

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Уральский государственный медицинский университет»

Министерство здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**ВАСЕНЁВА
Юлия Олеговна**

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ
ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ**

3.1.21. Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук, профессор
Ирина Вениаминовна ВАХЛОВА

Екатеринбург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 Общие сведения.....	14
1.2 Патогенетические аспекты заболевания.....	15
1.3 Молекулярно-генетические основы муковисцидоза.....	18
1.4 Клинические аспекты заболевания.....	19
1.5 Применение патогенетической терапии CFTR-модуляторами.....	21
1.5.1 Применение CFTR-модулятора ивакафтор+лумакфтор.....	24
1.5.2 Применение CFTR-модулятора ивакафтор+тезакафтор+элекскафтор и ивакафтор.....	27
1.5.3 Оценка безопасности и переносимости.....	30
1.5.4 Микробиологический состав дыхательных путей на фоне терапии CFTR-модуляторами.....	31
1.6. Роль карбогидратного антигена CA 19-9 как неинвазивного биомаркера.....	34
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Общая характеристика исследования.....	39
2.2 Методы оценки здоровья детей.....	43
2.3 Методы лабораторного обследования.....	44
2.4 Методы инструментального обследования.....	46
Глава 3. КЛИНИКО-АНАМНЕТИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ ГРУПП НАБЛЮДЕНИЯ.....	50
3.1 Клинико-анамнестическая характеристика детей с муковисцидозом.....	50
3.2 Сравнительная клинико-анамнестическая характеристика детей с муковисцидозом, получающих и не получающих терапию CFTR-модуляторами.....	55
3.3 Сравнительная клинико-анамнестическая характеристика детей с муковисцидозом, получающих ивакафтор+лумакафтор, ивакафтор+тезакафтор+элекскафтор и ивакафтор и детей, не получающих терапию CFTR-модуляторами.....	58

3.4 Молекулярно-генетическая характеристика групп исследования.....	62
3.5. Сравнительная лабораторно-инструментальная характеристика детей с муковисцидозом, получающих и не получающих терапию CFTR-модуляторами на старте исследования.....	67
3.5.1. Лабораторная характеристика пациентов групп наблюдения на старте исследования.....	67
3.5.2. Оценка функции внешнего дыхания у пациентов групп наблюдения на старте исследования.....	74
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ CFTR-МОДУЛЯТОРАМИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ...	78
4.1 Оценка клинической эффективности терапии CFTR-модуляторами.....	78
4.2 Сравнительная оценка лабораторных показателей.....	84
4.3 Оценка функции внешнего дыхания у пациентов групп исследования.....	95
4.4. Оценка микробиологического состава секрета дыхательных путей.....	104
4.5. Определение маркеров пневмофиброза.....	114
Глава 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ОБОСТРЕНИЙ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ И НЕ ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ CFTR-МОДУЛЯТОРАМИ	118
5.1 Прогнозирование факторов, определяющих риск обострения бронхолегочного процесса у детей с муковисцидозом	118
5.2. Формула прогноза развития бронхолегочных обострений у детей с муковисцидозом.....	122
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	131
ВЫВОДЫ.....	145
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Муковисцидоз является одним из распространенных аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний [129, 98, 162, 168]. Основой для развития муковисцидоза служит появление различных патогенных генетических вариантов в гене белка трансмембранный регулятора проводимости муковисцидоза (*CFTR*), локализованного на клеточной поверхности хлорного канала, который регулирует абсорбцию и секрецию хлоридов и воды [28, 34, 45, 48, 77].

Открытие гена *CFTR* в конце 1980-х годов привело к росту числа фундаментальных исследований, которые углубили понимание патофизиологии и взаимоотношений генотипа и фенотипа у пациентов с муковисцидозом [19, 34, 45, 83, 171]. Появление современных медицинских технологий, обеспечивающих раннюю и эффективную диагностику муковисцидоза, определило тенденцию к увеличению продолжительности жизни и приросту доли взрослых пациентов [16, 43, 114, 140, 152]. Терапия муковисцидоза кардинально изменилась за последнее десятилетие. Несмотря на то, что в настоящее время по-прежнему невозможна полная замена мутантного гена на нормальную копию, значимому прогрессу в лечении муковисцидоза способствовало открытие малых молекул, способных оказывать влияние на патологический белок *CFTR* [94, 158, 187]. Фармакологическое модулирование транспорта ионов стало возможным с внедрением в практику корректоров и потенциаторов белка *CFTR* [120, 169]. Разработка препаратов для коррекции, усиления и стабилизации белка *CFTR* сделала генотипирование *CFTR* критически важным для оптимизации терапии [6, 75].

В последнее десятилетие у медицинского сообщества появилась возможность осуществлять персонализированный подбор лекарственной терапии детям с муковисцидозом. В то же время применение таргетной терапии CFTR-модуляторами влечет за собой ряд вопросов, касающихся эффективности данного вида лечения. В связи с этим важными являются исследования, направленные на поиск диагностических и прогностических маркеров – лабораторных, клинических, которые позволяют оценить не только эффективность, но и прогностическую ценность применения таргетной терапии для жизни пациентов с муковисцидозом.

Решение этих вопросов определило цель данного исследования.

Цель исследования

Оценить клиническую и прогностическую эффективность проведения терапии CFTR-модуляторами у детей с муковисцидозом.

Задачи исследования

1. Провести клинико-анамнестический анализ состояния здоровья детей с муковисцидозом и представить молекулярно-генетическую характеристику пациентов с муковисцидозом.
2. Исследовать функцию внешнего дыхания, состояние микробной контаминации дыхательных путей, показатели функционирования органов гепатобилиарной системы и поджелудочной железы у детей с муковисцидозом, получавших и не получавших терапию CFTR-модуляторами.
3. Провести сравнительную оценку клинической эффективности применения CFTR-модуляторов ивакафтор+лумакафтор и ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор у детей с муковисцидозом.

4. Установить роль сывороточного гликопротеина CA 19-9 как потенциального неинвазивного биомаркера прогрессирующего фиброза при муковисцидозе у детей.

5. Разработать способ прогнозирования бронхолегочных обострений у пациентов с муковисцидозом, получающих терапию CFTR-модуляторами.

Степень разработанности темы

CFTR-модуляторы представляют собой значимый прогресс в лечении муковисцидоза, так как их действие направлено на выработку или функцию мутантного белка CFTR, а не на последствия нарушения его функции [61, 100, 159].

В актуальной литературе представлены данные о положительном влиянии применения CFTR-модуляторов на нутритивный статус пациентов с муковисцидозом, показатели функции внешнего дыхания [50, 61]. Отмечается значимость одной из ключевых целей применения таргетных препаратов в снижении числа бронхолегочных обострений, потребности в проведении парентеральной антибактериальной терапии [154, 195]. Предполагается, что влияние CFTR-модуляторов на функцию легких зависит от исходного состояния дыхательной системы [4, 21, 88, 118]. На сегодняшний день не получено однозначных результатов при оценке эффективности препарата ивакафтор+лумакафтор при терапии пациентов-гомозигот *F508del* различных возрастных групп. В ряде исследований подчеркнуто преимущество тройной терапии перед двойной в отношении качества жизни пациентов [117, 132].

Уделяется внимание исследованию микробиома дыхательных путей при муковисцидозе, однако при этом сохраняется необходимость в получении дополнительных сведений о взаимосвязи между изменением бактериального разнообразия и возрастом, кратностью проведения курсов антибактериальной

терапии, снижением функции лёгких, прогрессированием заболевания и применением CFTR-модуляторов [66, 104, 107, 121, 156, 173, 198].

По мнению ряда исследователей, центральным событием в патогенезе фиброзирования легочной ткани является эпителиальное повреждение [12, 76, 112, 191]. На сегодняшний день вопрос пневмофиброза у детей с муковисцидозом изучен недостаточно, требуется дополнение научных данных, описывающих возможности использования неинвазивных диагностических маркеров для оценки эпителиального повреждения легочной ткани у детей.

Научная новизна

Впервые в одном из регионов РФ определена аллельная частота генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у детей с муковисцидозом, выявлена высокая частота патогенных генетических вариантов, приводящих к выраженным нарушениям функции белка *CFTR* (I, II, III классы) – 66,6% случаев, определена высокая частота редких генетических вариантов – 76,7% случаев.

Доказана клиническая эффективность терапии CFTR модуляторами в снижении числа обострений бронхолегочного процесса, требующих госпитализации и назначения парентеральной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом ($OP=2,09$ [0,995–4,40] – 11,0 [1,543–78,395]).

Определена высокая эффективность терапии ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор в нормализации сниженных показателей ФВД: ОФВ₁ ($OP=1,667$ [0,965–2,878]), ФЖЕЛ ($OP=1,818$ [0,984–3,359]), бронхиальной обструкции умеренной степени ($OP=4,167$ [0,886–19,593]). Выявлена значимо более выраженная эффективность терапии ивакафтор+лумакафтор в нормализации показателей функционирования органов пищеварения: на фоне «двойной» терапии риск гиперfosфатаземии снижался в 5 раз ($OP = 5,333$ [1,794–15,852]), гиперамилаземии в 9 раз ($OP=9,0$ [1,238–65,415]).

Установлена значимо более высокая эффективность терапии ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор в сравнении с использованием ивакафтор+лумакафтор в уменьшении частоты встречаемости низких показателей ФВД – ОФВ₁ (AP,%=33,78-56,98), ФЖЕЛ (AP, %=42,18-45,04), СОС₂₅₋₇₅ (AP,%=35,96-32,94) для 6 и 12 месяцев лечения соответственно, средней степени бронхиальной обструкции для 12 месяцев (AP, %=23,53), тяжелой степени бронхиальной обструкции для 6 месяцев терапии (AP, %=20,67), в достижении нормализации результатов потового теста на 31,43% чаще (AP,%=31,43% [12,177-47,981]).

Доказано, что достижению нормальных биохимических показателей больше способствует использование ивакафтор+лумакафтор в сравнении с применением ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор: на фоне «двойной» терапии риск гипербилирубинемии снижается на 28,57-31,43% спустя 6 и 12 месяцев соответственно (AP,%=28,57-31,43), риск гиперfosфатаземии на 38,39% (AP,%=38,39%) через 12 месяцев лечения.

Установлено, что проведение терапии ивакафтор+тезакафтор+ элексакафтор и ивакафтор снижало риск выявления генов антибиотикорезистентности микробиома дыхательных путей в 2 раза (OP = 2,283 (1,492–3,491)).

Доказано, что терапия ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор снижает в 7 раз риск высокой сывороточной концентрации биомаркера СА19-9, являющегося предиктором фиброзного ремоделирования легочной ткани у детей с муковисцидозом (OP=7,0 (0,839–58,397)).

Разработанная модель прогнозирования обострения бронхолегочного процесса и возникновения потребности в АБТ у пациентов с муковисцидозом обладает высокой чувствительностью – 96,9% и специфичностью – 85,7%.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования расширяют теоретические представления о молекулярно-генетической характеристике пациентов с муковисцидозом, проживающих в условиях отдельного региона на границе европейской и азиатской части Российской Федерации. Представлены данные об уровне сывороточной концентрации углеводного антигена СА 19-9 у пациентов с муковисцидозом детского возраста, являющегося неинвазивным бимаркером прогрессирующего фиброза легких, показана значимость его динамики на фоне терапии CFTR-модуляторами.

Доказана большая клиническая эффективность терапии ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор в сравнении с ивакафтор+лумакафтор в улучшении показателей ФВД, нормализации результатов потового теста; больший клинический эффект «двойной» терапии в положительном влиянии на функцию органов пищеварения (нормализации показателей холестаза, снижении частоты тяжелой панкреатической недостаточности). Отмечена разнонаправленность влияния терапии ивакафтор+лумакафтор на показатели функции печени: использование «двойной» терапии снижало риск гиперфосфатаземии, гиперамилаземии, но, с другой стороны, обнаруживался повышенный риск увеличения АСТ.

Доказано снижение потребности в парентеральной антибактериальной терапии, сокращение продолжительности курсов парентеральной антибактериальной терапии. Терапия CFTR-модуляторами у пациентов с муковисцидозом снижала риск появления генов антибиотикорезистентности микробиома и способствовала меньшей контаминации дыхательных путей микроорганизмами. Определена диагностическая ценность метода ПЦР-РВ, позволяющего за несколько часов диагностировать колонизацию дыхательных путей, в том числе наиболее клинически значимыми бактериями для пациентов с

муковисцидозом: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*.

Разработанная прогностическая модель позволяет с чувствительностью 96,9% и специфичностью 85,7% предсказать развитие обострения бронхолегочного процесса и необходимость назначения парентеральной АБТ у детей с муковисцидозом. Модель обладает практической ценностью и подходит для клинического применения, так как все используемые признаки доступны в реальной врачебной практике; модель не «пропускает» пациентов с тяжёлыми обострениями, что обеспечивает своевременную коррекцию терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. Молекулярно-генетический статус пациентов с муковисцидозом характеризуется высокой частотой (66,6%) патогенных генетических вариантов, относящихся к I, II, III классам и приводящих к выраженным нарушениям функции белка CFTR. Наиболее частый в РФ генетический вариант *F508del* выявлен у 71,61% пациентов, при этом гомозиготный генотип *F508del/F508del* определен в 28,39% случаев.

2. Проведение терапии CFTR-модуляторами у пациентов с муковисцидозом значимо влияет на показатели ФВД (ОФВ₁, ФЖЕЛ, умеренной и тяжелой степени бронхиальной обструкции); уменьшает частоту встречаемости симптомов холестаза и тяжелой панкреатической недостаточности; сокращает продолжительность курсов АБТ и потребность в госпитализации для проведения парентеральной АБТ; снижает риск повышения карбогидратного антигена СА19-9 и появления генов антибиотикорезистентности у представителей микробиома дыхательных путей пациентов. Отчетливого влияния CFTR-модуляторов на ИМТ не установлено.

3. Терапия ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор демонстрирует более высокую эффективность в улучшении и нормализации

показателей ФВД, тяжести бронхиальной обструкции и потового теста. Терапия ивакафтор+лумакафтор является более эффективной в достижении нормализации показателей холестатической функции печени.

4. Модель прогнозирования бронхолегочных обострений, разработанная на основании анализа клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных предикторов, позволяет с высокой точностью и специфичностью прогнозировать развитие бронхолегочных обострений, требующих назначения парентеральной АБТ в условиях круглосуточного стационара.

Степень достоверности и апробация работы

Диссертационная работа выполнена в полном соответствии с протоколом исследования, использованы современные методы статистической обработки данных, в связи с этим результаты исследования имеют высокую степень достоверности.

Основные результаты исследования были представлены на научно-практических конференциях (далее НПК): Съезд детских врачей «Педиатрия как искусство» (г. Красногорск, 5-8.09.2023); НПК «Бронхоэктазы: муковисцидоз и не только» (г. Екатеринбург, 15–16.09.2023); Международный конгресс «Педиатрия 2023: вместе создаем здоровое будущее» (г. Екатеринбург, 17-18.10.2023,); Заседании экспертов по муковисцидозу (18.11.2023 online); XXV, XVI Конгрессе педиатров России с «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 01-03.03.2024; 28-02.03.2025); I Национальном конгрессе по наследственным заболеваниям легких (г. Санкт-Петербург 26-28.04.2024); XXXIV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, 15-18.10.2024); XVII Национальном конгрессе по муковисцидозу (г. Москва, 24-25.04.2025); межрегиональной НПК «Педиатрия на рубеже веков» (г. Екатеринбург, 13.05.2025).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику работы ГАУЗ СО «ОДКБ». В соответствии с приказом № 46/1-вкк от 27.05.2022 г. на базе ГАУЗ СО «ОДКБ» организовано диспансерное наблюдение детей с муковисцидозом, в том числе получающих таргетную терапию. Организован прием пульмонолога в кабинете муковисцидоза. Полученные данные используются в учебном процессе для студентов и ординаторов кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Личный вклад соискателя в разработку темы

Автором самостоятельно проводилось формирование групп наблюдения, осуществлялось клиническое ведение пациентов, проводилась оценка клинико-анамнестических и лабораторных характеристик. Соискателем самостоятельно был организован процесс взятия биологического материала. Автором сформирована электронная база данных, самостоятельно проведена статистическая обработка фактического материала с применением методов описательной и аналитической статистики с последующей интерпретацией полученных результатов. Автором произведен поиск информативных признаков и разработан способ прогнозирования развития бронхолегочных обострений у детей с муковисцидозом.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия и направлениям исследования: п. 1, 3, 7.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 научных статьи в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией (ВАК) Министерства науки и высшего образования РФ для публикаций основных научных результатов. Подана заявка (№ 6245018757 от 19.10.2025) на патент ЭВМ для прогнозирования бронхолегочных обострений у пациентов с муковисцидозом "CF_analitic".

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 176 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 48 таблицами, 11 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 198 источников: 61 отечественных и 137 зарубежных источника.

Глава 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Общие сведения

Муковисцидоз является одним из распространенных аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний [98, 129, 162, 168]. На сегодняшний день распространенность муковисцидоза варьирует среди представителей европеоидной расы от 1 на 600 до 1 на 17 000 новорожденных [46]. В Российской Федерации частота муковисцидоза по данным ФГБНУ «Медико- генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» составляет 1:9000 новорожденных [27, 44].

По данным регистра пациентов с муковисцидозом в 2022 году в Уральском федеральном округе распространенность муковисцидоза составила 2,7 случаев на 100000 населения; по результатам неонатального скрининга выявлено 62,4% пациентов и лишь в 1,0% случаев диагноз установлен по клиническим симптомам у детей с отрицательным результатом неонатального скрининга. Средний возраст установки диагноза составил $2,3 \pm 4,4$ года. Доля взрослых пациентов составляла 25,47% от общего числа пациентов с муковисцидозом в Уральском федеральном округе [45, 50].

Появление современных медицинских технологий, обеспечивающих раннюю и эффективную диагностику муковисцидоза, определило тенденцию к увеличению продолжительности жизни и приросту доли взрослых пациентов [16, 43, 114, 140, 152]. Так, например, внедрение в 2006–2007 гг. неонатального

скрининга позволило осуществлять установление диагноза на доклиническом этапе течения заболевания [40, 50, 179].

Известно, что продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом существенно увеличилась за последние десятилетия: если в конце XX века, в 1997 году, этот показатель составлял лишь 16 лет, то спустя всего четыре года, в 2001-м, он вырос до 24 лет, а ещё через шесть лет, в 2007-м, достиг отметки в 27 лет [40]. На сегодняшний день известно, что ожидаемая продолжительность жизни детей с муковисцидозом в Российской Федерации, рожденных в 2017 году, составит 55,49 лет [34, 43]. Несмотря на повышение выживаемости пациентов, эпизоды летальных исходов продолжают сохраняться среди пациентов в раннем возрасте [2].

Открытие гена *CFTR* в конце 1980-х годов привело к росту числа фундаментальных исследований, которые углубили понимание патофизиологии и взаимоотношений генотипа и фенотипа у пациентов с муковисцидозом [19, 34, 45, 83, 171]. Ген *CFTR* состоит из 250 000 пар оснований, его смысловая часть, кодирующая матричную РНК, представлена 27 экзонами [134]. Существует более 2200 вариантов последовательности *CFTR*, которые в свою очередь могут быть патогенными, характеризоваться неизвестной клинической значимостью либо не иметь клинических проявлений [36, 38, 108, 148]. Мутация *F508del* является наиболее распространенной, и у 88% пациентов есть хотя бы одна копия [90, 117]. Однако спектр и распространенность патогенных генетических вариантов гена *CFTR* является довольно вариативным для различных стран и может зависеть от этнической принадлежности [38].

1.2 Патогенетические аспекты заболевания

Основой для развития муковисцидоза служит появление различных патогенных генетических вариантов в гене белка трансмембранныго регулятора проводимости муковисцидоза (*CFTR*), локализованного на клеточной поверхности хлорного канала, который регулирует абсорбцию и секрецию

хлоридов и воды [28, 34, 45, 48, 77]. Продукт гена *CFTR* является трансмембранным белком, расположенным на поверхности большей части эпителиальных клеток, относится к суперсемейству аденоzinтрифосфат-связывающих кассетных протеинов (ABC – ATP-binding cassette), и способен функционировать как циклический аденоzinмонофосфат-зависимый хлорный канал [14, 21, 49].

CFTR является также анионным каналом апикальной мембраны, который обеспечивает секрецию Cl^- и HCO_3^- в жидкость на поверхность дыхательных путей и просвет желез [144]. Физиологически значимыми анионами, проницаемыми для *CFTR*, являются Cl^- и HCO_3^- [78, 143]. Секреция Cl^- обеспечивает трансэпителиальное движение воды и регулирует объём поверхностной жидкости дыхательных путей (ASL – Airway Surface Liquid). Секреция HCO_3^- в свою очередь контролирует кислотно-щелочной баланс ASL. Нарушение секреции HCO_3^- , опосредованной *CFTR*, приводит к нарушению секреции H^+ и снижению pH ASL, нарушая защитные функции дыхательной системы [64, 109]. Потеря *CFTR*-опосредованной секреции HCO_3^- при муковисцидозе приводит к тому, что концентрация HCO_3^- и pH секрета альвеолярных макрофагов и подслизистых желез снижаются. В соответствии с этим pH секрета альвеолярных макрофагов в дифференцированных культурах эпителия дыхательных путей человека с муковисцидозом ниже, чем у эпителия пациентов без муковисцидоза [144, 197]. Аномально низкий pH ASL изменяет биофизические свойства слизи и, таким образом, нарушает мукоцилиарный транспорт. Низкие значения pH ASL способствуют снижению активности противомикробных факторов в отношении патогенов, попадающих в дыхательные пути. Данные дефекты защиты клинически проявляются в виде хронического прогрессирующего заболевания дыхательных путей с частыми обострениями и снижением выживаемости [181, 182]. Таким образом, аномальное подкисление ASL позволяет связать молекулярный дефект при муковисцидозе с клиническим фенотипом заболевания [67, 143].

Нарушение транспорта ионов приводит к снижению объема жидкости на поверхности слизистых оболочек, что впоследствии нарушает нормальную работу мукоцилиарного клиренса и приводит к полиорганной дисфункции в виде: поражения легких, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, развитию хронического риносинусита, нарушения пищеварения и работы репродуктивной системы [10, 78].

Характерной чертой лёгочных проявлений при муковисцидозе является постоянное нейтрофильное воспаление, вызванное последовательными бактериальными инфекциями, которое приводит к необратимому разрушению паренхимы легких [79, 172]. Rehman T и соавторы в своем исследовании, анализируя данные, полученные от людей с муковисцидозом, выявили положительную корреляцию между воспалением дыхательных путей и улучшением функции легких, вызванным модуляторами CFTR [143]. В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что воспаление является ключевым регулятором секреции ионов гидрокарбоната в дыхательных путях при муковисцидозе и что оно влияет на эффективность модуляторов CFTR [143]. Кроме этого, особое значение хронического характера воспаления подчеркивается в исследовании Pagliaro R и соавторов. Исследователи отмечают, что хроническое воспаление при муковисцидозе, провоцируется дисфункцией иммунных клеток, а это способствует высвобождению провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, которые могут создать благоприятную среду для развития метаплазий и злокачественных опухолей. Окислительный стресс в свою очередь может усилить повреждение клеток и вызвать ремоделирование дыхательных путей [161].

Таким образом, хроническое воспаление, аномально низкий pH поверхностной жидкости дыхательных путей, нарушенный мукоцилиарный транспорт, окислительный стресс и микробный дисбаланс признаны одними из ключевых патогенетических особенностей детей с муковисцидозом, а наличие данных факторов способствует прогрессированию заболевания, повреждению лёгочной паренхимы и высокой восприимчивости к инфекциям.

