозе неизменно сопровождались рецидивом симптомов. У второго больного офтальмолог диагностировал катаракту спустя 3 месяца приема, что обусловило прекращение терапии; при этом уже на 4-й неделе лечения концентрация хлоридов в поте снизилась на 26 ммоль/л. Еще одна пациентка через 6 месяцев была переведена на элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор после обновления критериев показаний к терапии. За этот период обострений заболевания и потребности во внутривенной антибиотикотерапии не фиксировалось, что согласуется с исходно стабильным течением МВ (не более одного обострения ежегодно). К 3-му месяцу курсового приема у нее наблюдалось снижение хлоридов пота на 23 ммоль/л. Четвертый участник, ребенок 4 лет, прекратил терапию через 12 месяцев из-за недостаточного эффекта. Квартальный мониторинг выявил прогрессирующий

полипозный риносинусит и отсутствие ожидаемой прибавки массы. Уровень хлоридов пота снизился на 19 ммоль/л к 3-му месяцу, однако к 12-му месяцу превысил исходное значение на 20 ммоль/л. По совокупности данных пациенту рекомендован переход на тройную комбинацию элексафтор/тезафтор/ивакафтор (50/25/37,5 мг * 2 табл. утром, ивакафтор 75 мг).

В группе тройной терапии препарат элексафтор/тезафтор/ивакафтор, ивакафтор был назначен 23 пациентам. Медиана возраста составила 10,5 года (IQR 7,6 года), а время от постановки диагноза до начала терапии – 0,3 года (IQR 0,4). У большинства детей результаты потового теста изначально находились в патологическом диапазоне; лишь у 1 пациента с генотипом F508del/p.Arg117Cys стартовый уровень хлоридов пота равнялся 71 ммоль/л. Посевы мокроты выявили хроническую колонизацию *P. aeruginosa* у 7 пациентов (30,4 %), *S. aureus* у остальных 16 доминировал. Анализ эффективности показал статистически значимое улучшение всех оцениваемых параметров через 12 месяцев. Масса тела увеличилась с $33,3 \pm 12,6$ до $45,2 \pm 15,03$ кг ($p < 0,05$), индекс массы тела – с $15,8 \pm 1,8$ до $18 \pm 2,8$ кг/м² ($p < 0,01$). Потовый тест снизился с $105,2 \pm 15,9$ до $52,6 \pm 14,9$ ммоль/л спустя 12 месяцев терапии ($p < 0,001$); при этом у 56,5 % детей значения нормализовались (< 50 ммоль/л). Спирометрия зафиксировала рост ФЖЕЛ с $83,5 \pm 19,8$ до $102 \pm 11,5$ % должных величин ($p < 0,001$) и ОФВ1 – с 85 ± 13 до $101 \pm 12,5$ % ($p < 0,001$); максимальный прирост составил 13 и 21 % соответственно. Нежелательные реакции регистрировались преимущественно в первые две недели: у 5 пациентов отмечались усиленное отделение мокроты и заложенность носа, у 5 – развивалась кожная сыпь различной выраженности; 1 ребенок жаловался на головную боль. У 1 ребенка прекратили лечение из-за диагностированной катаракты. Большинство реакций носило транзиторный характер и не требовало вмешательства; при кожных проявлениях иногда назначались антигистаминные средства, однократно потребовалась кратковременная отмена препарата, после чего терапия была возобновлена без рецидива симптомов. Отмечено также изменение микробного пейзажа дыхательных путей: у 4 пациентов с хронической колонизацией *P. aeruginosa* достигнута эрадикация патогена. Биохимический контроль не выявил клинически значимого повышения активности АЛТ и АСТ ни у одного из пациентов, а показатели артериального давления оставались в пределах возрастной нормы. Полученные данные подтверждают высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности тройной комбинации элексафтор/тезафтор/ивакафтор у детской когорты, наблюдавшейся в Чувашской Республике на протяжении одного года.

Изучение эффективности и безопасности комбинации ивакафтор/лумакафтор уже отражено в нескольких длительных исследованиях, охватывающих разные возрастные группы

пациентов. Было подтверждено положительное влияние применения ивакафтор + лумакафтор на состояние легочной функции у пациентов с МВ в когорте подростков [11–13]. Кроме того, терапия ивакафтор + лумакафтор продемонстрировала эффективность в младшей возрастной группе [14–16]. Несмотря на продемонстрированную пользу, от 3 до 10 % участников исследования были вынуждены прекратить прием препарата из-за развития побочных реакций или отсутствия клинического ответа. Российский опыт применения патогенетической терапии с 2021 г. также указывает на более высокую частоту нежелательных явлений при лумакафтор/ивакафтор и недостаточное снижение проводимости пота по сравнению с тройной схемой элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор [17–19]. В представленном собственном опыте все 4 пациента, получавшие лумакафтор/ивакафтор, прекратили лечение: 1 – из-за неэффективности, 1 – вследствие перевода на тройную терапию, 2 – из-за тяжелых нежелательных реакций (желудочно-кишечные симптомы, десатурация кислорода, катаракта).

У пациентов Чувашской Республики, получавших элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор, отмечены статистически значимые улучшения нутритивного статуса, функций внешнего дыхания и показателей потового теста, что подтверждает данные зарубежных и российских исследований.