1.3 Молекулярно-генетические основы муковисцидоза

С момента открытия гена *CFTR* в 1989 году прошло более тридцати лет, а значительный научный прогресс позволил представить муковисцидоз моделью с точки зрения всесторонних знаний о генетическом заболевании, молекулярной диагностики, генетического консультирования и персонализированной медицины [13, 31, 73, 82]. Технические достижения помогли выявить огромное количество вариантов гена *CFTR* и различных молекулярных механизмов, ответственных за развитие муковисцидоза, которые способствуют широкой вариативности фенотипических проявлений, а также достичь высокой точности при диагностике наследственного заболевания [1, 32, 33, 73, 129, 164]. В то же самое время сохраняется определенная сложность при оценке функциональной значимости редких и впервые идентифицированных генетических вариантов [38, 113].

Разработка препаратов для коррекции, усиления и стабилизации белка *CFTR* сделала генотипирование *CFTR* критически важным для оптимизации терапии [6, 75]. На сегодняшний день патогенные генетические варианты гена *CFTR* подразделены на 7 классов в зависимости от молекулярного механизма снижения функциональной экспрессии: при мутациях I класса снижается выработка белка *CFTR*; мутации II класса приводят к неправильному сворачиванию белка *CFTR*, который не может достичь поверхности клетки (включая мутацию *F508del*); при мутациях III класса *CFTR*-канал не функционирует (так называемые «открывающие мутации» — например, мутация *G551D*); при мутациях IV класса снижается транспорт ионов; мутации V класса приводят к выработке недостаточного количества белка *CFTR*; мутации VI класса приводят к выработке менее стабильного белка *CFTR*, а мутации VII класса, характеризуются отсутствием матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) [19, 21, 117]. Известно, что мутации I-III классов вызывают более тяжёлую форму заболевания, тогда как мутации IV-VII классов приводят к более лёгкому варианту фенотипических проявлений муковисцидоза [21, 117]. Нарушение внешнесекреторной функции поджелудочной железы определяет степень тяжести

генетического варианта. Известно, что так называемые «мягкие» варианты способны доминировать над «тяжелыми» в отношении панкреатического фенотипа пациентов [38, 106, 159].

По данным литературы, до 8–10% российских пациентов с *F508del* в гомозиготном состоянии имеют генотип *F508del/[L467F;F508del]* [15, 125]. *L467F* и *F508del* расположены в домене NBD1 белка CFTR и приводят к дефектам сворачивания, препятствующим созреванию белка [153]. Клиническое течение заболевания у пациентов с генотипом *F508del/[L467F;F508del]* тяжелое и не отличается от течения у гомозиготных носителей *F508del*, хотя функция канала CFTR у данной категории пациентов сохранена в меньшей мере [163, 188]. Две одновременные мутации в одном и том же аллеле (комплексный аллель) могут снижать эффективность таргетной терапии за счет повышения патогенности друг друга. Кроме того, присутствие дополнительного цис-варианта может приводить к изменениям в структуре белка [188]. Обнаружено, что *L467F* вдвое замедляет созревание CFTR, а в сочетании с *F508del* препятствует реакции на корректирующее лечение [86, 146]. Эти изменения в структуре белка, в свою очередь, могут при вести к уменьшению или невозможности взаимодействия белка с модуляторами CFTR, что влечет за собой снижение эффективности модуляторов CFTR [86, 132, 163].

1.4 Клинические аспекты заболевания

На современном этапе для установления диагноза муковисцидоз в клинической практике специалисты применяют стандарты диагностики, установленные в 2013 году группой экспертов Европейского общества муковисцидоза (European Cystic Fibrosis Society) под руководством Carlo Castellani [116]. В качестве диагностических критериев используют: результат положительной потовой пробы, два патогенных генетических варианта гена *CFTR* в транс-положении, наличие неонатальной гипертрипсиногенемии или характерных клинических проявлений [92]. К числу значимых клинических

проявлений принято относить: поражение бронхолегочной системы и патологию придаточных пазух носа, высев из дыхательных путей патогенной микрофлоры, снижение экзокринной функции поджелудочной железы, синдром электролитных нарушений, формирование билиарного цирроза печени, снижение fertильности, нарушения нутритивного статуса [29, 35, 37, 92, 99, 126, 162, 168].

Среди всех проявлений муковисцидоза бронхолегочная патология является не только самой распространенной, но и самой тяжелой. Она встречается практически у всех пациентов с муковисцидозом, являясь одной из главных причин летальных исходов [192]. Изменения дыхания можно обнаружить у 80% младенцев и дошкольников. У детей с первых месяцев жизни зачастую отмечается приступообразный, навязчивый кашель [27, 135]. Кроме этого, могут наблюдаться такие проявления как постоянное тахипноэ, увеличение переднезаднего размера грудной клетки, персистирующая межреберная ретракция и признаки бронхиальной обструкции [167]. У детей старшего возраста в качестве постоянных симптомов может наблюдаться бронхиальная обструкция и продуктивный кашель с отхождением слизисто-гнойной мокроты [11, 41, 52, 110]. Риносинуситы у детей с муковисцидозом носят хронический характер, часто обостряются, развиваются полипозные разрастания в пазухах [10, 53, 80].

По мере прогрессирования поражения бронхолегочной системы пациенты демонстрируют формирование локализованных и диссеминированных бронхоэктазов, пневмофиброза, абсцессов, ателектазов, пневмо-/пиопневмоторакса, легочной гипертензии и кровохаркания [8, 52, 165, 192]. Прогрессирование сердечно-легочной недостаточности является наиболее частой причиной смерти пациентов с муковисцидозом [54, 96, 114].

Наличие патогенных генетических вариантов гена *CFTP* могут также приводить к клиническим проявлениям, связанным с панкреатической, желудочно-кишечной и гепатобилиарной дисфункцией [17, 18, 30, 160, 178].

Мальабсорбция липидов, белков и жирорастворимых витаминов является результатом недостаточной выработки панкреатических ферментов [9, 128, 137]. Кроме этого, проявления со стороны желудочно-кишечного тракта связаны с

нарушением моторики кишки и включают синдром дистальной кишечной обструкции, гастроэзофагеальный рефлюкс и избыточный бактериальный рост в тонкой кишке [47, 51, 115, 178].

Заболевания печени при муковисцидозе являются третьей по распространённости причиной смертности среди пациентов с муковисцидозом [18, 123]. Поражение печени при муковисцидозе относится к генетически детерминированным холангиопатиям [91, 123]. У части пациентов течение заболевания может осложниться формированием мультилобулярного цирроза печени с развитием синдрома портальной гипертензии [42].

По мере взросления у пациентов с муковисцидозом зачастую развивается эндокринная недостаточность поджелудочной железы (муковисцидоз-зависимый сахарный диабет (МЗСД) [31]. При этом выявлено, что уже за 2–4 года до манифестации диабета ухудшаются показатели нутритивного статуса и дыхательной функции [43, 55, 124].

По данным исследований установлена непосредственная связь между нутритивным статусом и функцией внешнего дыхания [20, 22, 37]. В наблюдении Zemel B. и соавторов отмечено, что у детей с муковисцидозом увеличиваются показатели энергии основного обмена при снижении функции легких [20]. В ходе исследований Steinkamp G. и Wiedemann B. установлено, что нормальные показатели массы тела ассоциированы с более высокими показателями ОФВ₁ и ФЖЕЛ у пациентов всех возрастных групп [177, 180]. Кроме этого выявлено, что существует прямая корреляционная связь между значениями ИМТ, ФВД и продолжительностью жизни [43, 186, 146].

1.5 Применение патогенетической терапии CFTR-модуляторами

За последнее десятилетие в терапии муковисцидоза произошли кардинальные изменения. Несмотря на то, что в настоящее время по-прежнему невозможна полная замена мутантного гена на нормальную копию, значимому

прогрессу в лечении муковисцидоза способствовало открытие малых молекул, способных оказывать влияние на патологический белок CFTR [74, 94, 158, 187].

Препараты, действие которых направлено на восстановление функции белка CFTR, называются CFTR-модуляторами [113, 187]. CFTR-модуляторы напрямую воздействуют на белок CFTR, улучшая функцию хлоридного и бикарбонатного каналов [132, 147].

Фармакологическое модулирование транспорта ионов стало возможным с внедрением в практику корректоров и потенциаторов белка CFTR [120, 169]. Корректоры представляют собой лекарственные вещества, позволяющие мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране (при мутациях II класса) – 4-фенилбутират/генистин, аналог силденафил-КМ11060, куркумин, VX-809, VX-661 (лумакафтор) [133]. Таким образом, лумакафтор способен улучшать конформационную стабильность *F508del*, тем самым усиливая процессинг CFTR и его перенос на поверхность клетки. Однако корректоры CFTR в основном нацелены на распространённую мутацию *F508del* [94].

Потенциаторы представляют собой лекарственные вещества, целенаправленно воздействующие на активацию ионного канала, образованного мутантным белком CFTR (мутации III–IV классов). К числу потенциаторов относят генистин (VX-770) [154]. В 2012 году впервые одобрен к применению потенциатор белка CFTR – ивакафтор. Ивакафтор потенцирует работу хлорного канала путем увеличения его способности к открытию [89, 133]. Главной точкой приложения потенциаторов являются молекулы мутантного белка CFTR, располагающиеся в апикальной мембране.

В ходе исследований выявлено, что в сочетании с потенциаторами корректоры в достаточной степени восстанавливают функцию CFTR в эпителии бронхиальных желез человека, чтобы достичь ожидаемого клинического эффекта (20-30% от активности CFTR) [93, 102, 133]. Несмотря на то, что корректоры и потенциаторы проявляют биологическую активность, ни ивакафтор, ни

лумакафтор не эффективны в качестве монотерапии для пациентов, гомозиготных по CFTR F508del [94, 133, 136].

CFTR-модуляторы представляют собой значимый прогресс в лечении муковисцидоза, так как их действие направлено на выработку или функцию мутантного белка CFTR, а не на последствия нарушения его функции [61, 100, 159]. Однако, с другой стороны, в качестве основного препятствия для таргетного лечения муковисцидоза сохраняется отсутствие возможности предсказать реакцию пациентов на лекарственное воздействие модуляторами, вызванное генетической неоднородностью популяции пациентов с муковисцидозом [127].

Оценка функциональной активности канала CFTR для диагностики муковисцидоза и персонифицированный подбор лекарственной терапии пациентам может быть произведен на культурах кишечных органоидов [56]. Кишечные органоиды представляют собой самоорганизующиеся трехмерные замкнутые структуры из однослоиного эпителия, полученные *in vitro*.

По данным проведенных ранее российских и зарубежных исследований подтверждено, что форсколиновый тест является высокочувствительным методом [23]. С его помощью можно изучать активность канала CFTR при любых мутациях гена, относящихся к разным классам и вызывающих разную степень утраты функции канала [23, 56].

Наиболее часто используемыми для оценки эффективности терапии CFTR-модуляторами являются показатели функции лёгких у пациентов с муковисцидозом такие как ОФВ₁ и частота обострений бронхолегочного процесса [4, 5, 117, 145]. В качестве дополнительного инструмента может применяться обновлённый опросник для пациентов с муковисцидозом (CFQ-R RD), который позволяет оценить субъективное улучшение лёгочных симптомов и качества жизни [117, 132].

1.5.1 Применение CFTR-модулятора ивакафтор+лумакафтор

Первым CFTR-модулятором, доступным для пациентов, гомозиготных по патогенному генетическому варианту *F508del*, стала комбинация потенциатора белка CFTR ивакафтора и корректора лумакафтора [60, 97, 100, 105]. Действие лекарственного препарата обеспечивается за счет комбинированного влияния – лумакафтор улучшает процессинг и миграцию зрелого белка к поверхности клеток, а ивакафтор активирует CFTR-канал, облегчая транспорт ионов хлора за счет улучшения способности белка CFTR к открытию каналов на поверхности клеток [62, 69, 139, 154].

На сегодняшний день не получено однозначных результатов при оценке эффективности препарата ивакафтор+лумакафтор при терапии пациентов-гомозигот *F508del* различных возрастных групп.

Так, например, Wainwright C. с соавторами в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях наблюдали значительные улучшения функции внешнего дыхания у пациентов в возрасте 12 лет и старше с муковисцидозом, являющихся гомозиготными носителями мутации *F508del* [154]. Различие между активным лечением и плацебо в отношении среднего абсолютного улучшения процента прогнозируемого ОФВ₁ варьировало от 2,6 до 4,0 % ($p<0,001$), что соответствовало среднему относительному разничию в лечении от 4,3 до 6,7% ($p<0,001$) [191]. Авторы также продемонстрировали, что частота обострений лёгочных заболеваний была на 30–39% ниже в группах, принимавших ивакафтор+лумакафтор, чем в группе, принимавшей плацебо; частота событий, приведших к госпитализации или применению внутривенных антибиотиков, также была ниже в группах, принимавших CFTR-модулятор [154].

Противоположный результат отмечен в ходе обсервационного исследования PROSPECT, проведенного в США после одобрения CFTR – модулятора для применения в клинической практике [84]. Авторы не зафиксировали значимых улучшений функции внешнего дыхания на фоне терапии ивакафтор+лумакафтор.

В рамках данного исследования также оценивался индекс легочного клиренса (LCI). Исследователями выявлено, что индекс легочного клиренса снизился (улучшился) на 0,81 единицы, или 5,3 % (95% ДИ – 9,7–0,9 %) за 1 мес., 0,77 единицы, или 5,9 % – за 3 мес., 0,67 единицы, или 5,9 % – за 6 мес. и 0,55 единицы, или 4,3 % – за 12 мес [84, 170].

Предполагается, что влияние ивакафтора+лумакафтора на функцию легких зависит от исходного состояния дыхательной системы [88]. Таким образом, для пациентов с муковисцидозом, имеющим нормальные показатели спирометрии более чувствительным методом оценки функции легких может служить индекс легочного клиренса (LCI) [21, 170].

Улучшение показателей индекса легочного клиренса определено в ходе III фазы педиатрического исследования, в котором в группе детей в возрасте 6-11 лет отмечено превышение 1 единицы LCI через 6 месяцев терапии [21, 118].

По данным российских и зарубежных авторов показано, что величина ответа на терапию ивакафтором+лумакафтором зависит от исходного значения показателя ОФВ₁ у пациентов [21, 118]. Таким образом, значимые улучшения значений ОФВ₁ отмечались в группах детей, имеющих сниженный исходный уровень в пределах 40-90% (+2,9%; p < 0,001), а у детей с сохранной функцией по показателю ОФВ₁ ≥ 90 %, напротив, изменений не фиксировалось [21].

В 96-недельном исследовании, проведённом в рамках наблюдений TRAFFIC и TRANSPORT (исследование PROGRESS), выявлено, что среднее абсолютное изменение показателя прогнозируемого ОФВ₁ (ppFEV1) оставалось выше исходного уровня у пациентов, продолжавших принимать лумакафтор в дозе 400 мг в сочетании с ивакафтором в дозе 250 мг [118, 153]. Однако разница по сравнению с исходным уровнем перестала быть статистически значимой, предположительно из-за ухудшения функции лёгких с возрастом в связи с сохраняющимся прогрессированием заболевания [153]. Годовой показатель обострений лёгочных заболеваний у пациентов, получавших ивакафтор+лумакафтор, оставался ниже, чем у детей, принимавших плацебо в ходе исследований TRAFFIC и TRANSPORT (0,65 и 1,14 соответственно) [153].

Elborn J. и соавторы подчеркивают, что лечение препаратором ивакафтор+лумакафтор значительно снижало количество обострений бронхолегочного процесса по сравнению с плацебо в большинстве подгрупп с низким показателем ОФВ₁. Кроме того, авторами выявлено, что во всех подгруппах с нарушением функции легких, наблюдалось меньшее число обострений, требующих внутривенной антибиотикотерапии и госпитализации, по сравнению с группой, принимавшей плацебо [195].

По результатам рандомизированного контролируемого исследования Boyle M. и соавторов, включивших в наблюдение пациентов из 24 центров муковисцидоза в Австралии, Бельгии, Германии, Новой Зеландии и США, предоставлены доказательства того, что комбинация лумакафтора и ивакафтора улучшает показатели ОФВ₁ у пациентов с муковисцидозом, гомозиготных по патогенному генетическому варианту *F508del*, оказывая умеренное влияние на концентрацию хлоридов в поте [62, 95]. При этом у пациентов российских регионов не зафиксировано положительной динамики показателей, характеризующих функцию внешнего дыхания. По данным исследователей, значения ОФВ₁, ФЖЕЛ значимо не изменились за время наблюдения [61].

Отдельное внимание отводится оценке влияния ивакафтора+лумакафтора на нутритивный статус пациентов. Для этого сведения базы данных «Регистра пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации», раздел «Таргетная терапия», включающий сведения о пациентах с муковисцидозом из 39 регионов Российской Федерации в возрасте от 6 до 18 лет проанализированы в ходе исследования Кондратьевой Е.И. и соавторов [61, 50]. Оценка эффективности терапии ивакафтор+лумакафтор выявила положительное влияние таргетной терапии на нутритивный статус детей с муковисцидозом. За год проводимого лечения отмечено достоверное увеличение массы тела, роста, ИМТ ($p<0,001$) [61]. Аналогичные значимые улучшения, характеризующие работу хлорного канала исследователи зафиксировали и при оценке изменений показателей потовой пробы. Так, до начала терапии ивакафтором+лумакафтором уровень хлоридов

пота был равен 112,3 ($\pm 18,2$) ммоль/л NaCl, а через 12 месяцев лечения снизился до 91,2 ($\pm 16,9$) ммоль/л NaCl, $p < 0,001$ [61].

1.5.2 Применение CFTR-модулятора ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор

Тройная комбинация CFTR - модуляторов ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор была впервые одобрена в США в октябре 2019 года для пациентов в возрасте от 12 лет, но с июня 2021 года стала доступна для детей в возрасте с 6 лет [132]. В Европе данная комбинация была одобрена в 2021 году для пациентов с 12-летнего возраста, с января 2022 года стала доступна с 6 лет [132, 138].

По данным проведенных ранее зарубежных исследований сообщалось, что CFTR - модулятор ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор оказывает значительное положительное влияние на функцию легких пациентов с муковисцидозом, улучшая такие параметры, как ОФВ₁, LCI, снижает частоту обострений бронхолегочного процесса и уровень хлоридов пота, увеличивает ИМТ и улучшает качество жизни пациентов [97, 117, 187].

Так, Keating и соавторы в своем исследовании продемонстрировали повышение показателей ОФВ₁, абсолютное снижение уровня хлоридов пота и улучшение показателя CFQ-R RD, у пациентов, являющихся носителями хотя бы одной копии патогенного генетического варианта *F508del* [194]. Аналогичный положительный эффект авторы наблюдали и у пациентов, гомозиготных носителей генетического варианта *F508del* [117, 194].

Благоприятное влияние на состояние дыхательной системы подтвердили и в ходе клинического исследования Middleton и соавторы, оценивая данные более 400 пациентов старше 12 лет с генотипом *F508del/ mutCFTR*, получавших тройную комбинированную терапию, у которых наблюдалось улучшение ОФВ₁ на 13,8 баллов (95% ДИ 12,4–15,4, $p < 0,001$) и 14,3 балла ($p < 0,001$) от исходного уровня по сравнению с плацебо на 4 и 24 неделе соответственно [122].

Более того, результаты данного исследования продемонстрировали снижение на 63% в год частоты легочных обострений по сравнению с плацебо (RR 0,37, 95% ДИ 0,25–0,55, $p < 0,001$).

Migliorisi и соавторы, используя небольшую выборку пациентов ($n = 26$), являющихся гомозиготными или гетерозиготными носителями патогенного генетического варианта *F508del*, обнаружили, что за один год терапии процент прогнозируемого процента ОФВ₁ у пациентов, получавших тройную комбинацию CFTR-модуляторов, увеличился на 10-15 пунктов, количество легочных обострений статистически значимо снизилось ($p < 0,05$), и в 100% случаев наблюдалось увеличение балла опроса CFQ-R RD [121].

Ridley K. и соавторы представили данные двух рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих безопасность и эффективность препарата ивакафтор+тезакафтор+элекакафтор и ивакафтор у двух разных групп пациентов [175]. Исследователи пришли к выводу, что лечение препаратом ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор привело к абсолютному улучшению показателя ОФВ₁ на 10% по сравнению с двойной терапией препаратом ивакафтор+тезакафтор.

У детей, участвовавших в данном исследовании, средние показатели исходной функции лёгких и показатели респираторного домена CFQ-R были значительно выше, чем в основных исследованиях третьей фазы у взрослых и подростков. Несмотря на более высокие исходные показатели, лечение ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор у детей в возрасте от 6 до 11 лет в течение 24 недель привело к улучшению среднего показателя ОФВ₁ на 10,2% и среднего показателя CFQ-R на 7,0 баллов. Быстрое улучшение показателей ОФВ₁ наблюдалось в течение 2 недель после начала лечения ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор, что согласуется с результатами других исследований CFTR- модуляторов [119, 122, 154, 184, 193].

Увеличение показателей ОФВ₁ было также подтверждено быстрым и устойчивым улучшением LCI_{2,5} — показателя неоднородности вентиляции, который может быть более чувствительным, чем спирометрия, при выявлении

изменений функции легких в детском возрасте [63]. В исследованиях, проведенных ранее, также было показано, что показатели LCI_{2,5} улучшаются при лечении модуляторами CFTR у детей, гомозиготных по аллелю *F508del* [118, 155]. Напротив, при отсутствии проведения терапии CFTR-модуляторами в группах детей от 6 до 11 лет фиксируются повышенные показатели LCI_{2,5}, отражающие ухудшение функции легких [150]. Кроме этого, данные регистров пациентов с муковисцидозом показали, что длительное применение ивакафтора замедляет снижение функции легких и снижает риск летальных исходов [103, 183]. Таким образом, можно предположить, что более раннее начало лечения CFTR-модулятором ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор у детей с муковисцидозом, способно улучшить функцию лёгких и минимизировать ухудшение показателей ОФВ₁ и LCI_{2,5}, связанных с прогрессированием бронхолегочного процесса [63, 101].

В ряде исследований подчеркнуто преимущество тройной терапии перед двойной в отношении качества жизни пациентов. Качество жизни оценивалось с помощью опросника для пациентов с муковисцидозом и увеличилось на 17,4 балла при лечении препаратом ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор по сравнению с препаратом ивакафтор+тезакафтор, что соответствует минимальному порогу улучшения в 4 балла, необходимому для клинической значимости [117, 132].

Подтверждена эффективность терапии и при оценке уровня хлоридов пота: так, на фоне приема препарата хлориды пота снизились на 45 ммоль/л по сравнению с исходным уровнем, что привело к снижению средней концентрации хлоридов в поте ниже диагностического уровня для муковисцидоза [119, 175]. В рамках другого исследования Middleton и соавторы отметили значимое снижение уровня хлоридов пота ($p < 0,001$) и увеличение показателя CFQ-R RD на 20,2 балла ($p < 0,001$) к 24-й неделе по сравнению с группой плацебо [117, 122].

1.5.3 Оценка безопасности и переносимости

Долгосрочная безопасность, переносимость и эффективность комбинированного препарата ивакафтор+лумакафтор у детей была изучена в рамках открытого многоцентрового исследования 3-й фазы Chilvers и соавторами [151]. Терапия лумакафтором и ивакафтором у детей, гомозиготных по патогенному генетическому варианту *F508del*, которые начали лечение в возрасте 6–11 лет, в целом была безопасной и хорошо переносилась, а эффективность сохранялась до 120 недель. Эти данные подтверждают возможность длительного применения ивакафтор+ лумакафтор для лечения детей в возрасте 6 лет и старше, гомозиготных по мутации *F508del* гена *CFTR* [151].

В ходе исследований TRAFFIC и TRANSPORT учеными выявлены побочные эффекты, которые чаще наблюдались при лечении *CFTR*-модуляторами, чем при приеме плацебо [195]. В числе нежелательных явлений авторами отмечено появление одышки (в 14% случаев в группе лечения против 7,8% в группе приема плацебо), диареи (11% против 8,4%) и тошноты (10,2% против 7,6%) [118, 153].

В качестве причин для прекращения лечения исследователями были отмечены повышенные уровни креатинкиназы, кровохарканье, бронхоспазм, обострение бронхолегочного процесса и появление кожных высыпаний [98]. Аналогичный профиль безопасности наблюдался и при длительном лечении у детей в возрасте 6–11 лет [71, 118]. В открытом исследовании с участием 60 детей в возрасте 2–5 лет комбинация в целом хорошо переносилась, однако в числе побочных эффектов у части пациентов отмечались кашель, рвота, лихорадка, нарушение стула и повышение уровней печеночных трансаминаз [118].

Оценка безопасности и эффективности ивакафтор + тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор у детей в возрасте от 6 до 11 лет с муковисцидозом и, по крайней мере, одним аллелем *F508del-CFTR* была

проведена Zemanick E. и соавторами в рамках 24-недельного открытого исследования 3 фазы [63].

Наиболее распространенными побочными эффектами, наблюдавшимися в плацебо-контролируемом исследовании 3-й фазы препарата ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор, были головная боль, диарея, инфекции верхних дыхательных путей, повышение уровня креатинфосфокиназы и кожные высыпания [175].

1.5.4 Микробиологический состав дыхательных путей на фоне терапии CTR-модуляторами

Тяжесть состояния пациентов с муковисцидозом обусловлена в первую очередь бактериальным составом бронхиального секрета, в связи с этим необходимы регулярный мониторинг микробного пейзажа и рациональное использование антибактериальной терапии [3, 45, 48, 79, 87].

Одним из первых открытий в области исследования микробиома дыхательных путей при муковисцидозе стала корреляция между снижением бактериального разнообразия с возрастом, кратностью проведения курсов антибактериальной терапии, снижением функции лёгких и прогрессированием заболевания [66, 107, 156, 198]. Снижение разнообразия зачастую связано с доминированием одного типичного патогена при муковисцидозе в составе микробиоты, например, такого как *Pseudomonas aeruginosa* или *Staphylococcus aureus* [7, 24, 39, 59, 87, 185, 198].

Антибактериальная терапия активно используется при лечении респираторных инфекций и связанных с ними обострений бронхолегочного процесса у пациентов с муковисцидозом [26, 57, 163, 198]. Однако её эффективность ограничена многими факторами, например, такими как резистентность микроорганизмов, заселяющих дыхательные пути пациентов при муковисцидозе [7, 57, 163]. По данным зарубежных исследований известно, что

некоторые модуляторы CFTR обладают прямой противомикробной активностью, продемонстрированной *in vitro* [104, 173]. Например, было показано, что ивакафтор обладает противомикробным действием, подобным действию хинолонов, в отношении *Staphylococcus aureus* в зависимости от дозы, при этом его действие на *Pseudomonas aeruginosa* гораздо слабее [70, 173].

Помимо прямого антибактериального действия антибиотиков или других молекул, структура микробиологического состава дыхательных путей также может регулироваться местной микросредой [173, 189]. Таким образом, лечение, способное изменить локальную микросреду, а именно состояние слизистых оболочек и физико-химические свойства секретов желез теоретически может изменить и структуру бактериального сообщества. Восстанавливая функцию хлорного канала, терапия модуляторами CFTR может улучшить мукоцилиарный клиренс и уменьшить вязкость слизи в дыхательных путях, способствующую колонизации патогенными микроорганизмами [97, 157, 166, 173]. Поскольку застойная слизь в дыхательных путях является одним из основных факторов, провоцирующих хронический воспалительный процесс и инфицирование при муковисцидозе, ожидается, что терапия модуляторами CFTR может уменьшить количество колоний бактерий, вызывающих типичные для муковисцидоза инфекции, например, такие как *Pseudomonas aeruginosa*, и облегчить течение бронхолегочного процесса у людей с муковисцидозом [97]. Кроме этого, было показано, что модуляторы CFTR могут воздействовать на воспалительные клетки и подавлять выработку провоспалительного цитокина IL-18 [111]. Не исключается, что противовоспалительные свойства CFTR-модуляторов также могут оказывать влияние на микробиом дыхательных путей [173].

По данным Miller A. и соавторов тройная комбинированная терапия ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор привела к снижению количества обращений за медицинской помощью на 2,5 (95% ДИ от -3,31 до -1,7), уменьшению числа госпитализаций на 0,16 (95% ДИ от -0,22 до -0,1), сокращению числа обращений, связанных с инфекциями респираторного тракта, на 0,62 (95% ДИ от -0,93 до -0,31) и изменению объема антибактериальной

терапии на 0,78 (95% ДИ от -1,03 до 0,54) [190]. В отношении изменения видового состава дыхательных путей исследователями было выявлено лишь сокращение частоты инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* и нетуберкулёзными микобактериями. Кроме этого, на конечных точках исследования отмечено уменьшение количества курсов антибактериальной терапии на амбулаторном этапе и сокращение продолжительности дней приёма антибиотиков пациентами на фоне таргетного лечения [190].

Влияние терапии CFTR-модуляторами на микробиологический состав дыхательных путей оценивалось в рамках исследования Migliorisi G. и соавторов, в котором были собраны микробиологические данные из образцов мокроты пациентов с муковисцидозом в группе приема ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор и в контрольной группе. Исследователи выявили, что через год тройного комбинированного лечения уровень колонизации в образцах дыхательных путей постепенно снизился, и почти 45,3% образцов мокроты пациентов из группы таргетной терапии стали отрицательными на наличие патогенных бактерий [121].

Противоположный результат получен в исследовании, посвящённом влиянию ивакафтора на концентрацию бактерий и маркеров воспаления в секретах дыхательных путей [131]. В исследовании GOAL (G551D Observation-AL) приняли участие 14 человек, и было обнаружено, что количество патогенов в мокроте и показатели воспаления оставались неизмененными на фоне терапии ивакафтором [131]. Другое небольшое по объему выборки наблюдение с участием трёх детей, получавших ивакафтор, выявило схожие результаты [142]. Исследователями отмечено снижение распространённости инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов в течение года после начала приёма ивакафтора [130]. При этом важно отметить, что в основном эрадикация наблюдалась у детей, которые не были хронически инфицированы *Pseudomonas aeruginosa*, а изменение микробного состава дыхательных путей не было связано с улучшением функции лёгких [130, 173].

Hisert K. и соавторы выдвигают несколько гипотез объяснения отсутствия снижения концентрации бактерий и маркеров воспаления у ряда пациентов после старта терапии CFTR-модуляторами [173]. По одной из версий считается, что инфекция и воспаление прогрессируют независимо от функции CFTR-каналов после того, как заболевание уже развилось. Так, например, наличие бронхэкстазов, гипертрофии слизистых оболочек и повреждения эпителия может поддерживать персистирование инфекции и воспаления даже после нормализации функции CFTR. Также авторами не исключено влияние методики взятия образцов из дыхательных путей и кратности обследования на разных стадиях заболевания [70, 173].

Понимание взаимосвязи между активностью CFTR, характером инфицирования и воспалительным процессом в дыхательных путях позволит расширить знания о патогенезе хронической лёгочной недостаточности при муковисцидозе. Кроме того, если при уже развившемся поражении бронхолегочной системы, инфекция и воспаление перестают быть связанными с активностью CFTR, то препараты, воздействующие на его функцию, возможно, целесообразно будет назначать в более раннем возрасте или использовать в сочетании с препаратами, подавляющими инфекционных агентов и активность воспалительного процесса [149, 173].

1.6 Роль карбогидратного антигена CA 19-9 как неинвазивного биомаркера

На сегодняшний день одним из перспективных направлений является поиск диагностических маркеров эпителиального повреждения, которое является центральным событием в патогенезе прогрессирующего фиброза [12, 76, 112, 191]. По данным зарубежных авторов в 2017 году опубликованы результаты мультицентрового проспективного исследования PROFILE, продемонстрировавшие значимую прогностическую роль онкомаркеров CA 19-9 и CA-125 при идиопатическом легочном фиброзе. Исследователями выявлена повышенная экспрессия карбогидратных антигенов в участках фиброзного

ремоделирования легочной ткани и значимые различия их сывороточной концентрации у пациентов в зависимости от отсутствия или наличия прогрессирования легочного фиброза [68].

Углеводный антиген CA-19-9 традиционно используется в диагностике опухолей, секретирующих муцины, прежде всего рака поджелудочной железы [196]. Рядом исследователей предполагается, что увеличение концентрации сывороточных маркеров CA 19-9 и CA-125 у пациентов с пневмофиброзом может быть связано с появлением метаплазии поврежденного эпителия альвеол [12, 68, 191].

Концентрация карбогидратного антигена 19-9 (CA 19-9) в сыворотке крови, являющегося чувствительным маркером рака поджелудочной железы и холангiocарциномы, повышается при различных заболеваниях печени из-за более высокой выработки и высвобождения клетками желчных протоков. При заболеваниях печени, связанных с муковисцидозом, в первую очередь поражаются клетки желчевыводящей системы, которые развиваются у 30% пациентов с муковисцидозом [81].

В исследовании Bettinardi N. с соавторами продемонстрированы результаты определения концентрации CA 19-9 в сыворотке крови в качестве маркера поражения печени при муковисцидозе [81]. Выявлено, что у пациентов с муковисцидозом повышенные уровни аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, CA 19-9 могут быть расценены как наиболее значимые предикторы поражения печени.

В рамках другого исследования Augarten A. и соавторами была изучена связь между уровнем CA 19-9 и возрастом пациентов, функцией лёгких, состоянием поджелудочной железы, уровнем хлоридов пота, фактом перенесённого панкреатита, уровнем липазы в сыворотке крови, развитием кишечной непроходимости в анамнезе, наличием муковисцидоз-ассоциированного сахарного диабета и поражения печени [176]. Установлено, что уровень CA 19-9 обратно пропорционален ОФВ₁, в то время как связи с другими изученными клиническими параметрами обнаружено не было.

Результаты исследования Augarten A. свидетельствуют о том, что пациенты, являющиеся носителями двух мутаций из числа (*F508del*, *W1282X*, *G542X*, *N1303K* и *S549R*), демонстрируют более высокие уровни СА 19-9 в сыворотке крови, а сам маркер СА 19-9 вырабатывается также в дыхательной системе и может играть вспомогательную роль, особенно при диагностической неопределённости [72, 176].

Gronowitz E. и соавторы в своем исследовании высказали предположение, что уровень маркера СА 19-9 связан с функцией лёгких при муковисцидозе [72]. Для подтверждения данной гипотезы авторами были измерены уровни маркеров СА 19-9 и СА 125 в сыворотке крови с помощью иммуноферментного и иммунохемилюминесцентного анализа у 99 пациентов в возрасте от 1 до 48 лет и сопоставлены с клиническими данными. В ходе анализа данных исследователями показано, что уровень СА 19-9 коррелирует с функцией лёгких и колонизацией дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* [72, 85]. Уточнено, что, несмотря на высокие значения СА 19-9 у пациентов с муковисцидозом, не было выявлено злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. В течение 5-летнего динамического наблюдения высокие уровни СА 19-9 в сыворотке крови снижались по мере улучшения общего состояния пациентов [72].

Взаимосвязь уровня СА 19-9 в сыворотке крови и течения бронхолегочного процесса у пациентов с муковисцидозом показана в ряде ранее проведенных исследований [85, 196]. Wu J. и соавторы установили, что показатели СА 19-9 и СА 195 могут использоваться в качестве чувствительных маркеров для раннего выявления обострения у пациентов с муковисцидозом [196]. В рамках другого наблюдения Kane RE и соавторы зафиксировали концентрации СА 19-9 у стационарных пациентов с обострениями в 2,7 раза выше, чем у стабильных амбулаторных пациентов [85].

Роль онкомаркера СА 19-9 в диагностике прогрессирующего фиброза легких была изучена и российскими исследователями при наблюдении за когортой пациентов, не являющихся носителями патогенных генетических

вариантов в гене белка трансмембранных регулятора проводимости муковисцидоза. Щепихин Е. И. и соавторы выявили повышенные значения маркера CA 19-9 в группе пациентов с прогрессирующим фибротическим фенотипом ИЗЛ [58]. Высказано предположение, что увеличенное содержание в сыворотке концентрации данного маркера может быть вызвано метаплазией поврежденного альвеолярного эпителия, в результате чего возрастает объем клеток, секретирующих муцины, и происходит бронхиолизация альвеол [12, 58, 68]. Авторами подтверждена корреляция уровня онкомаркера с параметрами легочной функции и выраженной степенью интерстициальных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. Таким образом, исследователи предположили возможность использования показателя CA 19-9 в качестве неинвазивного маркера в диагностике фиброзирующих процессов в легочной ткани.

По данным зарубежных авторов в 2017 году опубликованы результаты мультицентрового проспективного исследования PROFILE, продемонстрировавшие значимую прогностическую роль онкомаркеров CA 19-9 и CA 125 при идиопатическом легочном фиброзе. Исследователями выявлена повышенная экспрессия карбогидратных антигенов в участках фиброзного ремоделирования легочной ткани и значимые различия их сывороточной концентрации у пациентов в зависимости от отсутствия или наличия прогрессирования легочного фиброза [68].

Несмотря на имеющиеся данные, прогностическая роль неинвазивных маркеров прогрессирующего легочного фиброза требует дальнейшего изучения и внедрения в клиническую практику [76, 111, 141, 174].

Продолжающиеся научные исследования должны дать ответ на вопрос о роли данных биомаркеров в ранней диагностике и мониторинге пациентов с пневмофиброзом и поражением печени различной этиологии [76, 111].

Таким образом, благодаря появлению усовершенствованных медицинских технологий диагностики и лечения, в современной клинической практике у пациентов с муковисцидозом стало возможным применение CFTR-модуляторов,

повысивших качество и продолжительность жизни. В настоящее время у медицинского сообщества имеется возможность углубленно понимать патофизиологию и взаимоотношение генотипа и фенотипа пациентов и осуществлять персонифицированный подбор лекарственной терапии детям с муковисцидозом. В то же время внедрение в практику наблюдения детей с муковисцидозом таргетной терапии CFTR-модуляторами влечет за собой ряд вопросов, решение которых позволит определить не только непосредственно результаты лечения, но и выстроить прогноз клинической эффективности патогенетического лечения муковисцидоза. В качестве перспективных направлений остаются исследования, направленные на поиск диагностических маркеров – лабораторных, клинических, знание которых позволит оказывать медицинскую помощь детям на более высоком уровне.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Диссертационное исследование выполнено на кафедре госпитальной педиатрии (заведующий кафедрой, д.м.н., проф. И.В. Вахлова) ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Набор клинического материала проводился на базе ГАУЗ СО «ОДКБ» г. Екатеринбурга (главный врач – О.Ю. Аверьянов) в педиатрическом отделении (заведующий отделением Бахарева Л.И.), детском консультативно-диагностическом центре (заведующий отделением – Егорова Ю.С.); областном детском центре муковисцидоза (руководитель центра – Шуляк И.П.). Лабораторные и инструментальные методы диагностики выполнены на базе ГАУЗ СО ОДКБ в клинико-диагностической лаборатории, отделении функциональной диагностики; на базе кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Ворошилина Е.С.) и лаборатории ООО МФЦ «Гармония» г. Екатеринбург под руководством заведующего отделением лабораторной диагностики Ворошилиной Е.С. (директор – к.м.н., доцент Хаютин В.Н.).

В период 2021–2025 гг. было проведено проспективное когортное обсервационно-аналитическое сравнительное исследование, в которое включен 81 ребенок с установленным диагнозом муковисцидоз, из них 58 детей составили основную группу – дети, использовавшие терапию CFTR-модуляторами; основная группа была разделена в зависимости от получаемого лекарственного препарата на 2 подгруппы – основную группу I составили 35 детей, получавших ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор, или «тройную» терапию; основную группу II составили 23 ребенка, получавших ивакафтор+лумакафтор,

или «двойную» терапию. Контрольную группу, или группу III составили остальные 23 ребенка, не получавшие терапию CFTR-модуляторами.

Критериями включения в основную группу I являлись:

- возраст от 2 до 17 лет 11 месяцев 29 дней;
- генотип пациентов — носители патогенного генетического варианта F508del и другого варианта гена *CFTR* в компаунд-гетерозиготном состоянии;
- назначение CFTR-модулятора ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор

согласно инструкции и непрерывный прием препарата в течение 12 месяцев;

- наличие информированного согласия родителей на исследования и/или участия в исследовании.

Критериями включения в основную группу II являлись:

- возраст от 2 до 17 лет 11 месяцев 29 дней;
- генотип пациентов — гомозиготные носители патогенного генетического варианта F508del гена *CFTR*;
- назначение CFTR-модулятора ивакафтор+лумакафтор согласно инструкции и непрерывный прием препарата в течение 12 месяцев;
- наличие информированного согласия родителей на исследования и/или участия в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу:

- возраст от 2 до 17 лет 11 месяцев 29 дней;
- генотип пациентов — гомозиготные либо гетерозиготные носители патогенных генетических вариантов гена *CFTR*;
- отсутствие назначения и приема CFTR-модуляторов до включения в исследование и в течение 12 месяцев наблюдения;
- наличие информированного согласия родителей на исследования и/или участия в исследовании.

Общими критериями невключения в исследование являлись:

- отказ родителей от проведения лабораторного или инструментального исследования ребенку;
- отсутствие информированного согласия родителей на исследования и/или участия в исследовании.

Работа выполнялась в несколько этапов: на I этапе методом сплошной выборки с учетом критериев включения и невключения формировались основная группа I, II и контрольная группа III.

На II этапе проводилась клинико-анамнестическая, лабораторная и инструментальная оценка состояния здоровья детей групп наблюдения. Пациентам в динамике выполнялась оценка физического развития (определение антропометрических данных пациентов: масса, рост, ИМТ); определение уровня хлоридов пота; оценка функции дыхательной системы у пациентов старше 6 лет (показатели ОФВ₁, ФЖЕЛ, СОС₂₅₋₇₅); биохимическое исследование крови (определение уровня АЛТ, АСТ, общего билирубина, ГГТП, ЩФ альфа-амилазы); оценка функции поджелудочной железы с помощью определения уровня панкреатической эластазы в кале; оценка микробного состава дыхательных путей и определение генов антибиотикорезистентности; исследование уровня гликопротеина CA 19-9 в сыворотке крови как потенциального неинвазивного биомаркера прогрессирующего фиброза при муковисцидозе у детей.

На III этапе анализировались результаты обследования и проводилась сравнительная оценка эффективности терапии с использованием CFTR-модуляторов: ивакафтор+лумакафтор, ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор.

На IV этапе проводили разработку формулы прогноза бронхолегочных обострений у пациентов с муковисцидозом.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Методы оценки здоровья детей

Сбор и анализ данных анамнеза жизни и заболевания, результатов клинического осмотра, интерпретация лабораторных и инструментальных результатов исследования осуществлялись при личном контакте с пациентом и их родителями/законными представителями. Работа с медицинской документацией включала анализ первичной медицинской документации: выписки из родильного дома, истории развития ребенка форма 112-у, выписные документы из педиатрических отделений стационара ГАУЗ СО «ОДКБ».

Протокол исследования обсужден и одобрен этическим комитетом организации, где проводилось исследование (ГАУЗ СО «ОДКБ» г. Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 32, протокол №82 от 12.12.2023 г.) и локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 9 от 22.10.2021 г.).

Клинико-анамnestическая оценка включала исследование анамнеза: течение анте-,peri-, неонатального и постнеонатального периодов жизни в группах наблюдения, оценивались сроки постановки диагноза муковисцидоз, характер имеющихся осложнений основного заболевания на момент начала терапии CFTR-модуляторами у детей основной группы I, II, на момент начала наблюдения у детей группы III.

Клиническое обследование включало в себя оценку антропометрических данных (проводили измерение массы тела и роста с помощью весов и ростомера, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ)) и объективное исследование по органам и системам.

Осмотр пациентов проводился на старте, далее 1 раз в 6 месяцев в течение всего времени наблюдения. Забор биологического материала для исследования (кровь, пот, кал, слизистое отделяемое, полученное при глубоком орофарингеальном мазке) осуществлялся 1 раз в 6 месяцев.

Оценка физического развития пациентов проводилась в соответствии с рекомендациями ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (2017) (Таблица 1).

Таблица 1 – Показатели физического развития детей

Рост, см				
Низкорослость	Ниже среднего	Средний	Выше среднего	Высокорослость
SD: < -2	SD: от -1 до -2	SD: от -1 до +1	SD: от +1 до +2	SD: < +2
ИМТ, кг/м ²				
Недостаточность питания	Пониженное питание	Средняя	Повышенное питание	Ожирение
SD: < -2	SD: от -1 до -2	SD: от -1 до +1	SD: от +1 до +2	SD: < +2

2.3 Методы лабораторного обследования

Молекулярно-генетическая диагностика проведена всем пациентам основной группы до начала исследования, в том числе с целью исключения носительства комплексного аллеля *Leu467Phe*. В лаборатории молекулярно-генетической диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкива» методом качественного MLPA-анализа (метод мультиплексной амплификации лигазно-связанных проб) проведен поиск вариантов нуклеотидной последовательности *c.1521_1523delCTT* (*F508del; p.Phe508del*) и *c.1399C>T* (*L467F; p.Leu467Phe*) в экзоне 11 гена *CFTR* (NM_000492), кодирующего белок CFTR.

Лабораторное исследование включало оценку лабораторных симптомов цитолиза (определение уровня АЛТ, АСТ), общего билирубина, холестаза (ЩФ, ГГТП), функции поджелудочной железы (альфа-амилаза), показателей белкового обмена (общий белок). Исследование показателей биохимического анализа крови проводилось на гематологическом анализаторе Olympus AU-680 (Beckman Coulter, США).

Исследование хлоридов пота проводилось с использованием анализатора Macrōduct (Wescor, США). За нормальный уровень хлоридов пота принимались значения <50,0 ммоль/л, интервал 51,0-79,0 ммоль/л – пограничные значения, >80,0 ммоль/л – положительный результат потовой пробы.

Исследование внешнесекреторной функции поджелудочной железы основывалось на определении панкреатической эластазы в кале. Оценка уровня эластазы проводилась с использованием метода турбидиметрического анализа кала, технология Alinity c (Abbott, США). За тяжелую панкреатическую недостаточность принимали уровень эластазы в кале 100 мкг/г и менее.

Микробиологическое исследование слизистого отделяемого дыхательных путей проводилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Материал для исследования собирался стерильным урогенитальным зондом, предварительно смоченным в физиологическом растворе, с задней стенки глотки в ходе откашливания пациентом (при условии достижения 3–4 кашлевых толчков). Исследование проводилось в утренние часы, натощак. Полученный материал зондом переносился в стерильную пробирку с физиологическим раствором. Полученные образцы замораживались, затем замороженные образцы транспортировались в лабораторию для проведения исследования методом ПЦР-РВ. Исследование на наличие ДНК 26 групп бактерий проводилось с помощью набора реагентов «БакСкрин УПМ» (ООО «ДНК-Технология», Россия). В биологическом материале определялись количество бактериальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), оцениваемой в единицах геном-эквивалента в образце (ГЭ/образец), а также частота (абс. (отн.)) выявления отдельных групп бактерий. Дополнительно в каждом образце производился поиск генов резистентности к гликопептидным и бета-лактамным антибиотикам с использованием набора “БакРезиста GLA” (ООО «ДНК-Технология», Россия). Все образцы получены вне курсов АБТ. Курс АБТ завершен не менее чем за 14 дней до забора биологического материала. Индуцирующие методы сбора мокроты не применялись.