Полученные результаты согласуются с 24-недельным проспективным исследованием, продемонстрировавшим безопасность и клинически значимый эффект тройной комбинации, включая улучшение респираторных симптомов, прирост ФВД и восстановление функции CFTR по сравнению с двойной схемой [20–22].

Заключение

Анализ годового наблюдения за детьми с муковисцидозом, проживающими на территории Чувашской Республики, показал, что комбинированная терапия ивакафтором, тезакафтором и элексакафтором демонстрирует благоприятный профиль безопасности. За весь период лишь у одного ребенка было выявлено серьезное нежелательное проявление в виде развития катаракты. На фоне регулярного применения тройной терапии в течение 12 месяцев у пациентов отмечалось улучшение функциональных показателей, повышение устойчивости организма к нагрузкам и положительная динамика субъективного качества жизни.

Полученные результаты подтверждают, что использование современных модификаторов CFTR расширяет возможности контроля над течением заболевания. В ряде случаев их применение способствует уменьшению выраженности ведущих клинических синдромов, влияющих на темпы прогрессирования осложнений и общий прогноз, включая

продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом.

Список литературы

1. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., Муковисцидоз. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2021, 680 с. ISBN 978-5-98803-450-6.
2. Bardin E., Pastor A., Semeraro M. et al. Modulators of CFTR. Updates on clinical development and future directions // Eur. J. Med. Chem. 2021. Vol. 213. P. 113195. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113195.
3. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective // Lancet Respir. Med. 2020. Vol. 8 (1). P. 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
4. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Старинова М.А., Амелина Е.Л., Авдеев С.Н., Куцев С.И. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы // Пульмонология. 2023. № 33 (2). С. 171–181. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181.
5. Corriveau S., Sykes J., Stephenson A. Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology // Curr Opin Pulm Med. 2018. № 24 (6). С. 574–578. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000520.
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е.В. и др. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом // Педиатрическая фармакология. 2022. № 19 (2). С. 153–195. DOI: 10.15690/pf.v19i2.2417.
7. De Boeck K., Amaral M.D. Progress in therapies for cystic fibrosis // Lancet Respir. Med. 2016. Vol. 4 (8). С. 662–674. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00023-0.
8. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis // Eur. Respir. Rev. 2013. Vol. 22 (127). С. 58–65. <https://doi.org/10.1183/09059180.00008412>.
9. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Куцев С.И. Новые возможности таргетной терапии муковисцидоза // Пульмонология. 2025. № 35 (2). С. 167–176. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-167-176.
10. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю., Шерман В.Д., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Авдеев С.Н., Намазова-Баранова Л.С., Гембицкая Т.Е., Куцев С.И. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020) // Пульмонология. 2021. № 31 (2). С. 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146.
11. Bacalhau M., Camargo M., Magalhães-Ghiotto G.A.V., Drumond S., Castelletti C. H.M. [et al.]. Elexacaftor Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator // Drugs for Cystic Fibrosis. 2023. Vol. 16 (3). P. 40. DOI: 10.3390/ph16030410.

12. Connett G.J. Lumacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: design, development and place in therapy // *Drug Des. Devel. Ther.* 2019. Vol. 13. P. 2405–2412. DOI: 10.2147/DDDT.S153719.
13. 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. Vol. 5 (2). P. 107–118. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30427-1.
14. McNamara J.J., McColley S.A., Marigowda G. [et al.]. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study // *Lancet Respir. Med.* 2019. Vol. 7 (4). P. 325–335. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30460-0.
15. Chilvers M.A., Davies J.C., Milla C. et al. 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. Vol. 9 (7). P. 721–732. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30517-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30517-8).
16. Ratjen F., Hug C., Marigowda G., et al. VX14-809-109 investigator group. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet Respir. Med.* 2017. Vol. 5 (7). P. 557–567. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30215-1.
17. Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К., Фатхуллина И.Р., Голубцова О.И., Енина Е.А., Каримова И.П., Ерзутова М.В., Орлов А.В., Рыбалкина М.Г., Сафонова Т.И., Сергиенко Д.Ф., Шуляк И.П., Кондратьева Е.И. Нежелательные реакции при длительном применении двух таргетных препаратов у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Российской Федерации // *Пульмонология.* 2025. № 35 (2). С. 202–212. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-202-212.
18. 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., Пятеркина 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.* 2023. № 1 (1). С. 50–58. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-1-1-50-58.
19. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Паснова Е.В., Фатхуллина И.Р., Шерман В.Д. Эффективность и безопасность тройной терапии (элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор) у

детей с муковисцидозом: 12-месячное наблюдение // Пульмонология. 2024. № 34 (2). С. 218–224. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224.

20. Ribeiro A.S., Azevedo P., Lopes C., Veloso P. Sweat chloride concentration as a surrogate marker of CFTR modulator therapy response // Eur. Respir. J. 2023. 62 (Suppl. 67). PA2157. DOI: 10.1183/13993003.congress-2023.pa2157.

21. Zemanick E.T., Taylor-Cousar J.L., Davies J. et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2021. № 203 (1). С. 1522–1532. DOI: 10.1164/rccm.202102-0509OC.

22. Sutharsan S., McKone E.F., Downey D.G. [et al.]. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial // Lancet Respir. Med. 2022. Vol. 10 (3). P. 267–277. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00454-9.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.