Определение карбогидратного антигена 19-9 (СА19-9) в сыворотке крови проводили методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) с использованием набора SCA156Hu (CLOUD-CLONE CORP., США). Для анализа была подготовлена сыворотка крови пациентов основной группы I и группы контроля. Измерение хемилюминесцентного сигнала проводили в планшетном люминометре.

2.4 Методы инструментального обследования

С целью оценки ФВД проводили спирометрию с определением показателей объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), средней объемной скорости выдоха (СОС_{25–75}) у пациентов старше 6 лет.

Исследование ФВД проводилось с использованием прибора Спиролан (Ланамедика, Россия). Оценку функциональных возможностей внешнего дыхания проводили в соответствии со стандартами ATS/ERS. Во время выполнения диагностической процедуры соблюдались все рекомендации по проведению спирометрии, пациенты обучались корректному выполнению дыхательных маневров. В ходе каждого исследования пациенты в обязательном порядке выполняли три дыхательных маневра, исключалось выполнение более восьми попыток. Для дальнейшей интерпретации фиксировали лучшие показатели из всех воспроизведенных попыток. Для оценки качества выполнения дыхательного маневра и записи попытки спирометрии использовали следующие критерии: отсутствие артефактов и кашлевых толчков во время исследования, отчетливое начало и конец на плато кривой соотношения объема-времени, отсутствие преждевременного окончания или слабого усилия при выполнении дыхательного маневра. Кроме этого, для подтверждения правильности выполнения дыхательного маневра ФЖЕЛ выдоха оценивалось соблюдение закономерности: ПОС≥МОС25≥МОС50≥МОС75. При отсутствии соблюдения данной закономерности исследование ФВД проводилось повторно. С учетом возраста,

пола, показателей массы и роста в автоматическом режиме производился расчёт должных величин для каждого ребенка.

Для оценки тяжести бронхиальной обструкции использовалась степень отклонения ОФВ₁ от должного значения в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества (*англ. European Respiratory Society*):

- легкая — ОФВ₁ 79–70 % от должного;
- умеренная — ОФВ₁ 60–69 %;
- средняя — ОФВ₁ 50–59 %;
- тяжелая — ОФВ₁ 35–49 %;
- крайне тяжелая — ОФВ₁ <35 %;

В качестве критериев эффективности терапии CFTR-модуляторами учитывалось:

- улучшение нутритивного статуса, показателей физического развития;
- увеличение функции внешнего дыхания;
- уменьшение степени панкреатической недостаточности;
- нормализация хлоридов пота и функции гепатобилиарной системы;
- уменьшение количества обострений, потребности в парентеральной антибактериальной терапии.

Общий объем и перечень проведенных исследований представлен в таблице 2. Всего в работе проанализировано 1661 единиц информации.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 12 (StatSoft, США), программы MedCalc (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Для количественных показателей соответствие нормальному распределению оценивалось с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Таблица 2 – Виды и количество выполненных исследований

Виды исследований	Количество исследований (единиц информации)			
	Основная группа, I n=35	Основная группа, II n=23	Контрольная группа, III n=23	Всего
Анализ данных медицинской документации	35	23	23	81
Объективный осмотр детей	105	69	69	243
Исследование биохимических показателей крови	105	69	69	243
ПЦР-исследование слизистого отделяемого из ВДП	105	0	69	174
Определение генов антибиотикорезистентности	105	0	69	174
Оценка уровня хлоридов в потовой жидкости	105	69	0	174
Определение уровня панкреатической эластазы в кале	105	69	69	243
Исследование уровня карбогидратного антигена CA19-9	70	0	40	110
Оценка ФВД	105	51	63	219
Итого	840	350	471	1661

Для анализа переменных с нормальным распределением рассчитывались среднее значение (англ. Mean, M (SD)) и стандартное отклонение (англ. Standard Deviation, SD), минимальное и максимальное значения, для непараметрических переменных медиана (англ. Median, Me) с первым и третьим квартилями (англ. First and Third Quartiles, Q₁ & Q₃)). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей (абс./общ. (отн.), n/total (%)).

Сравнительный анализ для параметрических переменных проводился с использованием критерия Стьюдента; непараметрических независимых переменных — Манна-Уитни; непараметрических зависимых — Уилкоксона; для категориальных данных — χ^2 -критерия Пирсона (если ожидаемая частота, соответствующая нулевой гипотезе, была более 5), точного двустороннего

критерия Фишера (F) (если ожидаемое явление принимает значение 5 и менее). Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,050$; при расчете критерия Фишера указывался двусторонний критерий значимости p .

Для оценки эффективности терапии использовались показатели ассоциации: величины эффекта медицинского вмешательства — RD%, относительный риск (ОР) с 95 % доверительными интервалами (95 % ДИ).

Для определения факторов, способствующих возникновению риска развития бронхолегочного обострения у детей с муковисцидозом, был использован алгоритм машинного обучения случайный лес (Random Forest). В данном методе машинного обучения используется ансамбль деревьев решений (decision tree) для задач классификации. Каждое отдельное дерево в таком «лесу» дает предсказание класса, и набравший наибольшее количество голосов класс становится предсказанием. Разработка формулы прогноза бронхолегочных обострений у пациентов с муковисцидозом осуществлялась с использованием метода логистической регрессии с вычислением показателей чувствительности (Sensitivity), специфичности (Specificity), общей точности модели (Accuracy), доля верных предсказаний среди всех сигналов об обострении рассчитывалась с помощью метрики Precision, а с целью оценки прогностической силы выстраивались ROC-кривые (receiver-operator characteristic curve — кривая операционных характеристик).

Глава 3

КЛИНИКО-АНАМНЕТИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ ГРУПП НАБЛЮДЕНИЯ

3.1 Клинико-анамнестическая характеристика детей с муковисцидозом

В исследование на 1 этапе были включены пациенты с подтвержденным диагнозом муковисцидоз наблюдавшиеся в Свердловской области на момент начала исследования в 2021 году, в возрасте от 2 до 17 лет 11 месяцев 29 дней (n=81).

Возраст пациентов на старте исследования составил 10,11 [7,0; 12,0] лет; наименьший — 2 года; наибольший — 17 лет. Лица мужского пола составили 55,56 % (n = 45), женского — 44,44 % (n = 36).

Отягощенная наследственность по заболеваниям бронхолегочной системы отмечена у 9,88% детей (n=8) в виде: хронического бронхита — 4,94% (n=4), бронхиальной астмы — 2,47% (n=2), ХОБЛ — 1,23% (n=1), туберкулеза органов дыхания — 1,23% (n=1); со стороны органов желудочно-кишечного тракта — в 7,41% случаев (n=6) в виде: хронического гастрита и гастродуоденита — 4,94% (n=4), ГЭРБ — 1,23% (n=1), хронического холецистита — 1,23% (n=1). Кроме этого, при сборе семейного анамнеза обращают на себя внимания случаи ранней младенческой смертности у кровных родственников пациентов — 6,17% (n=5), при этом установлено 2 случая летального исхода от осложнений муковисцидоза — 2,47% (n=2), в одном случае (1,23%) смерть ребенка наступила на фоне тяжелого течения инфекции нижних дыхательных путей, в двух случаях (2,47%) причина летального исхода родителям пациента не была известна.

Анализ анте- и перинатального анамнеза выявил, что от 1 беременности родилось 39,51% (n=32) детей; от 2 беременности — 25,93% (n=21). Дети, родившиеся от 3 и более беременностей, составили 34,57 % (n=28).

При анализе антенатального периода выявлена высокая частота встречаемости у матерей патологии урогенитального тракта – 27,16% (n=22); угрозы прерывания беременности – 24,69% (n=20); чрезмерная рвота беременных отмечалась у 20% беременных (n=18); ОРИ во время беременности, отягощенный акушерский анамнез и хроническая фетоплацентарная недостаточность встречалась с равной частотой - у 17,28% женщин (n=14). Остальные патологические состояния – анемия (13,58%, n=11), преэклампсия (6,17%, n=5), патология ЖКТ (4,94%, n=4), хроническая никотиновая интоксикация (3,70%, n=3) встречались с меньшей частотой. Течение беременности без особенностей выявлено лишь у 6,17% (n=5) женщин.

Большая часть детей родилась в ходе самостоятельных родов – 70,37 % (n=57), соответственно рождение путем кесарева сечения было отмечено в 29,63% случаев (n=24).

При анализе антропометрических данных выявлено, что у детей с муковисцидозом средняя масса при рождении составила 3127,09 (570,26) г (min - 1100, max – 4355 г); средняя длина тела – 50,41 (3,47) см (min - 35, max – 56 см). Средний срок гестации составил 38,94 (1,89) недели. Доношенных детей с муковисцидозом было – 92,59% (n=75), соответственно недоношенных наблюдалось – 7,41% (n=6).

Неонatalный скрининг был проведен 80 пациентам (98,77%), по скринингу заподозрен и подтвержден диагноз муковисцидоз 76 детям (93,83%). Одна пациентка (1,23%) родилась до внедрения скрининга на муковисцидоз в Свердловской области. Четыре ребенка (4,94%) имели ложноотрицательный результат неонатального скрининга на муковисцидоз. Таким образом, средний возраст установления диагноза у детей с муковисцидозом составил 3,86 (9,64) месяцев (min - 1, max – 72 месяца).

Анализ вскармливания выявил, что на грудном вскармливании находились 58,02 % человек (n=47). Средняя продолжительность грудного вскармливания составила 4,01 (4,75) мес (min – 1,0, max – 18,0). Смешанное вскармливание

получали 9,88 % (n=8) детей. Искусственное вскармливание с рождения получала треть пациентов – 32,09 % (n=26).

Оценка физического развития. Средние антропометрические показатели - средний рост SD: от – 1 до + 1 и средние показатели индекса массы тела SD: от -1 до + 1 имели соответственно 54,32% (n=44) и 44,44% (n=36) детей. Детей с низкорослостью выявлено 9,88% (n=8), а с ростом ниже среднего несколько больше: 13,58% (n=11). Рост выше среднего отмечен в 13,58% случаев (n=11), а высокорослость встречалась реже – только у 8,64% пациентов (n=7). Недостаточность питания выявлена у 17,28% (n=14) детей, с большей частотой диагностировано пониженное питание: в 23,46% (n=19) случаев. Дети с повышенным питанием и ожирением встречались с одинаковой частотой: 7,41% (n=6) (Таблица 3).

Таблица 3 – Физическое развитие детей групп исследования на старте наблюдения (n=81)

Рост, см									
Низкорослость SD: < -2		Ниже среднего SD: от -1 до -2		Средний SD: от -1 до +1		Выше среднего SD: от +1 до +2		Высокорослость SD: < +2	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
8	9,88	11	13,58	44	54,32	11	13,58	7	8,64
ИМТ, кг/м ²									
Недостаточность питания SD: < -2		Пониженное питание SD: от -1 до -2		Средняя SD: от -1 до +1		Повышенное питание SD: от +1 до +2		Ожирение SD: < +2	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
14	17,28	19	23,46	36	44,44	6	7,41	6	7,41

Анализ заболеваемости. При анализе нозологических состояний и патологических синдромов, развившихся до включения в исследование у детей с муковисцидозом, выявлено, что преобладали такие состояния как инфекции верхних и нижних дыхательных путей (J00-J06, J20-J22, J18) – 100% (n=81), кроме этого дети наблюдались по поводу аллергических реакций (L27.2) – 20,99% (n=17), детских инфекций: ОКИ (A00-A09) – 18,52% (n=15), ветряной оспы (B01.9) – 16,05% (n=13), анемии легкой и средне-тяжелой степени (D 50.9) –

14,81% (n=12), атопического дерматита (D70) – 9,88% (n=8), эпилепсии (G40-G47) – 2,47% (n=2), фенилкетонурии (E70.0) – 1,23% (n=1); один ребенок страдал детским аутизмом (F84.0) – 1,23% (n=1) (Таблица 4).

Таблица 4 – Структура нозологических состояний у детей групп исследования

Признак МКБ	n/total/%
Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (J00-J06, J20-J22, J18)	81/81/100
Аллергические реакции (L27.2)	17/81/20,99
ОКИ (A00-A09)	15/81/18,52
Ветряная оспа (B01.9)	13/81/16,05
Анемия легкой и средней степени тяжести (D 50.9)	12/81/14,81
Атопический дерматит (D70)	8/81/9,88
Эпилепсия (G40-G47)	2/81/2,47
Фенилкетонурия (E70.0)	1/81/1,23
Детский аутизм (F84.0)	1/81/1,23

Анализ структуры осложнений, констатируемых на момент включения в исследование. Анализ осложнений муковисцидоза у детей выявил наибольшую частоту полипоза носа – у 60,49% пациентов (n=49). Вторым по частоте осложнением являлся мекониевый илеус, распространенность которого составила 19,75% (n=16). В качестве еще одного распространенного осложнения у детей выявляли нарушение толерантности к углеводам – у 17,28% пациентов (n=14). С меньшей частотой у детей в ходе рентгенологического исследования диагностировалось осложнение, связанное с нарушением фосфорно-кальциевого обмена и недостаточностью и дефицитом витамина D - снижение минеральной плотности костной ткани выявлялось при обследовании у 15,28% (n=11) пациентов. Бронхолегочные осложнения в виде ателектазов фиксировались в 12,34% (n=10), легочная гипертензия – у 8,64% (n=7), а кровохарканье – у 6,17% (n=5) пациентов. Поражение желудочно-кишечного тракта выявляли в виде выпадения прямой кишки – у 8,64% (n=7), а ЖКБ встречалась с частотой – 9,88% (n=8). У части пациентов в ходе мониторинга углеводного обмена выявлялся

муковисцидоз-зависимый сахарный диабет – 3,70% (n=3) детей. Кроме этого, 3,70% (n=3) пациентам потребовалось обращение за медицинской помощью в связи с развитием сиалоаденита. (Таблица 5). У 100% детей (n=81) наблюдался сочетанный характер осложнений.

Таблица 5 — Структура осложнений муковисцидоза у наблюдавшихся детей (n=81)

Признак	n/total/%
Полипоз носа	49/81/60,49
Мекониевый илеус	16/81/19,75
Нарушение толерантности к углеводам	14/81/17,28
Снижение минеральной плотности костной ткани	11/72/15,28
Ателектазы	10/81/12,34
ЖКБ	8/81/9,88
Легочная гипертензия	7/81/8,64
Выпадение прямой кишки	7/81/8,64
Кровохарканье	5/81/6,17
Муковисцидоз-зависимый сахарный диабет	3/81/3,70
Сиалоаденит	3/81/3,70

Резюме. Таким образом, дети с муковисцидозом имели средние физиологические антропометрические показатели при рождении, что было обусловлено высокой долей среди них доношенных детей – 92,59% (n=75). Гендерных различий среди пациентов с муковисцидозом определено не было. Подтвержден вклад неонатального скрининга для ранней диагностики заболевания – в 93,83% случаев (n=76) муковисцидоз установлен в первые месяцы жизни. В структуре осложнений муковисцидоза лидировали: назальный полипоз (60,49%), мекониевый илеус (19,75%) и нарушения углеводного обмена (17,28%). В качестве самого частого нозологического состояния определены инфекции верхних и нижних дыхательных путей (100%).

3.2 Сравнительная клинико-анамнестическая характеристика детей с муковисцидозом, получающих и не получающих терапию CFTR-модуляторами

Дети с муковисцидозом, получающие терапию CFTR-модуляторами (основная группа)

Возраст пациентов основной группы на старте исследования составил 10,22 [7,0; 13,0] лет; наименьший — 3 года; наибольший — 17 лет. Лица мужского пола составили 56,89 % (n = 33), женского — 43,10 % (n = 25).

Оценка физического развития. В основной группе средние антропометрические показатели - средний рост SD: от - 1 до + 1 и средние показатели индекса массы тела SD: от -1 до + 1 имели соответственно 50,0% (n=29) и 43,1% (n=25) детей. Детей с низкорослостью наблюдалось 6,9% (n=4), а с ростом ниже среднего – 18,9% (n=11). Дети с ростом выше среднего встречались с частотой 13,8 % (n=8), а высокорослость в данной группе выявлялась в 10,3% (n=6) случаев. Недостаточность питания выявлена у 18,9% (n=11) детей, а пониженное питание выявлялось чаще: в 24,1% (n=14) случаев. Повышенное питание и ожирение в данной группе встречались с одинаковой частотой: 6,9% (n=4) (Таблица 6).

Таблица 6 – Физическое развитие пациентов основной группы на старте наблюдения (n=58)

Рост, см									
Низкорослость SD: < -2		Ниже среднего SD: от -1 до -2		Средний SD: от -1 до +1		Выше среднего SD: от +1 до +2		Высокорослость SD: < +2	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
4	6,9	11	18,9	29	50,0	8	13,8	6	10,3
ИМТ, кг/м ²									
Недостаточность питания SD: < -2		Пониженное питание SD: от -1 до -2		Средняя SD: от -1 до +1		Повышенное питание SD: от +1 до +2		Ожирение SD: < +2	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
11	18,9	14	24,1	25	43,1	4	6,9	4	6,9

*Дети с муковисцидозом, не получающие терапию CFTR-модуляторами
(контрольная группа)*

Возраст пациентов контрольной группы на старте исследования составил 9,83 [6,0; 12,0] лет; наименьший — 2 года; наибольший — 15 лет. Мальчики в данной группе составили 60,87 % (n = 14), а девочки — 39,13 % (n = 9).

Оценка физического развития. В группе контроля средние антропометрические показатели - средний рост SD: от - 1 до + 1 и средние показатели индекса массы тела SD: от -1 до + 1 имели соответственно 65,2% (n=15) и 47,8% (n=11) детей. Детей с низкорослостью наблюдалось 17,4% (n=4), а с ростом ниже среднего пациентов не выявлялось. Дети с ростом выше среднего встречались с частотой 13,0 % (n=3), высокорослость отмечена в 4,3% (n=1) случаев в данной группе. Недостаточность питания выявлена у 13,0% (n=3) детей, пониженное питание наблюдалось чаще: в 21,7% (n=5) случаев. Повышенное питание и ожирение в данной группе встречались с одинаковой частотой: 8,7% (n=2).

При сравнительной оценке показателей физического развития пациентов основной и контрольной группы на старте наблюдения выявлено значимое преобладание пациентов, характеризующихся ростом ниже среднего, в основной группе в отличие от группы контроля ($p=0,025$). Достоверных различий по остальным показателям физического развития между группами исследования зафиксировано не было (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительная оценка показателей физического развития пациентов основной и контрольной группы на старте наблюдения

Показатель физического развития	Основная группа, n=58	Контрольная группа, n=23	p^*	p^{**}
	n (%)			
Рост, см				
Низкорослость (SD: < -2)	4 (6,89)	4 (17,4)	0,153	0,214
Ниже среднего (SD: от -1 до -2)	11 (18,97)	0 (0)	0,025	0,029
Средний (SD: от -1 до +1)	29 (50,0)	15 (65,2)	0,215	0,323

Показатель физического развития	Основная группа, n=58	Контрольная группа, n=23	p *	p **
	n (%)			
Выше среднего (SD: от +1 до +2)	8 (13,79)	3 (13,0)	0,929	1,00
Высокорослость (SD: < +2)	6 (10,34)	1 (4,3)	0,386	0,667
ИМТ, кг/м²				
Недостаточность питания (SD: < -2)	11 (18,97)	3 (13,0)	0,525	0,747
Пониженное питание (SD: от -1 до -2)	14 (24,14)	5 (21,7)	0,818	1,00
Средняя (SD: от -1 до +1)	25 (43,10)	11 (47,8)	0,670	0,806
Повышенное питание (SD: от +1 до +2)	4 (6,89)	2 (8,7)	0,780	1,00
Ожирение (SD: < +2)	4 (6,89)	2 (8,7)	0,780	1,00

* Критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2).

** Точный двусторонний критерий Фишера.

Анализ структуры осложнений. Сравнение частоты осложнений в группах показало более высокую частоту встречаемости назального полипоза ($p=0,001$) и тенденцию к более высокой частоте нарушения толерантности к углеводам у детей основной группы ($p=0,059$). Частота остальных осложнений муковисцидоза не имела различий (Таблица 8).

Таблица 8 — Структура осложнений муковисцидоза

Признак	Основная группа, n=58	Контрольная группа, n=23	p *
	n/total/%		
Ателектазы	9/58/15,52	1/23/4,35	0,268
Кровохарканье	5/58/8,62	0/23/0	0,315
Легочная гипертензия	5/58/8,62	2/23/8,70	1,00
Полипоз носа	42/58/72,41	7/23/30,43	0,001
Мекониевый илеус	11/58/18,97	5/23/21,74	0,765
Выпадение прямой кишки	5/58/8,62	2/23/8,70	1,00
ЖКБ	7/58/12,07	1/23/4,35	0,429
Нарушение толерантности к углеводам	13/58/22,41	1/23/4,35	0,059
Муковисцидоз-зависимый СД	3/58/5,17	0/23/0	0,554
Снижение минеральной плотности костной ткани	10/51/19,61	1/21/4,76	0,158
Сиалоаденит	2/58/3,45	1/23/4,35	1,00

* Точный двусторонний критерий Фишера.

Анализ заболеваемости. При сравнительной оценке частоты нозологических состояний и патологических синдромов, развившихся до

включения в исследование у детей с муковисцидозом, значимых отличий между группами исследования выявлено не было (Таблица 9).

Таблица 9 – Структура нозологических состояний и патологических синдромов у детей основной и контрольной группы

Признак МКБ	Основная группа, n=58	Контрольная группа, n=23	p*
	n/total/%		
Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (J00-J06, J20-J22, J18)	58/58/100	23/23/100	1,00
Аллергические реакции (L27.2)	13/58/22,41	4/23/17,39	0,766
ОКИ (A00-A09)	8/58/13,79	7/23/30,43	0,113
Ветряная оспа (B01.9)	9/58/15,52	4/23/17,39	1,00
Анемия: легкая, средне-тяжелая (D 50.9)	10/58/17,24	1/23/4,35	0,166
Атопический дерматит (D70)	5/58/8,62	3/23/13,04	0,682
Эпилепсия (G40-G47)	2/58/3,45	0/23/0	1,00
Фенилкетонурия (E70.0)	1/58/1,72	0/23/0	1,00
Детский аутизм (F84.0)	1/58/1,72	0/23/0	1,00

* Точный двусторонний критерий Фишера.

3.3 Сравнительная клинико-анамnestическая характеристика детей с муковисцидозом, получающих ивакафтор+лумакафтор, ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор, и детей, не получающих CFTR-модуляторы

Дети, получающие терапию CFTR-модуляторами, были разделены на две группы. Первую группу (основная группа I) наблюдения составили 35 человек, получающие CFTR-модулятор ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор («тройная» терапия). Вторую группу (основная группа II) наблюдения составили 23 ребенка, получающие CFTR-модулятор ивакафтор+лумакафтор («двойная» терапия). Контрольную группу составили пациенты, не получавшие CFTR-модуляторы.

Возраст пациентов группы I на старте исследования составил 11 [8,0; 13,0] лет; наименьший — 6 лет; наибольший — 16 лет. Лица мужского пола составили 60,00 % (n = 21), женского — 40,00 % (n = 14).

Возраст пациентов группы II на старте исследования составил 10 [6,0; 13,0] лет; наименьший — 3 года; наибольший — 17 лет. Лица мужского пола составили 52,17 % (n = 12), женского — 47,83 % (n = 11).

Возраст пациентов контрольной группы на старте исследования составил 9,83 [6,0; 12,0] лет; наименьший — 2 года; наибольший — 15 лет. Мальчики в данной группе составили 60,87 % (n = 14), а девочки — 39,13 % (n = 9).

Таким образом, основная группа I, II и группа контроля были сопоставимы между собой по полу и возрасту.

При сравнительной оценке физического развития отмечено значимое преобладание детей с ростом ниже среднего в основной группе II, чем в группе контроля ($p=0,004$). Дети, характеризующиеся высокорослостью, чаще фиксировались в основной группе I в сравнении с основной группой II. Сравнение частоты остальных показателей физического развития не показало достоверных отличий между пациентами групп исследования (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительная оценка показателей физического развития пациентов основной группы I, II и контрольной группы на старте

Показатель физического развития	Основная группа I, n=35	Основная группа II, n=23	Контрольная группа, n=23	p *	p **		
	n (%)						
	1	2	3				
Рост, см							
Низкорослость SD: < -2	2 (5,71)	2 (8,7)	4 (17,4)	1:2=0,661 1:3=0,153 2:3=0,381	1:2=1,00 1:3=0,202 2:3=0,665		
Ниже среднего SD: от -1 до -2	4 (11,43)	7 (30,4)	0 (0)	1:2=0,071 1:3=0,093 2:3=0,004	1:2=0,093 1:3=0,144 2:3=0,009		
Средний SD: от -1 до +1	17 (48,57)	12 (52,2)	15 (65,2)	1:2=0,788 1:3=0,212 2:3=0,369	1:2=1,00 1:3=0,283 2:3=0,549		
Выше среднего SD: от +1 до +2	6 (17,14)	2 (8,7)	3 (13,0)	1:2=0,361 1:3=0,673 2:3=0,636	1:2=0,458 1:3=1,00 2:3=1,00		
Высокорослость SD: < +2	6 (17,14)	0 (0)	1 (4,3)	1:2=0,036 1:3=0,143 2:3=0,312	1:2=0,072 1:3=0,226 2:3=1,00		

Показатель физического развития	Основная группа I, n=35	Основная группа II, n=23	Контрольная группа, n=23	p *	p **		
	n (%)						
	1	2	3				
ИМТ, кг/м²							
Недостаточность питания SD: < -2	7 (20,0)	4 (17,4)	3 (13,0)	1:2=0,804 1:3=0,493 2:3=0,682	1:2=1,00 1:3=0,725 2:3=1,00		
Пониженное питание SD: от -1 до -2	7 (20,0)	7 (30,4)	5 (21,7)	1:2=0,364 1:3=0,873 2:3=0,502	1:2=0,532 1:3=1,00 2:3=0,738		
Средняя SD: от -1 до +1	15 (42,86)	10 (43,5)	11 (47,8)	1:2=0,963 1:3=0,709 2:3=0,767	1:2=1,00 1:3=0,790 2:3=1,00		
Повышенное питание SD: от +1 до +2	3 (8,57)	1 (4,3)	2 (8,7)	1:2=0,535 1:3=0,987 2:3=0,550	1:2=1,00 1:3=1,00 2:3=1,00		
Ожирение SD: < +2	3 (8,57)	1 (4,3)	2 (8,7)	1:2=0,535 1:3=0,987 2:3=0,550	1:2=1,00 1:3=1,00 2:3=1,00		

* Критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2).
** Точный двусторонний критерий Фишера.

Сравнение частоты осложнений показало более высокую частоту встречаемости назального полипоза у детей основной группы I и II, чем в группе контроля (p=0,019 и p=0,000 соответственно); более высокую частоту нарушения толерантности к углеводам в основной группе I, чем в группе контроля (p=0,025). Сравнение частоты остальных осложнений муковисцидоза не показало отличий между группами (Таблица 11).

Таблица 11 – Структура осложнений муковисцидоза у пациентов основной группы I, II и контрольной группы (III) на старте наблюдения

Признак	Группа I, n=35 (1)	Группа II, n=23 (2)	Группа III, n=23 (3)	p*
	n/total/%			
Ателектазы	7/35/20	2/23/8,70	1/23/4,35	p _{1,2} =0,295; p _{1,3} =0,129 p _{2,3} =0,617
Кровохарканье	2/35/5,71	3/23/13,04	0/23/0	p _{1,2} =0,376 p _{1,3} =0,513 p _{2,3} =0,233
Легочная гипертензия	4/35/11,43	1/23/4,35	2/23/8,70	p _{1,2} =0,639 p _{1,3} =1,0; p _{2,3} =1,0

Признак	Группа I, n=35 (1)	Группа II, n=23 (2)	Группа III, n=23 (3)	p*
	n/total/%			
Полипоз носа	22/35/62,86	20/23/86,96	7/23/30,43	p_{1,2}=0,071 p_{1,3}=0,019 p_{2,3}=0,000
Мекониевый илеус	7/35/20	4/23/17,39	5/23/21,74	p _{1,2} =1,0; p _{1,3} =1,0 p _{2,3} =1,0
Выпадение прямой кишки	4/35/11,43	1/23/4,35	2/23/8,70	p _{1,2} =0,639 p _{1,3} =1,0; p _{2,3} =1,0
ЖКБ	4/35/11,43	3/23/13,04	1/23/4,35	p _{1,2} =1,0 p _{1,3} =0,639 p _{2,3} =0,608
Нарушение толерантности к углеводам	6/35/17,14	7/23/30,43	1/23/4,35	p _{1,2} =0,336 p _{1,3} =0,226 p_{2,3}=0,025
МЗ СД	2/35/5,71	1/23/4,35	0/23/0	p _{1,2} =1,0 p _{1,3} =0,513 p _{2,3} =1,0
Снижение минеральной плотности костной ткани	6/29/20,69	4/22/18,18	1/21/4,76	p _{1,2} =1,0 p _{1,3} =0,215 p _{2,3} =0,345
Сиалоаденит	2/35/5,71	0/23/0	1/23/4,35	p _{1,2} =0,513; p _{1,3} =1,0 p _{2,3} =0,500

* Точный двусторонний критерий Фишера.

Анализ заболеваемости. При сравнительной оценке частоты нозологических состояний и патологических синдромов, развившихся до включения в исследование у детей с муковисцидозом, зафиксирована более высокая частота аллергических реакций у пациентов основной группы I в сравнении с основной группой II ($p=0,043$). Других значимых отличий выявлено не было (Таблица 12).

Таблица 12– Структура нозологических состояний и патологических синдромов у детей основной группы I, II и контрольной группы на старте

Признак МКБ	Основная группа I, n=35	Основная группа II, n=23	Контрольная группа, n=23	p *
	1	2	3	
	n/total/%			
Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (J00-J06, J20-J22, J18)	35/35/100	23/23/100	23/23/100	p _{1,2} =1,00 p _{1,3} =1,00 p _{2,3} =1,00

Признак МКБ	Основная группа I, n=35	Основная группа II, n=23	Контрольная группа, n=23	p *
	1	2	3	
	n/total/%			
Аллергические реакции (L27.2)	11/35/31,43	2/23/8,70	4/23/17,39	p _{1,2} =0,043 p _{1,3} =0,233 p _{2,3} =0,382
ОКИ (A00-A09)	5/35/14,29	3/23/13,04	7/23/30,43	p _{1,2} =0,894 p _{1,3} =0,138 p _{2,3} =0,153
Ветряная оспа (B01.9)	3/35/8,57	6/23/26,09	4/23/17,39	p _{1,2} =0,072 p _{1,3} =0,314 p _{2,3} =0,475
Анемия легкой и средне-тяжелой степени (D 50.9)	7/35/20	3/23/13,04	1/23/4,35	p _{1,2} =0,493 p _{1,3} =0,091 p _{2,3} =0,296
Атопический дерматит (D70)	4/35/11,43	1/23/4,35	3/23/13,04	p _{1,2} =0,348 p _{1,3} =0,854 p _{2,3} =0,296
Эпилепсия (G40-G47)	1/35/2,86	1/23/4,35	0/23/0	p _{1,2} =0,761 p _{1,3} =0,414 p _{2,3} =0,312
Фенилкетонурия (E70.0)	0/35/0	1/23/4,35	0/23/0	p _{1,2} =0,214 p _{1,3} =1,00 p _{2,3} =0,312
Детский аутизм (F84.0)	0/35/0	1/23/4,35	0/23/0	p _{1,2} =0,214 p _{1,3} =1,00 p _{2,3} =0,312

* Критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2).

3.4 Молекулярно-генетическая характеристика групп исследования

У всех пациентов (100 %, n=81) определены оба патогенных варианта нуклеотидной последовательности гена CFTR: mutCFTR/mutCFTR. Всего выявлено 30 патогенных генетических вариантов гена CFTR. Определено значительное количество редких вариантов: 19 обнаружены однократно, 4 – дважды в выборке исследованных пациентов. Относительные частоты генетических вариантов гена CFTR среди детей с муковисцидозом в порядке убывания представлены в таблице 13, рисунок 2.

Таблица 13 – Аллельная частота генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в группах исследования

№ п/п	Название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Частота, n/total/%
1	<i>F508del</i>	<i>c.1521_1523delCTT</i>	<i>p.Phe508del</i>	58/81/71,61
2	<i>CFTRdelete2,3</i>	<i>c.54- 5940 _273+10250del21k b</i>	<i>p.Ser18ArgfsX16</i>	7/81/8,64
3	<i>L138ins</i>	<i>c.413_415dupTAC</i>	<i>p.Leu138dup</i>	6/81/7,41
4	<i>2143delT</i>	<i>c.2012delT</i>	<i>p.Leu671X</i>	4/81/4,94
5	<i>N1303K</i>	<i>c.3909C>G</i>	<i>p.Asn1303Lys</i>	3/81/3,70
6	<i>E92K</i>	<i>c.274G>A</i>	<i>p.Glu92Lys</i>	3/81/3,70
7	<i>394delTT</i>	<i>c.262_263delTT</i>	<i>p.Leu88IlefsX22</i>	3/81/3,70
8	<i>G509V</i>	<i>c.1526G>T</i>	<i>p.Arg509Leu</i>	2/81/2,47
9	<i>1001+2T->G</i>	<i>c.869+2T>G</i>	<i>No protein name</i>	2/81/2,47
10	<i>G542X</i>	<i>c.1624G>T</i>	<i>p.Gly542X</i>	2/81/2,47
11	<i>Y1032C</i>	<i>c.3095A>G</i>	<i>p.Tyr1032Cys</i>	2/81/2,47
12	<i>W1282X</i>	<i>c.3846G>A</i>	<i>p.Trp1282X</i>	1/81/1,23
13	<i>R352Q</i>	<i>c.1055G>A</i>	<i>p.Arg352Gln</i>	1/81/1,23
14	<i>1367del5</i>	<i>c.1243_1247del</i>	<i>p.Asn415X</i>	1/81/1,23
15	<i>175delC</i>	<i>c.43del</i>	<i>p.Leu15PhefsX10</i>	1/81/1,23
16	<i>S466X</i>	<i>c.1397C>G</i>	<i>p.Ser466X</i>	1/81/1,23
17	<i>G85E</i>	<i>c.254G>A</i>	<i>p.Gly85Glu</i>	1/81/1,23
18	<i>2043delG</i>	<i>c.1911delG</i>	<i>p.Gln637HisfsX26</i>	1/81/1,23
19	<i>R553X</i>	<i>c.1657C>T</i>	<i>p.Arg553X</i>	1/81/1,23
20	<i>4374+1G->T</i>	<i>c.4242+1G>T</i>	<i>No protein name</i>	1/81/1,23
21	<i>G314E</i>	<i>c.941G>A</i>	<i>p.Gly314Glu</i>	1/81/1,23
22	<i>W1282R</i>	<i>c.3844T>C</i>	<i>p.Trp1282Arg</i>	1/81/1,23
23	<i>T1036N</i>	<i>c.3107C>A</i>	<i>p.Thr1036Asn</i>	1/81/1,23
24	<i>G194R</i>	<i>c.580G>A</i>	<i>p.Gly194Arg</i>	1/81/1,23
25	<i>K857Rfs*3</i>	<i>c.2570_delA</i>	<i>p.Lys857Argfs*3</i>	1/81/1,23
26	<i>1677delTA</i>	<i>c.1545_1546delTA</i>	<i>p.Tyr515X</i>	1/81/1,23
27	<i>3272-16T>A</i>	<i>c.3140-16T>A</i>	<i>No protein name</i>	1/81/1,23
28	<i>3849+10kbC>T</i>	<i>c.3718-2477C>T</i>	<i>No protein name</i>	1/81/1,23
29	<i>S1159P</i>	<i>c.3475T>C</i>	<i>p.Ser1159Pro</i>	1/81/1,23
30	<i>1525-1G->A</i>	<i>c.1393-1G>A</i>	<i>No protein name</i>	1/81/1,23

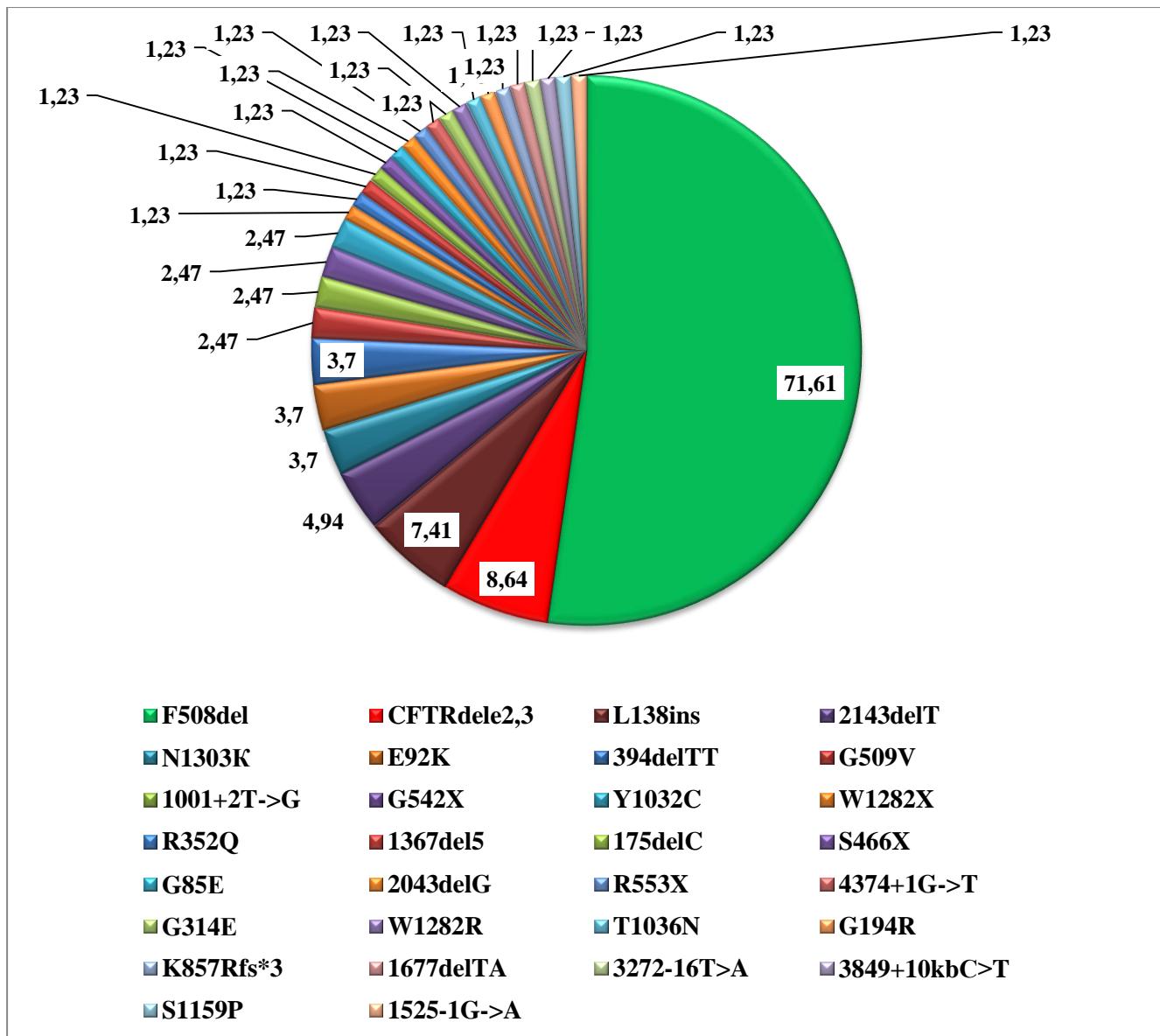


Рисунок 2 – Аллерельная частота генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в группах исследования

Генетический вариант *F508del* был определен у 71,61 % пациентов (n=58), при этом генотип *F508del/F508del* определен в 28,39% случаев (n=23), а *F508del/heF508del* выявлен у 43,21% пациентов (n=35). Частота детей с генотипом *heF508del/heF508del* определена на уровне 28,39% (n=23).

При оценке распределения генетических вариантов гена *CFTR* по классам у детей с муковисцидозом в группах наблюдения выявлено, что 50,0% (n=15) генетических вариантов относились к I классу, 13,33 % (n=4) – ко II, 3,33 % (n=1) – к III, 26,67 % (n=8) – к IV, 6,67 % (n=2) – к V классу (Рисунок 3). Патогенных

генетических вариантов, относящихся к VI и VII классу, у обследуемых пациентов определено не было (Рисунок 3).

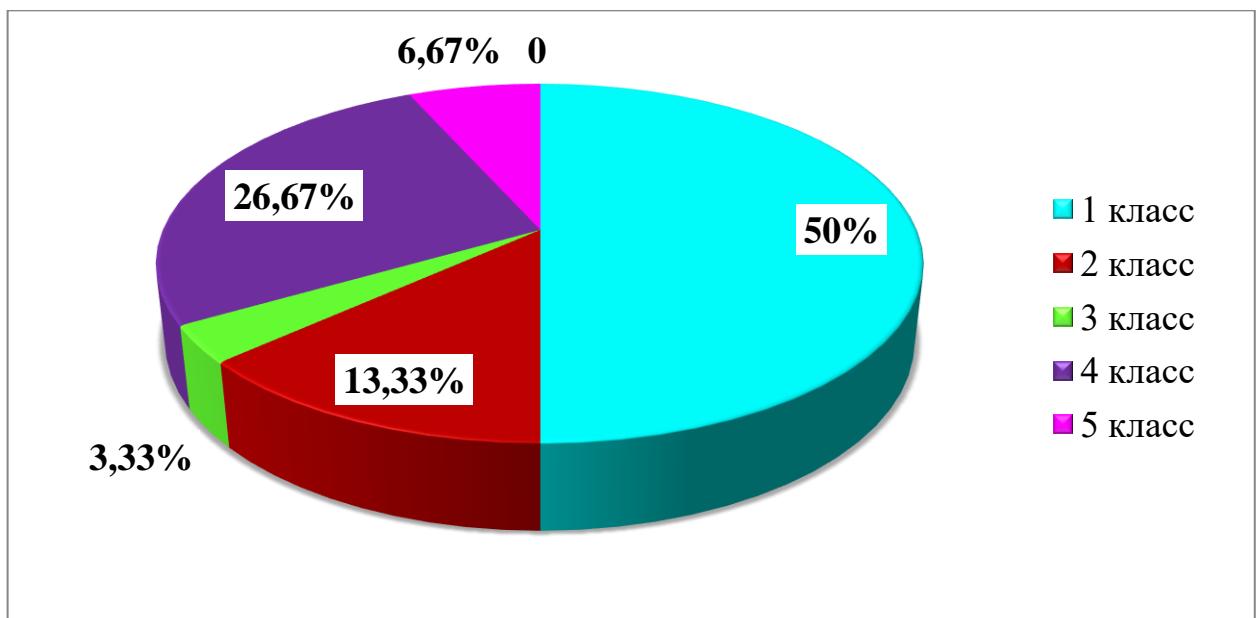


Рисунок 3 – Распределение генетических вариантов гена *CFTR* по классам у детей с муковисцидозом в группах наблюдения

Таким образом, среди выявленных патогенных генетических вариантов у детей с муковисцидозом, включенных в исследование, преобладали варианты, приводящие к выраженным нарушениям функции белка CFTR (I, II, III классы) – 66,6% случаев (n=20). «Мягкий» генотип, характеризующийся носительством хотя бы одного патогенного генетического варианта IV, V, VI или VII класса, определен лишь в трети исследований – 33,4% (n=10).

Среди 30 выявленных патогенных генетических вариантов гена *CFTR* преобладали миссенс-мутации – 40,0% (n=12), высокая частота встречаемости отмечена у делеций и инсерций со сдвигом рамки считывания – 30,0 % (n=9), в два раза реже определялись нарушения сплайсинга – 16,67% (n=5), а реже всего у пациентов выявлялся тип мутации нонсенс – в 13,33% (n=4) случаев (Таблица 14).

Таблица 14 – Распределение генетических вариантов гена *CFTR* по типу у детей с муковисцидозом, вошедших в исследование

Тип мутации	Частота, n/total/%
Миссенс	12/30/40,0
Нонсенс	4/30/13,33
Нарушение сплайсинга	5/30/16,67
Делеции/инсерции со сдвигом рамки считывания	9/30/30,0

Резюме. Таким образом, нутритивный статус пациентов характеризовался формированием пониженного питания и недостаточности питания: в 40,74% случаев (n=33). Отмечено значимое преобладание детей с ростом ниже среднего в основной группе II, чем в группе контроля, а высокорослость чаще фиксировалась в основной группе I в сравнении с основной группой II.

В структуре осложнений муковисцидоза лидировали: назальный полипоз (60,49%), мекониевый илеус (19,75%) и нарушения углеводного обмена (17,28%). Сравнение частоты осложнений между группами показало более высокую частоту встречаемости назального полипоза у детей, которым планировалась терапия CFTR-модуляторами, чем в группе контроля.

Самыми частыми нозологическими состояниями определены инфекции верхних и нижних дыхательных путей (100%). Межгрупповой анализ зафиксировал более высокую частоту аллергических реакций у пациентов основной группы I в сравнении с основной группой II.

При оценке молекулярно-генетической характеристики пациентов выявлена высокая частота патогенных генетических вариантов, приводящих к выраженным нарушениям функции белка CFTR (I, II, III классы) – 66,6% случаев.

3.5 Сравнительная лабораторно-инструментальная характеристика детей с муковисцидозом, получающих и не получающих терапию CFTR-модуляторами на старте исследования

В зависимости от предполагаемого лекарственного препарата выборка была разделена на группу I (35 пациентов, планирующих начать прием ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор) и группу II (23 ребенка, планирующих начать прием ивакафтор+лумакафтор). Параллельно лабораторно-инструментальную диагностику прошли пациенты контрольной группы (23 ребенка, не имевшие показаний для назначения терапии CFTR-модуляторами) – группа III.

3.5.1 Лабораторная характеристика пациентов групп наблюдения на старте исследования

Исследование биохимических показателей крови выполнялось у всех детей групп наблюдения на старте исследования. В ходе биохимического анализа проводилась оценка лабораторных симптомов цитолиза (определение уровня АЛТ, АСТ), общего билирубина, холестаза (ЩФ, ГГТП), функции поджелудочной железы (альфа-амилаза), показателей белкового обмена (общий белок).

При исследовании показателей цитолиза выявлено, что значимо более высокие значения АЛТ фиксировались у детей группы II в сравнении с контрольной ($p=0,049$). Различий в уровне АЛТ между детьми основной группы I и II определено не было. Значение АСТ на старте наблюдения было значимо выше в группе II в сравнении с группой I и группой контроля (соответственно $p=0,008$ и $p=0,003$). Содержание общего билирубина в сыворотке крови на старте наблюдения было сопоставимо между группами наблюдения. При оценке симптомов холестаза значимых отличий между группами исследования выявлено не было.

Уровень общего белка был значимо ниже у детей группы I в сравнении с группой II ($p=0,025$); различий уровня общего белка у детей группы I, II и контрольной на старте исследования определено не было. Значения альфа-амилазы были сопоставимы у детей групп наблюдения (Таблица 15).

Определена значимо более высокая частота цитолиза в виде повышения ферментов АСТ в группе II, чем в контроле ($p=0,041$). Частота повышенного уровня АЛТ, общего билирубина между группами наблюдения не отличалась.

Повышение ГГТП значимо чаще отмечено у детей группы I, II в сравнении с контролем ($p=0,001$). Повышение ЩФ встречалось с одинаковой частотой в группах наблюдения.

Высокие значения альфа-амилазы чаще фиксировались у детей контрольной группы в сравнении с группой I ($p=0,006$). Кроме этого, повышение альфа-амилазы значимо чаще выявлялось у детей группы II, чем в группе I ($p=0,001$). Качественная оценка показателей общего белка не выявила отличий между группами наблюдения (Таблица 15).

В целом, у пациентов с муковисцидозом симптомы цитолиза отмечались лишь в 17,28 % случаев. Признаки холестаза выявлялись чаще: повышенные значения ЩФ в 76,54% случаев, ГГТП – в 45,68% случаев, а альфа-амилазы – в 54,32% случаев.

Оценка потового теста. Сравнительная оценка уровня хлоридов пота у детей групп наблюдения на старте исследования обнаружила значимо более низкие показатели у пациентов группы I, чем во II группе ($p=0,015$). При этом отличий между группами I и II и группой контроля по содержанию хлоридов в потовой жидкости зафиксировано не было (Таблица 16).

Таблица 15 – Биохимические показатели у детей групп наблюдения на старте исследования

Показатель, референсный интервал		Основная группа I (1), n=35	Основная группа II (2), n=23	Контрольная группа (3), n=23	p **
АЛТ, (7–40 МЕ/л)	M(SD)	31,26 (31,64)	40,52 (49,89)	24,78 (32,63)	1:2 =0,191; 1:3 =0,162; 2:3 = 0,049
	Me [Q ₁ -Q ₃]	22,0 [17,0 -30,0]	19,0 [17-47]	15,0 [10,0-28,0]	
	min-max	6,0 – 180,0	11-209	8,0-165,0	
АЛТ (> 40 МЕ/л)	n (%)	5 (14,29)	6 (26,01)	2 (8,70)	
	p *	1:2 = 0,263; 1:3 =0,523; 2:3 =0,120			
ACT, (10–40 МЕ/л)	M(SD)	35,91 (28,02)	48,35 (42,37)	27,30 (22,68)	1:2 = 0,008 ; 1:3 =0,559; 2:3 = 0,003
	Me [Q ₁ -Q ₃]	28,0 [21,0 -36,0]	35,0 [29-57]	23,0 [18,0-29,0]	
	min-max	13,0 – 159,0	18-198	7,0-127,0	
ACT (> 40 МЕ/л)	n (%)	7 (20,0)	6 (26,01)	1 (4,35)	
	p *	1:2 = 0,587; 1:3 =0,091; 2:3 = 0,041			
Общий билирубин, (5,0-21,0 мкмоль/л)	M(SD)	10,11 (6,25)	9,17 (6,59)	9,14 (5,85)	1:2 =0,831; 1:3 =0,727; 2:3 =0,681
	Me [Q ₁ -Q ₃]	8,30 [6,50 -10,4]	7,4 [5,5-9,0]	7,0 [5,8-10,5]	
	min-max	4,10 – 28,8	1,0-28,1	1,90 – 24,5	
Общий билирубин (> 21,0 мкмоль/л)	n (%)	4 (11,43)	2 (8,70)	2 (8,70)	
	p *	1:2 = 0,739; 1:3 =0,739; 2:3 =1,00			
ЩФ, (119–193 МЕ/л)	M(SD)	280,66 (115,69)	322,96 (96,33)	286,43 (112,34)	1:2 =0,212; 1:3 =0,693; 2:3 =0,248
	Me [Q ₁ -Q ₃]	251,50 [197,0-333,60]	291,2 [240,3-376,8]	280,0 [197,70-399,0]	
	min-max	134,70 – 646,0	210,3-547,2	76,20–508,8	
ЩФ (> 193 МЕ/л)	n (%)	27 (77,14)	17 (73,91)	18 (78,26)	
	p *	1:2 = 0,779; 1:3 =0,921; 2:3 =0,730			
ГГТП, (5–15 МЕ/л)	M(SD)	28,37 (41,29)	24,65 (25,15)	23,04 (37,84)	1:2 =0,871; 1:3 =0,101; 2:3 =0,162
	Me [Q ₁ -Q ₃]	16,0 [11,0 -20,0]	17,0 [11,0-27,0]	11,0 [10,0-14,0]	
	min-max	4,0 – 187,0	7,0-126,0	7,0 – 178,0	

Показатель, референсный интервал		Основная группа I (1), n=35	Основная группа II (2), n=23	Контрольная группа (3), n=23	p **
ГГТП (> 15 МЕ/л)	n (%)	20 (57,14)	14 (60,87)	3 (13,04)	
	p *	1:2 = 0,779; 1:3 = 0,001 ; 2:3 = 0,001			
Альфа-амилаза, (до 39 МЕ/л)	M(SD)	64,77 (30,60)	56,35 (23,19)	60,64 (34,07)	1:2 =0,420; 1:3 =0,745; 2:3 =0,626
	Me [Q ₁ -Q ₃]	56,0 [43,0 - 78,0]	52,0 [39,0-65,0]	55,5 [36,0 -80,0]	
	min-max	35,0 – 186,0	28,0-121,0	3,0 – 144,0	
Альфа-амилаза, (> 39 МЕ/л)	n (%)	10 (28,57)	19 (82,61)	15 (65,22)	
	p *	1:2 = 0,001 ; 1:3 = 0,006 ; 2:3 =0,180			
Общий белок, (60-85 г/л)	M(SD)	69,54 (4,22)	73,61 (7,87)	71,70 (5,90)	1:2 = 0,025 ; 1:3 =0,263; 2:3 =0,615
	Me [Q ₁ -Q ₃]	70,0 [66,0 -73,0]	74,0 [67,0-76,0]	72,0 [66,0 -75,0]	
	min-max	60,0 – 78,0	63,0-93,0	62,0 – 84,0	
Общий белок, (<65 г/л)	n (%)	3 (8,57)	4 (17,39)	4 (17,39)	
	p *	1:2 = 0,314; 1:3 =0,314; 2:3 =1,00			

* Критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2).

** Т критерий Уилкоксона.

*** Референсные значения указаны в соответствии с нормативом гематологического анализатора Olympus AU-680 (Beckman Coulter).

Таблица 16 – Уровень хлоридов пота у детей групп наблюдения на старте

Хлориды пота	Основная группа I	Основная группа II	Контрольная группа	p *
	1	2	3	
M(SD)	108,74 (16,33)	120,26 (13,99)	112,74 (16,38)	1:2 =0,015
Ме [Q ₁ -Q ₃]	112,0 [98,0 - 120,0]	121,0 [109,0 -134,0]	108,0 [99,0 -125,0]	1:3 =0,543 2:3 =0,196
min-max	81,0 – 142,0	89,0 – 139,0	89,0 – 142,0	

* Т критерий Уилкоксона.

Оценка панкреатической недостаточности. Исследование внешнесекреторной функции поджелудочной железы базировалось на определении панкреатической эластазы в кале. Медиана (Ме [Q₁-Q₃]) эластазы в группе I составила 15,0 [5,0–155,0] мкг/г (min 15,0–max 500,0); в группе II — 15,0 [15,0–36,0] мкг/г, (min 15,0–max 494,0); в контрольной — 15,0 [15,0–500,0] мкг/г, (min 15,0–max 500,0), что в целом свидетельствовало о тяжелой степени панкреатической недостаточности у детей групп наблюдения (Таблица 17).

Таблица 17 – Уровень панкреатической эластазы в кале у детей групп наблюдения на старте исследования

Показатель (N>200 мкг/г)	Группа I	Группа II	Контрольная группа (III)	p *
M(SD)	111,77 (172,89)	44,13 (99,32)	126,39 (203,33)	
Ме [Q ₁ -Q ₃]	15,0 [15,0 -155,0]	15,0 [15,0-36,0]	15,0 [15,0-500,0]	I:II =0,363 I:III =0,721 II: III =0,239
min-max	15,0 – 500,0	15,0 – 494,0	15,0-500,0	

* Т критерий Уилкоксона.

Тяжелая панкреатическая недостаточность (уровень панкреатической эластазы в кале <100 мкг/г) диагностировалась у 74,29% (n=26) пациентов в группе I, у 95,65% (n=22) пациентов в группе II, у 73,9% (n=17) детей в контрольной группе. Таким образом, подавляющая часть пациентов с муковисцидозом – 80,25% (n=65) демонстрировала выраженное снижение экзокринной функции поджелудочной железы. При этом выявлено, что значительно чаще тяжелая панкреатическая недостаточность была в группе II при

сравнении с группой I и контролем (соответственно $p=0,036$ и $p=0,041$) (Таблица 18).

Таблица 18 – Частота тяжелой панкреатической недостаточности у пациентов групп наблюдения на старте исследования

Показатель	n/ total /%			p*	p**
	Основная группа I	Основная группа II	Контрольная группа		
	1	2	3		
Панкреатическая эластаза в кале (<100 мкг/г)	26/35/ 74,29	22/23/ 95,65	17/23/ 73,9	1:2=0,036 1:3=0,975 2:3=0,041	1:2=0,072 1:3=1,00 2:3=0,096
* Критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2).					
** Точный двусторонний критерий Фишера.					

Оценка микробиологического состава дыхательных путей на старте.

Бактериальную ДНК обнаруживали у всех пациентов основной и контрольной группы: в 35 образцах (100,0%) и 23 образцах (100,0%) соответственно. Количество бактериальной ДНК в образцах основной и контрольной групп достоверно не отличалось на старте наблюдения ($p= 0,679$). Существенных различий в частоте выявления отдельных групп бактерий в образцах орофарингеального мазка между основной группой I и контролем выявлено не было (Таблица 19)

Таблица 19 – Частота выявления отдельных групп патогенных и условно-патогенных бактерий у детей групп наблюдения на старте исследования

Группа МО	Основная группа I, n=26	Контрольная группа, n=20	p *
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (3,85)	0 (0)	1,000
<i>Citrobacter freundii</i>	0 (0)	0 (0)	1,000
<i>Citrobacter koseri</i>	0 (0)	0 (0)	1,000
<i>Burkholderia spp.</i>	0 (0)	0 (0)	1,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (3,85)	1 (5,0)	1,000
<i>Streptococcus spp.</i>	26 (100,0)	20 (100,0)	1,000
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (3,85)	1 (5,0)	1,000

Группа МО	Основная группа I, n=26	Контрольная группа, n=20	p *
<i>Staphylococcus spp.</i>	4 (15,38)	1 (5,0)	0,369
<i>Klebsiella pneumoniae+</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	0 (0)	0 (0)	1,000
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 (0)	0 (0)	1,000
<i>Acinetobacter spp.</i>	0 (0)	0 (0)	1,000
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 (0)	0 (0)	1,000
<i>Serratia marcescens</i>	0 (0)	0 (0)	1,000
<i>Sten.maltophilia</i>	0 (0)	0 (0)	1,000
<i>Haemophilus spp.</i>	23 (88,46)	18 (90,0)	1,000
<i>Haemophilus influenzae</i>	5 (19,23)	5 (25,0)	0,726
<i>Morganella morganii</i>	0 (0)	0 (0)	1,000
<i>Enterobacteriales</i>	13 (50,0)	9 (45,0)	0,774
<i>Enterococcus spp.</i>	0 (0)	0 (0)	1,000
<i>Escherichia coli</i>	0 (0)	0 (0)	1,000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (3,85)	0 (0)	1,000
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0 (0)	0 (0)	1,000
<i>Proteus spp.</i>	0 (0)	0 (0)	1,000
<i>Achromobacter ruhlandii</i>	0 (0)	0 (0)	1,000
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	0 (0)	0 (0)	1,000
Количество бактериальной ДНК, ГЭ/обр. Me [Q ₁ -Q ₃]	$10^{6,096}$ ($10^{6,20}$ [$10^{5,50}$; $10^{6,80}$])	$10^{6,184}$ ($10^{6,20}$ [$10^{5,60}$; $10^{6,80}$])	** 0,679

* Точный двусторонний критерий Фишера.

** Т критерий Уилкоксона.

Определение маркеров пневмофиброза. В рамках настоящего исследования в качестве потенциального биомаркера прогрессирующего фиброза легких нами исследовался сывороточный уровень высокомолекулярных гликопротеинов CA 19-9. Установлено, что уровень карбогидратного антигена CA19-9 у детей групп наблюдения на старте исследования был сопоставим ($p=0,588$) и не превышал референсный норматив, установленный для взрослых пациентов [52, 111] (Таблица 20). Данный факт подтвердил предположение, что при отсутствии терапии CFTR-модуляторами экспрессия углеводного антигена CA19-9 у пациентов с муковисцидозом находится на одном уровне, но может повышаться

по мере прогрессирования заболевания при увеличении фиброзного ремоделирования легочной ткани.

Таблица 20 – Уровень карбогидратного антигена CA19-9 у детей групп наблюдения на старте исследования

CA19-9, ЕД/мл (N<27)	Основная группа	Контрольная группа	p*
M(SD)	1,353 (2,499)	1,271 (1,671)	0,588
Me [Q ₁ -Q ₃]	0,650 [0,290 -1,080]	0,500 [0,285-1,165]	
min-max	0,14 – 11,19	0,14 – 6,15	

* Т критерий Уилкоксона.
** Диапазон определения: 0,14 - 100 Ед/мл.

3.5.2 Оценка функции внешнего дыхания у пациентов групп наблюдения на старте исследования

При оценке ФВД установлено, что на старте наблюдения в группе I в сравнении с контролем были значительно ниже такие показатели, как ОФВ₁ (%), ОФВ₁ (л), ФЖЕЛ (%), ФЖЕЛ (л), СОС₂₅₋₇₅ (%). В группе II достоверно более низкие значения ОФВ₁ (%), ФЖЕЛ (%), ФЖЕЛ (л) определялись при сопоставлении с данными контрольной группы. Данный факт отражает тяжесть исходного состояния легочной функции у детей, получающих терапию CFTR-модуляторами (Таблица 21).

Для оценки тяжести бронхиальной обструкции использовалась степень отклонения ОФВ₁ от должного значения в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества (*англ. European Respiratory Society*):

- легкая — ОФВ₁ 79–70 % от должного;
- умеренная — ОФВ₁ 60–69 %;
- средняя — ОФВ₁ 50–59 %;
- тяжелая — ОФВ₁ 35–49 %;
- крайне тяжелая — ОФВ₁ <35 %;

Общее количество детей, демонстрирующих снижение показателя ОФВ₁ в группах исследования было сопоставимо: в 71,43% (n=25) случаев в группе I, в 73,91% (n=17) – в группе II, в 60,87% (n=14) – в контроле (Таблица 21).

Таблица 21 – Частота снижения показателя ОФВ₁ в группах исследования в зависимости от степени тяжести отклонения, абс. (отн.)

Снижение ОФВ ₁	Группа I, n = 35	Группа II, n = 23	Группа III, n = 23	p *
Общее количество	25 (71,43)	17 (73,91)	14 (60,87)	I:II =1,000 I:III=0,568 II:III=0,369
Легкая степень (ОФВ ₁ 79–70 % от должного)	7 (20,00)	3 (13,04)	8 (34,78)	I:II =0,725 I:III=0,235 II:III=0,100
Умеренная степень (ОФВ ₁ 60–69 % от должного)	9 (25,71)	2 (8,69)	1 (4,35)	I:II =0,039 I:III =0,011 II:III=0,617
Средняя степень (ОФВ ₁ 50–59 % от должного)	3 (8,57)	7 (30,43)	1 (4,35)	I:II =0,040 I:III=0,645 II:III=0,025
Тяжелая степень (ОФВ ₁ 35–49 % от должного)	3 (8,57)	4 (17,39)	3 (13,04)	I:II =0,418 I:III =0,673 II:III=0,707
Крайне тяжелая степень (ОФВ ₁ <35 % от должного)	3 (8,57)	1 (4,35)	1 (4,35)	I:II =0,645 I:III =0,645 II:III =1,000

* Точный двусторонний критерий Фишера.

Выявлено, что пациенты группы I характеризовались значимо более высокой частотой умеренной бронхиальной обструкции (снижение ОФВ₁ до 60–69 % от должного) в сравнении с группой II ($p=0,039$) и контролем ($p=0,011$). Средняя степень (снижение ОФВ₁ до 50–59 % от должного) бронхиальной обструкции чаще фиксировалась в группе II, чем в группе I ($p=0,040$) и контрольной группе ($p=0,025$).

В целом, частота измененных показателей ФВД на старте наблюдения не выявила значимых различий между группами исследования в отношении показателей ОФВ₁ (%), ФЖЕЛ (%), СОС₂₅₋₇₅ (%) (Таблица 22).

Таблица 22 – Показатели ФВД у детей, получающих и не получающих терапию CFTR-модуляторами, на старте

Показатель		Основная группа I, n=35 (1)	Основная группа II, n=17 (2)	Контрольная группа, n=21 (3)	p*
ОФВ₁, %	M(SD)	66,47 (22,24)	62,43 (23,52)	77,45 (22,49)	1:2 =0,795; 1:3 = 0,002 ; 2:3 = 0,027
	Me [Q ₁ -Q ₃]	70,50 [53,90-80,60]	55,70 [46,60-86,20]	77,70 [71,20-90,20]	
	min-max	12,80-99,80	16,90-95,10	23,10-123,70	
ОФВ₁, % (< 80%)	n (%)	25 (71,43)	11 (64,71)	11 (52,38)	1:2=0,523; 1:3= 0,030 ; 2:3=0,061
	p (χ^2)	1:2=0,623; 1:3=0,150; 2:3=0,445			
ОФВ₁, л	M(SD)	1,63 (0,70)	1,29 (0,59)	1,90 (0,90)	1:2=0,981; 1:3= 0,006 ; 2:3= 0,031
	Me [Q ₁ -Q ₃]	1,61 [1,16-2,10]	1,32 [0,94-1,48]	1,72 [1,20-2,44]	
	min-max	0,30-3,38	0,33-2,53	0,67-3,51	
ФЖЕЛ, %	M(SD)	69,50 (19,35)	66,62 (21,58)	79,61 (21,88)	1:2=0,653; 1:3= 0,016 ; 2:3= 0,031
	Me [Q ₁ -Q ₃]	72,80 [59,00-81,10]	62,0 [52,60-89,20]	80,60 [72,60-95,10]	
	min-max	14,30 – 100,0	26,30 – 96,0	31,50 – 122,0	
ФЖЕЛ, % (< 80%)	n (%)	24 (68,57)	11 (64,71)	10 (47,62)	1:2=0,653; 1:3= 0,033 ;
	p (χ^2)	1:2=0,781; 1:3=0,121; 2:3=0,293			
ФЖЕЛ, л	M(SD)	1,79 (0,71)	1,51 (0,66)	2,17 (0,98)	1:2=0,653; 1:3= 0,033 ;
	Me [Q ₁ -Q ₃]	1,70 [1,29-2,32]	1,40 [1,14-1,88]	1,88 [1,49-2,77]	
	min-max	0,45 – 3,64	0,56 – 3,10	0,78 – 4,17	
СОС₂₅₋₇₅, %	M(SD)	90,19 (40,02)	86,09 (38,69)	100,36 (28,59)	1:2=0,653; 1:3= 0,033 ;
	Me [Q ₁ -Q ₃]	89,50 [66,60-122,70]	95,10 [61,50-113,0]	103,50 [79,0-121,40]	
	min-max	8,80 – 165,70	23,40 – 152,30	29,80 – 151,40	
СОС₂₅₋₇₅, % (< 80%)	n (%)	11 (31,43)	7 (41,18)	5 (23,81)	2:3 =0,256
	p (χ^2)	1:2= 0,489; 1:3=0,542; 2:3=0,253			
СОС₂₅₋₇₅, л	M(SD)	2,37 (1,30)	2,07 (1,20)	2,76 (1,39)	1:2 =0,523; 1:3 =0,140; 2:3 =0,256
	Me [Q ₁ -Q ₃]	2,04 [1,54-3,20]	1,45 [1,16-3,24]	2,67 [1,43-3,58]	
	min-max	0,38 – 6,22	0,25 – 3,82	1,0 – 5,50	

* Т критерий Уилкоксона.

Резюме. Установлено, что на старте исследования для пациентов с муковисцидозом был характерен лабораторный синдром холестаза: превалирующая часть пациентов характеризовалась значительным повышением показателей ЩФ (76,54%, n=62), ГГТП (45,68%, n=37). Значительно реже был отмечен синдром цитолиза: у детей с муковисцидозом фиксировались высокие значения ферментов АЛТ лишь в 16,05% случаев (n=13), АСТ в 17,28% случаев (n=14).

Исходное состояние легочной функции у детей с муковисцидозом характеризовалось снижением функции внешнего дыхания по основным показателям более, чем у половины пациентов: ФЖЕЛ (61,64%, n=45), ОФВ₁ (64,38%, n=47). При этом средняя скорость воздушного потока при выдохе в диапазоне от 25 до 75% ФЖЕЛ определялась в пределах референсных значений. Микробиологический состав дыхательных путей пациентов групп исследования был сопоставим по количественным и качественным характеристикам.

Внешнесекреторная функция поджелудочной железы характеризовалась значительным снижением панкреатической эластазы в кале у подавляющей части пациентов 80,25% (n=65). Высокие значения альфа-амилазы определены во всех группах наблюдения более, чем у половины детей (54,32%, n=44).

Глава 4

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ CFTR-МОДУЛЯТОРАМИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

4.1 Оценка клинической эффективности терапии CFTR-модуляторами

Согласно дизайну исследования комплексное лабораторно-инструментальное обследование проводилось с периодичностью 1 раз в 6 месяцев в 3 группах: основной группе I, основной группе II и группе контроля.

Оценка физического развития. Динамическая оценка физического развития на протяжении 1 года наблюдения и проведения терапии CFTR-модуляторами выявила, что количество пациентов, имевших средние показатели роста, существенно не изменилось как в основной группе I и II, так и в контрольной группе (Таблица 23). Тенденция к более частому выявлению низкорослости зафиксирована у детей группы II при сравнении с группой I спустя 12 месяцев ($p=0,054$). Рост ниже среднего значимо чаще определяли уже через 6 месяцев наблюдения в группе II в отличие от группы I и III (соответственно $p=0,005$ и $p=0,032$). Дети с высокорослостью чаще выявлялись через 12 месяцев терапии в основной группе I, чем в группе контроля ($p=0,036$). При сравнении групп I и II определена лишь тенденция к высокорослости в группе I через 6 месяцев приема CFTR-модуляторов ($p=0,058$).

Количество детей со средними значениями ИМТ (SD от -1 до +1) было сопоставимо в группах на всех сроках наблюдения. Число детей с повышенным ИМТ и ожирением во всех группах в динамике наблюдения не различалось.

Таблица 23 – Показатели физического развития у детей групп исследования в динамике наблюдения

Показатели роста	n (%)									p*	
	Группа I (n=35)			Группа II (n=23)			Группа III (n=23)				
	Старт	Через 6 мес	Через 12 мес	Старт	Через 6 мес	Через 12 мес	Старт	Через 6 мес	Через 12 мес		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
Низкорослость SD: < -2	2 (5,71)	2 (5,71)	1 (2,86)	2 (8,69)	2 (8,69)	4 (17,39)	4 (17,39)	3 (13,04)	2 (8,69)	2:5=0,662; 2:8=0,331; 5:8=0,636; 3:6=0,054; 3:9=0,327; 6:9=0,382;	
	1:2=1,00; 1:3=0,556; 2:3=0,556;			4:5=1,00; 4:6=0,382; 5:6=0,382;			7:8=0,682; 7:9=0,382; 8:9=0,636;				
Рост ниже среднего SD: от -1 до -2	4 (11,43)	2 (5,71)	3 (8,57)	7 (30,43)	8 (34,78)	6 (26,09)	0 (0)	2 (8,69)	3 (13,04)	2:5=0,005; 2:8=0,662; 5:8=0,032; 3:6=0,072; 3:9=0,585; 6:9=0,265;	
	1:2=0,394; 1:3=0,691; 2:3=0,643;			4:5=0,754; 4:6=0,744; 5:6=0,522;			7:8=0,149; 7:9=0,074; 8:9=0,636;				
Средний рост SD: от -1 до +1	17 (48,57)	22 (62,86)	21 (60,0)	12 (52,17)	11 (47,83)	11 (47,83)	15 (65,22)	14 (60,87)	15 (65,22)	2:5=0,259; 2:8=0,879; 5:8=0,375; 3:6=0,362; 3:9=0,689; 6:9=0,235;	
	1:2=0,229; 1:3=0,338; 2:3=0,807;			4:5=0,769; 4:6=0,769; 5:6=1,00;			7:8=0,761; 7:9=1,00; 8:9=0,761;				
Рост выше среднего SD: от +1 до +2	6 (17,14)	4 (11,43)	4 (11,43)	2 (8,69)	2 (8,69)	1 (4,35)	3 (13,04)	3 (13,04)	3 (13,04)	2:5=0,739; 2:8=0,854; 5:8=0,636; 3:6=0,348; 3:9=0,854; 6:9=0,296;	
	1:2=0,495; 1:3=0,495; 2:3=1,00;			4:5=1,00; 4:6=0,551; 5:6=0,551;			7:8=1,00; 7:9=1,00; 8:9=1,00;				
Высокорослость SD: < +2	6 (17,14)	5 (14,29)	6 (17,14)	0 (0)	0 (0)	1 (4,35)	1 (4,35)	1 (4,35)	0 (0)	2:5=0,058; 2:8=0,225; 5:8=0,312; 3:6=0,144; 3:9=0,036; 6:9=0,312;	
	1:2=0,743; 1:3=1,00; 2:3=0,743;			4:5=1,00; 4:6=0,312; 5:6=0,312;			7:8=1,00; 7:9=0,312; 8:9=0,312;				

Показатели роста	n (%)									p*	
	Группа I (n=35)			Группа II (n=23)			Группа III (n=23)				
	Старт	Через 6 мес	Через 12 мес	Старт	Через 6 мес	Через 12 мес	Старт	Через 6 мес	Через 12 мес		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
Недостаточность питания SD: < -2	7 (20,0)	6 (17,14)	5 (14,29)	4 (17,39)	4 (17,39)	3 (13,04)	3 (13,04)	5 (21,74)	5 (21,74)	2:5=0,981; 2:8=0,663; 5:8=0,711; 3:6=0,894; 3:9=0,463; 6:9=0,437;	
	1:2=0,759; 1:3=0,526; 2:3=0,743;			4:5=1,00; 4:6=0,682; 5:6=0,682;			7:8=0,437; 7:9=0,437; 8:9=1,00;				
Пониженное питание SD: от -1 до -2	7 (20,0)	6 (17,14)	4 (11,43)	7 (30,43)	7 (30,43)	8 (34,78)	5 (21,74)	5 (21,74)	6 (26,09)	2:5=0,236; 2:8=0,663; 5:8=0,502; 3:6=0,032; 3:9=0,149; 6:9=0,522;	
	1:2=0,759; 1:3=0,325; 2:3=0,495;			4:5=1,00; 4:6=0,754; 5:6=0,754;			7:8=1,00; 7:9=0,730; 8:9=0,730;				
Средняя SD: от -1 до +1	15 (42,86)	16 (45,71)	19 (54,29)	10 (43,47)	9 (39,13)	9 (39,13)	11 (47,83)	9 (39,13)	9 (39,13)	2:5=0,621; 2:8=0,621; 5:8=1,00; 3:6=0,259; 3:9=0,259; 6:9=1,00;	
	1:2=0,810; 1:3=0,339; 2:3=0,474;			4:5=0,765; 4:6=0,765; 5:6=1,00;			7:8=0,552; 7:9=0,552; 8:9=1,00;				
Повышенное питание SD: от +1 до +2	3 (8,57)	4 (11,43)	4 (11,43)	1 (4,35)	3 (13,04)	3 (13,04)	2 (8,70)	2 (8,70)	1 (4,35)	2:5=0,854; 2:8=0,739; 5:8=0,636; 3:6=0,854; 3:9=0,348; 6:9=0,296;	
	1:2=0,691; 1:3=0,691; 2:3=1,00;			4:5=0,296; 4:6=0,296; 5:6=1,00;			7:8=1,00; 7:9=0,551; 8:9=0,551;				
Ожирение SD: < +2	3 (8,57)	3 (8,57)	3 (8,57)	1 (4,35)	0 (0)	0 (0)	2 (8,70)	2 (8,70)	2 (8,70)	2:5=0,150; 2:8=0,987; 5:8=0,149; 3:6=0,150; 3:9=0,987; 6:9=0,149;	
	1:2=1,00; 1:3=1,00; 2:3=1,00;			4:5=0,312; 4:6=0,312; 5:6=1,00;			7:8=1,00; 7:9=1,00; 8:9=1,00;				

* Критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2).

Дети с пониженным питанием через 12 месяцев наблюдения встречались значимо реже в группе I, чем в группе II ($p=0,032$). Количество детей с пониженным питанием (SD от -1 до -2) и недостаточностью питания ($SD < -2$) являлось стабильным в контрольной группе (соответственно $p=0,730$ и $p=437$). В целом показатели физического развития оставались стабильными во всех группах при качественной оценке внутри групп (Таблица 23).

Через 12 месяцев терапии отмечена значимая положительная динамика средних значений ИМТ ($M (SD)$) только у пациентов группы I – с $16,51 (3,00)$ кг/м 2 до $17,95 (2,78)$ кг/м 2 ($p=0,000$). В группе II и III нутритивный статус пациентов оставался неизменным в течение всего наблюдения. Через 12 месяцев между группами наблюдения продолжали отсутствовать различия по ИМТ (Таблица 24).

Таблица 24 – Динамика ИМТ у пациентов групп исследования в течение 12 месяцев

Группы	ИМТ, $M (SD)$, кг/м 2		p^*
	Старт	Через 12 месяцев	
Группа I	16,51 (3,00)	17,95 (2,78)	0,000
Группа II	16,07 (2,85)	16,51 (2,70)	0,243
Группа III	17,06 (3,39)	17,06 (3,82)	0,670
p	I:II $p 0,831$; I:III $p 0,176$ II:III $p 0,144$	I:II $p 0,136$; I:III $p 0,153$ II:III $p 0,784$	

* Т критерий Уилкоксона.

Оценка частоты бронхолегочных обострений. При сравнении числа обострений бронхолегочного процесса, потребовавших госпитализации и проведения парентеральной антибактериальной терапии, выявлено, что в течение 12 месяцев, предшествующих назначению CFTR-модуляторов 80% пациентов группы I (28/35) нуждались в госпитализации, а на фоне проведения таргетной терапии потребность сохранялась лишь у 22,9% (8/35), $p=0,000$. До назначения CFTR-модуляторов 69,57% (16/23) пациентов группы II требовалось проведение парентеральной антибактериальной терапии в условиях стационара, а на фоне терапии потребность в госпитализации сохранилась лишь у 4,3% (1/23), $p = 0,000$.

За 12 месяцев наблюдения в контрольной группе в 47,83% (11/23) случаев наблюдалось обострение бронхолегочного процесса, потребовавшего лечения в условиях стационара. Таким образом, применение ивакафтор+лумакафтор снижало относительный риск обострений бронхолегочного процесса, требовавших госпитализации, в 11 раз (ОР [95% ДИ]= 11,0 [1,543–78,395]); а применение элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор обнаруживало снижение относительного риска бронхолегочных обострений в 2 раза (ОР [95% ДИ] = 2,09 [0,995–4,40]). Показатель «терапевтической пользы» приема CFTR-модуляторов составил 24,9 % (RD = 24,9% (0,269–46,943)) и 43,5 % (RD = 43,5% (18,891–63,034)) соответственно (Таблица 25).

Таблица 25 – Связь между частотой госпитализаций и применением CFTR-модуляторов

Показатель	N (%)			p *	RD, % 95% ДИ	ОР, % 95% ДИ
	Группа I, n=35	Группа II, n=23	Группа III, n=23			
Число бронхолегочных обострений, потребовавших госпитализации	8 (22,9)	1 (4,3)	11 (47,8)	I:III p= 0,084; II:III p= 0,001	I:III 24,9% [0,269– 46,943]; II:III 43,5% [18,565– 63,038]	I:III 2,092 [0,995– 4,40]; II:III 11,0 [1,543– 78,395]

* Точный двусторонний критерий Фишера.

За время использования таргетной терапии в течение 12 месяцев частота потребности в парентеральной антибактериальной терапии (АБТ) на фоне бронхолегочных обострений значительно снижалась с 54,29% до 22,86% ($p=0,013$) в основной группе I и с 39,13% до 4,35% ($p=0,009$) в основной группе II в сравнении с равным временным промежутком до начала исследования. В контрольной группе, наоборот, зафиксирована тенденция к увеличению частоты использования парентеральной АБТ с 21,74% до 47,83% ($p=0,057$). Таким образом, определена более высокая частота проведения курсов парентеральной АБТ в группе I в течение 12 месяцев до начала таргетной терапии, в сравнении с контрольной

группой – 54,29% и 21,74%, $p = 0,006$. И, напротив, после старта таргетной терапии (начала наблюдения в контрольной группе) в течение 12 месяцев отмечена более высокая частота парентеральной АБТ в контрольной группе в сравнении с группой II ($p=0,001$) (Таблица 26).

Таблица 26 – Частота использования парентеральной АБТ у пациентов с муковисцидозом в динамике наблюдения и лечения

Группы	Частота парентеральной АБТ, No/total (%)		p^*
	За 12 мес. до начала наблюдения	В течение 12 мес. после начала наблюдения	
Группа I, n=35	19/35 (54,29)	8/35 (22,86)	0,013
Группа II, n=23	9/23 (39,13)	1/23 (4,35)	0,009
Группа III, n=23	4/23 (21,74)	11/23 (47,83)	0,057
p^*	I:II=0,294; I:III=0,006 II:III=0,118	I:II=0,073; I:III=0,085 II:III=0,001	
* Точный двусторонний критерий Фишера.			

Аналогичные результаты зафиксированы и при сравнении количества дней проведения антибактериальной терапии. В основной группе I и II количество дней АБТ значительно уменьшилось на фоне терапии CFTR-модуляторов в течение 12 месяцев ($p=0,001$), а в группе контроля, напротив, возросло ($p=0,009$) (Таблица 27).

Таблица 27 – Продолжительность АБТ в группах наблюдения

Группы	Продолжительность АБТ, дни Ме [Q ₁ -Q ₃], min-max		p^*
	За 12 мес до начала лечения и наблюдения	12 мес после начала лечения и наблюдения	
Группа I	28,0 [0-30,0], 0-56,0	0 [0-14,0], 0-28,0	=0,001
Группа II	14,0 [0-28,0], 0-56,0	0 [0-0], 0-14,0	=0,001
Группа III	0 [0-14,0], 0-28,0	12,50 [0-26,0], 0-56,0	=0,009
p^*	I:II=0,108; I:III=0,003; II:III=0,006	I:II=0,018; I:III=0,088; II:III=0,006	
* Т критерий Уилкоксона.			

За 12 месяцев до начала лечения продолжительность курсов АБТ была значимо более высокой в основной группе I и II, чем в контрольной (соответственно $p=0,003$ и $p=0,006$). После начала лечения и наблюдения в

течение последующих 12 месяцев отмечено значимое преобладание продолжительности АБТ в группе контроля в сравнении с группой II ($p=0,006$) (Таблица 27).

4.2 Сравнительная оценка лабораторных показателей

Проводилась оценка лабораторных симптомов цитолиза (определение уровня АЛТ, АСТ), холестаза (ЩФ, ГГТП, общего билирубина), функции поджелудочной железы (альфа-амилаза), показателей белкового обмена (общий белок).

На старте наблюдения у пациентов всех групп фиксировались нормальные значения АЛТ; при этом значимо более высокие цифры АЛТ определены у детей группы II в сравнении с контрольной ($p=0,049$). Через 6 и 12 месяцев мониторинга выявлено, что значимое повышение уровня АЛТ фиксировалось только у детей контрольной группы (соответственно $p=0,008$ и $p=0,036$), но при этом значения не превышали референсный норматив. Доли пациентов с повышенными значениями АЛТ в динамике наблюдения внутри групп и между группами не различались.

Фермент АСТ на старте наблюдения был значимо выше в группе II в сравнении с группой I и группой контроля (соответственно $p=0,008$ и $p=0,003$). Данное различие сохранялось и спустя 12 месяцев терапии: уровень АСТ был значимо выше в группе II в сравнении с группой I и группой контроля (соответственно $p=0,035$ и $p=0,004$). При этом отмечено, что в условиях отсутствия терапии CFTR-модуляторами у детей группы III уровень АСТ значимо возрос через 12 месяцев ($p=0,011$), но оставался в пределах референсных значений. Доля пациентов с повышенными значениями АСТ была также выше в группе II в сравнении с группой I и группой контроля через 6 месяцев наблюдения (соответственно $p=0,029$ и $p=0,002$), а через 12 месяцев различия зафиксированы только между группой II и III ($p=0,032$) (Таблица 28).

Медиана уровня общего билирубина во всех трех группах не превышала нормативных значений на старте исследования, но через 12 месяцев уровень общего билирубина был значимо выше в группе I, чем в группе II и контрольной

(соответственно $p=0,000$, $p=0,006$) (Таблица 29). Анализ динамики внутри каждой группы показал, что через 12 месяцев мониторинга выявлено значимое повышение общего билирубина в основной группе I ($p=0,000$); в группе II напротив — общий билирубин стал более низким ($p=0,030$), чем на старте; в контрольной группе выявлена лишь тенденция к повышению общего билирубина ($p=0,073$). При этом количество детей с гипербилирубинемией возросло: с 4 (11,43%) до 11 (31,43%), ($p=0,042$) в группе I. В группе II и III количество детей с гипербилирубинемией значимо не менялось ($p=0,382$). Анализ динамики между группами выявил, что количество детей с гипербилирубинемией встречалось чаще в группе I в сравнении с группой II ($p=0,003$), а также в контрольной группе в сравнении с группой II ($p=0,037$) через 12 месяцев.

Высокие значения ЩФ фиксировались на старте исследования во всех группах. При оценке динамики внутри групп отмечено, что в группе I определено значимое снижение ЩФ через 12 месяцев лечения ($p=0,041$), при этом нормализация показателя достигнута не была; в группе II отмечено достоверное снижение ($p=0,000$) и нормализация уровня ЩФ. В контрольной группе значения ЩФ не менялись и оставались выше нормы (Таблица 29). В то же время в обеих группах лечения количество пациентов с высокой ЩФ значимо снизилось: в группе I - с 207 (77,14%) до 18 (51,43%), $p=0,025$ и в группе II - с 17 (73,91%) до 3 (13,04%), $p=0,001$.

В контрольной группе количество детей с гиперфосфатаземией не менялось ($p=0,502$). Кроме этого определено, что в конечной точке исследования цифры ЩФ у детей группы II (188,13 (60,79) МЕ/л) были ниже в сравнении с группой I ($p=0,024$) и контрольной группой ($p=0,064$).

Таблица 28 – Биохимические показатели у детей групп исследования в динамике наблюдения

Показатель, референсный интервал	Группа I (n=35)			Группа II (n=23)			Группа III (n=23)			p**	
	Старт	6 мес	12 мес	Старт	6 мес	12 мес	Старт	6 мес	12 мес		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
АЛТ, (7–40 ME/л)	M (SD)	31,26 (31,64)	29,31 (24,99)	27,20 (23,99)	40,52 (49,89)	26,65 (21,19)	26,35 (12,72)	24,78 (32,63)	29,70 (35,37)	28,52 (35,98)	1:4=0,191 1:7=0,162
	Me [Q1-Q3]	22,0 [17,0 - 30,0]	21,0 [15,0 - 33,0]	19,0 [15,0 - 27,0]	19,0 [17-47]	17,0 [15,0 - 31,0]	23,0 [16,0 - 35,0]	15,0 [10,0-28,0]	21,0 [14,0 - 27,0]	20,0 [13,0 - 26,0]	4:7=0,049 2:5=0,543 2:8=0,681
	min-max	6,0 – 180,0	9,0 – 139,0	9,0 – 121,0	11-209	11,0 – 102,0	8,0 – 55,0	8,0-165,0	6,0 – 174,0	6,0 – 180,0	5:8=0,773 3:6=0,584 3:9=0,745 6:9=0,212
		1:2=0,317; 1:3=0,088; 2:3=0,115;			4:5=0,104; 4:6=0,693; 5:6=0,951;			7:8=0,008; 7:9=0,036; 8:9=0,049;			
АЛТ (> 40 ME/л)	n (%)	5 (14,29)	7(20,0)	6(17,14)	6(26,01)	4(17,39)	3(13,04)	2(8,70)	3(13,04)	1 (4,35)	1:4=0,263; 1:7=0,523 4:7=0,120; 2:5=0,805;
	p*	1:2=0,526; 1:3=0,743; 2:3=0,759;			4:5=0,475; 4:6=0,265; 5:6=0,682;			7:8=0,636; 7:9=0,551; 8:9=0,296;			2:8=0,493; 5:8=0,682; 3:6=0,674; 3:9=0,144; 6:9=0,296
ACT, (10–40 ME/л)	M (SD)	35,91 (28,02)	36,25 (29,78)	33,66 (27,71)	48,35 (42,37)	41,30 (15,46)	37,83 (14,46)	27,30 (22,68)	32,70 (29,62)	30,48 (28,98)	1:4=0,008; 1:7=0,559
	Me [Q1-Q3]	28,0 [21,0 - 36,0]	28,0 [24,0 - 33,0]	26,0 [22,0 - 32,0]	35,0 [29-57]	38,0 [28,0 - 55,0]	37,0 [27,0 - 48,0]	23,0 [18,0-29,0]	26,0 [21,0 - 35,0]	24,0 [20,0 - 32,0]	4:7=0,003 2:5=0,089 2:8=0,314
	min-max	13,0 – 159,0	18,0 – 186,0	15,0 – 167,0	18-198	20,0 – 70,0	15,0 – 78,0	7,0-127,0	16,0 – 164,0	10,0 – 159,0	5:8=0,007 3:6=0,035 3:9=0,412
		1:2=0,871; 1:3=0,092; 2:3=0,061;			4:5=0,704; 4:6=0,369; 5:6=0,176;			7:8=0,005; 7:9=0,011; 8:9=0,028;			
ACT (> 40 ME/л)	n (%)	7(20,0)	6(17,14)	5(14,29)	6(26,01)	10(43,48)	8(34,78)	1(4,35)	1(4,35)	2(8,69)	1:4=0,587; 1:7=0,091 4:7=0,041; 2:5=0,029;
	p*	1:2=0,759; 1:3=0,526; 2:3=0,743;			4:5=0,216; 4:6=0,522; 5:6=0,546;			7:8=1,00; 7:9=0,551; 8:9=0,551			2:8=0,144; 5:8=0,002; 3:6=0,068; 3:9=0,523; 6:9=0,032

* Критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2).

** Т критерий Уилкоксона.

Анализ динамики между группами показал, что прием CFTR-модулятора в течение 12 месяцев в группе II способствовал значимому снижению доли пациентов с гиперфосфатазией в сравнении с группой I ($p=0,003$) и группой контроля ($p=0,001$) (Таблица 29).

Повышенный уровень ГГТП на старте определяли у детей всех групп исследования, при этом доля детей с высокими цифрами ГГТП значимо чаще отмечалась у детей группы I, II в сравнении с контролем ($p=0,001$). При анализе динамики ГГТП внутри каждой группы обнаружено значимое снижение и нормализация показателя в основной группе: с 28,37 (41,29) до 16,00 (10,91) МЕ/л ($p=0,031$) в группе I, с 24,65 (25,15) до 19,70 (32,89) МЕ/л ($p=0,002$) в группе II. В группе контроля за время исследования показатель ГГТП оставался стабильным ($p=0,546$). При сравнении значений через 12 месяцев между группами определено, что более низкие средние значения ГГТП фиксировались в группе I, чем в группе II ($p=0,049$) (Таблица 30). Число пациентов с повышенным уровнем ГГТП значимо снизилось на фоне терапии CFTR-модуляторами: с 20 (57,14%) до 9 (25,71%), ($p=0,008$) в группе I и с 14 (60,87%) до 4 (17,39%), ($p=0,003$) в группе II. В контрольной группе, наоборот, доля пациентов с повышенными значениями ГГТП незначительно увеличилась с 3 (13,04) до 7 (30,43) МЕ/л ($p=0,153$).

Значения альфа-амилазы превышали норму у детей всех групп наблюдения на старте, причем доля детей с гиперамилазией была выше в группе I в сравнении с группой II ($p=0,001$) и контролем ($p=0,006$). Выявлено, что прием CFTR-модуляторов способствовал снижению уровня альфа-амилазы через 12 месяцев в группе I и II ($p=0,000$). Сравнение уровня альфа-амилазы в динамике между группами определило, что самые низкие значения были у детей в группе II, что было значимо ниже, чем в группе I ($p=0,024$) и группе III ($p=0,007$). Причем в группе II значения альфа-амилазы приблизились к норме, а в группах I и III остались повышенными. Кроме этого, в конечной точке исследования в контрольной группе зафиксировано значимо больше детей с гиперамилазией в сравнении с группой II ($p=0,005$).

Таблица 29 – Биохимические показатели у детей групп исследования в динамике наблюдения

Показатель, референсный интервал	Группа I (n=35)			Группа II (n=23)			Группа III (n=23)			p**		
	Старт	6 мес	12 мес	Старт	6 мес	12 мес	Старт	6 мес	12 мес			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9			
Общий билирубин (5,0-21,0 мкмоль/л)	M (SD)	10,11 (6,25)	18,37 (12,80)	18,14 (11,63)	9,17 (6,59)	6,56 (2,89)	6,46 (2,78)	9,14 (5,85)	12,38 (8,99)	12,13 (8,81)	1:4=0,831 1:7=0,727 4:7=0,681 2:5=0,000 2:8=0,033 5:8=0,018 3:6=0,000 3:9=0,006 6:9=0,016	
	Me [Q1-Q3]	8,30 [6,50 - 10,4]	13,90 [9,70 - 23,30]	13,40 [9,60 - 23,50]	7,4 [5,5- 9,0]	5,80 [4,80 - 7,50]	5,50 [4,80 - 8,10]	7,0 [5,8- 10,5]	5,80 [4,80 - 7,50]	7,8 [5,8- 22,0]		
	min-max	4,10 – 28,8	6,80 – 64,60	6,20 – 55,00	1,0-28,1	4,10 – 18,0	3,10 – 16,0	1,90 – 24,5	4,10 – 18,0	3,80 – 33,60		
		1:2=0,000; 1:3=0,000; 2:3=0,889;			4:5=0,023; 4:6=0,030; 5:6=0,697			7:8=0,057; 7:9=0,073; 8:9=0,227				
Общий билирубин > 21,0 мкмоль/л	n (%)	4(11,43)	10 (28,57)	11 (31,43)	2(8,70)	0(0)	0(0)	2(8,70)	4(17,39)	4(17,39)	1:4=0,739; 1:7=0,739 4:7=1,00; 2:5=0,005; 2:8=0,331; 5:8=0,037; 3:6=0,003; 3:9=0,233; 6:9=0,037	
	p*	1:2=0,073; 1:3=0,042; 2:3=0,795;			4:5=0,149; 4:6=0,149; 5:6=1,00;			7:8=0,382; 7:9=0,382; 8:9=1,00;				
ЩФ, (119–193 МЕ/л)	M (SD)	Старт	12 мес		Старт	12 мес		Старт	12 мес		1:3=0,212 1:5=0,693 3:5=0,248 2:4=0,024; 2:6=0,831; 4:6=0,064;	
		1	2		3	4		5	6			
		280,66 (115,69)	236,79 (84,36)		322,96 (96,33)	188,13 (60,79)		286,43 (112,34)	263,47 (139,56)			
	Me [Q1-Q3]	251,50 [197,0- 333,60]	210,80 [171,0 - 312,80]		291,2 [240,3- 376,8]	177,50 [157,60 - 191,10]		280,0 [197,70- 399,0]	243,70 [167,20 - 309,0]			
	min-max	134,70 – 646,0	120,50 – 412,90		210,3-547,2	128,20 – 430,40		76,20-508,8	86,40 – 646,0			
		1:2=0,041			3:4=0,000			5:6=0,176				
ЩФ (> 193 МЕ/л)	n (%)	27(77,14)	18(51,43)		17(73,91)	3(13,04)		18(78,26)	16(69,57)		1:3=0,779; 1:5=0,921 3:5=0,730; 2:4=0,003; 2:6=0,171; 4:6=0,001	
	p*	1:2=0,025			3:4=0,001			5:6=0,502				

* Критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). ** Т критерий Уилкоксона.

Таблица 30 – Биохимические показатели у детей групп исследования в динамике наблюдения

Показатель, референсный интервал	Группа I (n=35)		Группа II (n=23)		Группа III (n=23)		p**
	Старт (1)	12 мес (2)	Старт (3)	12 мес (4)	Старт (5)	12 мес (6)	
ГГТП, (5–15 МЕ/л)	M (SD)	28,37 (41,29)	16,00 (10,91)	24,65 (25,15)	19,70 (32,89)	23,04 (37,84)	23,46 (35,40)
	Me [Q1-Q3]	16,0 [11,0 -20,0]	13,0 [11,0 -17,0]	17,0 [11,0-27,0]	11,0 [8,0 -15,0]	11,0 [10,0-14,0]	13,0 [9,0 -17,0]
	min-max	4,0 – 187,0	6,0 – 65,0	7,0-126,0	5,0 – 163,0	7,0 – 178,0	4,0 – 168,0
		1:2=0,031		3:4=0,002		5:6=0,546	
ГГТП (> 15 МЕ/л)	n (%)	20(57,14)	9(25,71)	14(60,87)	4(17,39)	3(13,04)	7(30,43)
	p*	1:2=0,008		3:4=0,003		5:6=0,153	
Альфа-амилаза, (до 39 МЕ/л)	M (SD)	64,77 (30,60)	54,63 (22,44)	56,35 (23,19)	40,35 (17,55)	60,64 (34,07)	63,05 (29,90)
	Me [Q1-Q3]	56,0 [43,0 - 78,0]	48,0 [38,0 -71,0]	52,0 [39,0-65,0]	37,0 [26,0 -57,0]	55,5 [36,0 - 80,0]	65,50 [36,0 -84,0]
	min-max	35,0 – 186,0	27,0 – 130,0	28,0-121,0	14,0 – 75,0	3,0 – 144,0	6,0 – 121,0
		1:2=0,000		3:4=0,000		5:6=0,330	
Альфа-амилаза, (> 39 МЕ/л)	n (%)	10(28,57)	8(22,86)	3(13,04)	1(4,35)	6(65,22)	9(39,13)
	p*	1:2=0,585		3:4=0,296		5:6=0,346	
Общий белок, (60–85 г/л)	M (SD)	69,54 (4,22)	68,06 (4,05)	73,61 (7,87)	68,61 (6,91)	71,70 (5,90)	69,33 (4,72)
	Me [Q1-Q3]	70,0 [66,0 -73,0]	68,0 [66,0 -71,0]	74,0 [67,0-76,0]	68,0 [63,0 -74,0]	72,0 [66,0 - 75,0]	69,0 [66,0 -72,0]
	min-max	60,0 – 78,0	58,0 – 76,0	63,0-93,0	58,0 – 83,0	62,0 – 84,0	58,50 – 83,0
		1:2=0,068		3:4=0,000		5:6=0,011	
Общий белок, (<65 г/л)	n (%)	3(8,57)	4(11,43)	4(17,39)	7(30,43)	4(17,39)	2(8,69)
	p*	1:2=0,691		3:4=0,300		5:6=0,382	

* Критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2).

** Т критерий Уилкоксона.

Уровень общего белка на старте исследования был в пределах референсных значений во всех группах, однако в течение 12-месячного наблюдения значимо снижался, но оставаясь в рамках нормы, у детей группы II и группы III ($p=0,000$ и $p=0,011$ соответственно); при этом различия в отношении уровня общего белка между группами исследования отсутствовали (Таблица 30).

Таким образом, ассоциативные связи, характеризующие эффективность проведения терапии CFTR-модуляторами в нормализации показателей функции печени и поджелудочной железы, были выявлены только в отношении ЩФ и альфа-амилазы.

Таблица 31 – Связь между применением CFTR-модулятора ивакафтор+лумакафтор и лабораторными показателями, характеризующими функцию печени и поджелудочной железы

Показатель	Срок наблюдения	n (%)		p^*	RD, % 95% ДИ	ОР, % 95% ДИ
		Группа II, n=23	Группа контроля, n=23			
ACT (>40 МЕ/л)	6 мес.	10 (43,48)	1 (4,35)	0,002	39,13 [14,72–59,16]	10,0 [1,39–71,90]
	12 мес.	8 (34,78)	2 (8,69)	0,032	26,09 [1,95–47,36]	4,0 [0,95–16,84]
Общий билирубин (>21,0 мкмоль/л)	6 мес.	0 (0)	4 (17,39)	0,037	17,39 [-0,30–37,13]	—
	12 мес.	0 (0)	4 (17,39)	0,037	17,39 [-0,30–37,13]	—
ЩФ (>193 МЕ/л)	12 мес.	3 (13,04)	16 (69,57)	0,001	56,53 [28,57–73,62]	5,333 [1,79–15,85]
Альфа-амилаза, (> 39 МЕ/л)	12 мес.	1 (4,35)	9 (39,13)	0,005	34,78 [11,00–55,18]	9,00 [1,23–65,41]

* Точный двусторонний критерий Фишера.

Установлено, что на фоне приема ивакафтор+лумакафтор относительный риск гиперфосфатаземии снижался в 5 раз ($OP = 5,333$ (1,794–15,852)), а гиперамилаземии в 9 раз ($OP=9,0$ (1,238–65,415)), или другими словами показатель «терапевтической пользы» приема CFTR-модулятора составил 56,6 % для уровня ЩФ ($RD=56,6\%$ (28,65–73,68)) и 34,8 % для альфа-амилазы ($RD=34,8\%$ (11,01–55,18)) соответственно. В то же время обнаружено, что на фоне приема «двойной терапии» увеличивается риск повышения АСТ в 4 раза ($OP=4,0$ (0,950–16,844)) (Таблица 31).

Суммируя данные сравнительного анализа эффективности «двойной» и «тройной» терапии, установлено, что наибольший показатель «терапевтической пользы» ($RD, \%$) был выявлен при применении ивакафтор/лумакафтор для таких показателей как общий билирубин для 6 и 12 месяцев лечения, ЩФ только для 12 месяцев терапии в сравнении с использованием ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор (Таблица 31, 32).

Таким образом, доказана более высокая результативность применения «двойной» терапии в сравнении с «тройной» в отношении улучшения функционирования органов пищеварения.

Таблица 32 – Сравнительная оценка влияния CFTR-модуляторов на биохимические показатели

Показатель	Срок терапии	«Тройная» терапия, n=35	«Двойная» терапия, n=23	p *	RD, % 95% ДИ
		N (%)			
АСТ (> 40 МЕ/л)	6 мес.	6 (17,14)	10 (43,48)	0,029	26,34 [2,679–48,024]
Общий билирубин > 21,0 мкмоль/л	6 мес.	10 (28,57)	0 (0)	0,005	28,57 [9,735–45,054]
	12 мес.	11 (31,43)	0 (0)	0,003	31,43 [12,177–47,981]
ЩФ > 193 МЕ/л	12 мес.	18 (51,43)	3 (13,04)	0,003	38,39 [13,577–56,137]

* Точный двусторонний критерий Фишера.

Оценка потового теста. Исследование потовой жидкости проводили только у детей, получавших терапию CFTR-модуляторами. Сравнительный анализ показал достоверное снижение хлоридов пота уже через 6 месяцев в обеих

группах ($p=0,000$). В группе I хлориды пота значимо снизились до 62,69 (20,01) ммоль/л ($p=0,000$) через 12 месяцев терапии. В группе II среднее содержание уровня хлоридов пота через 12 месяцев достигло 98,87 (9,46) ммоль/л, что было значимо ниже, чем в начале наблюдения ($p=0,000$). Необходимо подчеркнуть, что в основной группе I выявлены достоверно более низкие показатели хлоридов пота как на старте исследования ($p=0,015$), так и через 12 месяцев наблюдения ($p=0,000$) в сравнении с основной группой II (Таблица 33).

Таблица 33 – Уровень хлоридов пота у детей в динамике наблюдения

Хлориды пота, ммоль/л		Основная группа I	Основная группа II	p^*
Старт (1)	M(SD)	108,74 (16,33)	120,26 (13,99)	I:II= 0,015
	Me [Q ₁ -Q ₃]	112,0 [98,0 - 120,0]	121,0 [109,0 - 134,0]	
	min-max	81,0 – 142,0	89,0 – 139,0	
6 мес. (2)	M(SD)	69,43 (21,67)	106,87 (12,87)	I:II= 0,000
	Me [Q ₁ -Q ₃]	68,0 [52,0 - 82,0]	108,0 [98,0 - 118,0]	
	min-max	30,0 – 122,0	82,0 – 127,0	
12 мес. (3)	M(SD)	62,69 (20,01)	98,87 (9,46)	I:II= 0,000
	Me [Q ₁ -Q ₃]	60,0 [48,0 - 75,0]	98,0 [91,0 - 105,0]	
	min-max	31,0 – 119,0	84,0 – 122,0	
		1:2=0,000; 1:3=0,000; 2:3=0,006;	1:2=0,000; 1:3=0,000; 2:3=0,018;	

* Т критерий Уилкоксона.

Нормализации потового теста на фоне терапии CFTR-модуляторами удалось достигнуть только в основной группе I у 11 пациентов (31,43 %), а в группе II хлориды пота не снизились до нормальных значений ни в одном случае (Таблица 34).

Таким образом, терапия CFTR-модулятором ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор оказалась более эффективной в отношении снижения и нормализации уровня хлоридов пота у пациентов с муковисцидозом.

Таблица 34 – Количество пациентов с измененными показателями хлоридов пота среди детей, получавших терапию CFTR-модуляторами

Хлориды пота	n (%)						p *	
	Группа I (n=35)			Группа II (n=23)				
	Старт	6 мес.	12 мес.	Старт	6 мес.	12 мес		
1	1	2	3	4	5	6	2:5=0,001 3:6=0,001	
	35 (100,0)	10 (28,57)	6 (17,14)	23 (100,0)	23 (100,0)	23 (100,0)		
Положительно е значение (>80,0 ммоль/л)	1:2=0,001; 1:3=0,001; 2:3=0,255			4:5=1,00; 4:6=1,00; 5:6=1,00;			2:5=0,001 3:6=0,001	
	0 (0)	17 (48,57)	18 (51,43)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Пограничное значение (50,0-80,0 ммоль/л)	1:2=0,001; 1:3=0,001; 2:3=0,812			4:5=1,00; 4:6=1,00; 5:6=1,00;			2:5=0,001 3:6=0,001	
	0 (0)	8 (22,86)	11 (31,43)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Норма (<50,0 ммоль/л)	1:2=0,003; 1:3=0,001; 2:3=0,421			4:5=1,00; 4:6=1,00; 5:6=1,00;			2:5=0,014 3:6=0,003	
	0 (0)	8 (22,86)	11 (31,43)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		

* Критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2).

Оценка панкреатической недостаточности. Панкреатическая эластаза кала достоверно увеличилась лишь в группе I - с 15,0 [15,0 -155,0] до 18,0 [15,0-286,50] мкг/г (p=0,049) в первые 6 месяцев, однако при дальнейшем наблюдении панкреатическая эластаза вновь незначимо снизилась (p=0,463). В группе II уровень эластазы оставался неизменным: 15,0 [5,0-36,0] на старте и 15,0 [15,0-84,0] мкг/г через 12 месяцев (p=0,198). В контрольной группе, наоборот, отмечено незначимое, но снижение эластазы в кале с 15,0 [15,0-500,0] до 15,0 [15,0-15,0]мкг/г (p=0,109) (Таблица 35). Частота тяжелой панкреатической недостаточности на фоне таргетной терапии достоверно не изменилась: в группе I незначительно снизилась - с 74,29% до 71,43% (p=0,789); в группе II выявлена тенденция к снижению - с 95,65% до 78,26% (p=0,080). В контрольной группе, наоборот, частота тяжелой панкреатической недостаточности повысилась - с 73,91% до 82,61% (p=0,475) (Таблица 36). Таким образом, сравнительная оценка на конечной точке исследования показала отсутствие различий по частоте тяжелой панкреатической недостаточности на фоне таргетной терапии при сравнении с группой контроля.

Таблица 35 – Уровень панкреатической эластазы в кале у детей групп исследования в динамике наблюдения

Показатель	Группа I			Группа II			Контрольная группа (III)			p *	Референсный интервал
	Старт	6 мес.	12 мес.	Старт	6 мес.	12 мес.	Старт	6 мес.	12 мес.		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
M(SD)	111,77 (172,89)	136,86 (198,45)	117,37 (172,65)	44,13 (99,32)	61,75 (107,88)	79,39 (139,84)	126,39 (203,33)	101,09 (172,09)	86,96 (166,35)	2:5= 0,409;	>200 мкг/г - норма;
Me [Q ₁ -Q ₃]	15,0 [15,0 - 155,0]	18,0 [15,0 - 286,0]	15,0 [15,0 - 180,0]	15,0 [15,0 - 36,0]	17,0 [15,0 - 56,0]	15,0 [15,0 - 84,0]	15,0 [15,0 - 500,0]	15,0 [15,0 - 105,0]	15,0 [15,0 - 15,0]	2:8=0,594; 5:8=0,836;	100-200 мкг/г- среднетяжелая недостаточность
min-max	15,0 – 500,0	15,0 – 500,0	15,0 – 500,0	15,0 – 494,0	15,0 – 500,0	15,0 – 500,0	15,0- 500,0	15,0 – 500,0	15,0 – 500,0	3:6=0,372;	ПЖ
p *	1:2=0,049; 1:3=0,433; 2:3=0,463;			4:5=0,301; 4:6=0,198; 5:6=0,347;			7:8=0,068; 7:9=0,109; 8:9=0,144;			3:9=0,311; 6:9=0,695;	<100 мкг/г – тяжелая недостаточность ПЖ

Таблица 36 – Частота тяжелой панкреатической недостаточности у детей групп исследования в динамике наблюдения

Показатель	n (%)									p *	
	Группа I (n=35)			Группа II (n=23)			Группа III (n=23)				
	Старт	6 мес.	12 мес.	Старт	6 мес.	12 мес.	Старт	6 мес.	12 мес.		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
Панкреатическая эластаза в кале <100 мкг/г	26 (74,29)	25 (71,43)	25 (71,43)	22 (95,65)	19 (82,61)	18 (78,26)	17 (73,91)	17 (73,91)	19 (82,61)	2:5=0,331; 2:8=0,836; 5:8=0,475; 3:6=0,562; 3:9=0,331; 6:9=0,711;	
	1:2=0,789; 1:3=0,789; 2:3=1,00;			4:5=0,156; 4:6=0,080; 5:6=0,711;			7:8=1,00; 7:9=0,475; 8:9=0,475;				

4.3 Оценка функции внешнего дыхания у пациентов групп исследования

Пациенты групп исследования исходно характеризовались выраженным снижением таких показателей ФВД, как ОФВ₁ (л, %), ФЖЕЛ (л, %). Установлено, что через 6 и 12 месяцев терапии в группе I показатели ОФВ₁ (%), л) значимо повысились ($p=0,000$) и достигли нормальных значений; в группе II зафиксирована лишь тенденция к увеличению ОФВ₁ (л) во втором полугодии лечения ($p=0,052$), а в группе III, наоборот, отмечалась тенденция к снижению ОФВ₁ (%) ($p=0,054$). При сравнении между группами определены достоверно более низкие значения ОФВ₁ (%) в группе II в отличие от группы I ($p=0,005$) и группы III ($p=0,020$) спустя 12 месяцев. Доля пациентов со сниженными значениями ОФВ₁ была также выше в группе II в сравнении с группой I и группой контроля через 12 месяцев (соответственно $p=0,001$ и $p=0,021$) (Таблица 37).

Выявлено, что спустя 6 и 12 месяцев терапии в группе I показатели ФЖЕЛ (%), л) значимо повышались ($p=0,000$) и достигали нормальных значений; а в группе III, напротив, произошло снижение значений ФЖЕЛ ($p=0,049$). При сравнении между группами определены более низкие значения ФЖЕЛ (%) ($p=0,004$), в группе II, чем в группе I спустя 12 месяцев. Количество пациентов со сниженными показателями ФЖЕЛ (%) значимо уменьшилось спустя 12 месяцев терапии в группе I ($p=0,002$). При этом доля пациентов со сниженной ФЖЕЛ (%) была меньше в группе I в сравнении с группой II ($p=0,003$) и группой III ($p=0,059$) (Таблица 37).

Средняя скорость форсированного экспираторного потока, соответствующая 25-75% ФЖЕЛ исходно была в пределах нормальных значений у пациентов групп исследования. В динамике наблюдения пациенты группы I продемонстрировали повышение СОС₂₅₋₇₅ (л, %) через 12 месяцев ($p=0,000$), благодаря чему значения СОС₂₅₋₇₅ (%) стали значимо выше в группе I, чем в группе II ($p=0,009$). В группе III отмечалось достоверное снижение СОС₂₅₋₇₅ (л) во втором полугодии наблюдения ($p=0,003$). Доля пациентов со сниженными значениями СОС₂₅₋₇₅ (%) была выше в группе II в сравнении с группой I ($p=0,016$).

Анализ частоты снижения ОФВ₁, проведенный в соответствии с рекомендациями European Respiratory Society, установил, что общее количество детей со сниженными показателями ОФВ₁ достоверно снизилось в группе I с 71,43% (n=25) до 37,14% (n=13) ($p=0,004$), а через 12 месяцев терапии число пациентов со сниженными показателями ОФВ₁ значимо чаще встречалось в группе II, чем в группе I ($p=0,001$). В группе III частота сниженных показателей у пациентов не менялась в динамике, но при этом была ниже, чем в группе II ($p=0,021$) спустя 12 месяцев.

Количество пациентов с легкой степенью бронхиальной обструкции встречалось одинаково часто и не обнаруживало динамики во всех группах и между группами наблюдения; с умеренной степенью бронхиальной обструкции значимо снизилось в группе I уже через 6 месяцев терапии ($p=0,022$), что было существенно реже, чем в контрольной группе ($p=0,048$); через 12 месяцев различий между группами выявлено не было. Количество пациентов со средней степенью тяжести бронхиальной обструкции фиксировалось реже в группе I и II на фоне лечения ($p=0,040$ и $p=0,052$ соответственно), а в группе III аналогичной динамики не отмечалось. При анализе между группами определено, что средняя степень бронхиальной обструкции чаще отмечалась в группе II, чем в группе I спустя 12 месяцев ($p=0,003$). При сравнении групп лечения и группы контроля через 12 месяцев различий не выявлялось. Доля детей с тяжелой обструкцией бронхов значимо изменилась только в группе II: снизилась до 0 через 12 месяцев терапии ($p=0,034$). Различий между группами на конечной точке исследования не фиксировалось. Количество пациентов с крайне тяжелой степенью бронхиальной обструкции не различалось в группах исследования на старте и в динамике наблюдения (Таблица 38).

Таблица 37 – Показатели ФВД у детей групп исследования в динамике наблюдения

Показатель	Группа I (n=35)			Группа II (n=17)			Группа III (n=21)			p *	
	Старт	6 мес.	12 мес.	Старт	6 мес.	12 мес.	Старт	6 мес.	12 мес.		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
ОФВ₁, % (N > 80%)	M(SD)	66,47 (22,24)	79,25 (21,17)	83,93 (19,56)	62,43 (23,52)	61,52 (17,67)	61,31 (18,19)	77,45 (22,49)	71,37 (21,18)	72,15 (22,50)	1:4=0,795; 1:7=0,002; 4:7=0,027 2:5=0,017 2:8=0,768 5:8=0,036 3:6=0,005 3:9=0,085 6:9=0,020
	Me [Q ₁ -Q ₃]	70,50 [53,90-80,60]	80,50 [68,50-91,90]	85,40 [75,20-94,40]	55,70 [46,60-86,20]	67,40 [48,70-74,90]	68,70 [54,50-75,20]	77,70 [71,20-90,20]	72,50 [62,00-82,50]	70,50 [61,70-83,50]	
	min-max	12,80-99,80	27,00-119,30	32,40-127,70	16,90-95,10	30,20-86,50	27,60-90,80	23,10-123,70	18,80-120,50	19,10-125,30	
		1:2=0,000; 1:3=0,000; 2:3=0,004;			4:5=0,831; 4:6=0,687; 5:6=0,981;			7:8=0,035; 7:9=0,054; 8:9=0,100;			
ОФВ₁, % (<80%)	n (%)	25 (71,43)	17 (48,57)	13 (37,14)	11 (64,71)	14 (82,35)	16 (94,12)	11 (52,38)	14 (66,67)	13 (61,90)	1:4=0,623 1:7=0,150 4:7=0,445 2:5=0,020; 2:8=0,188; 5:8=0,275; 3:6=0,001; 3:9=0,073; 6:9=0,021;
	p **	1:2=0,051; 1:3=0,004; 2:3=0,334;			4:5=0,244; 4:6=0,034; 5:6=0,288;			7:8=0,346; 7:9=0,533; 8:9=0,748;			
ОФВ₁, л	M(SD)	1,63 (0,70)	2,02 (0,80)	2,20 (0,75)	1,29 (0,59)	1,36 (0,58)	1,49 (0,68)	1,90 (0,90)	1,96 (0,94)	1,87 (0,95)	1:4=0,523; 1:7=0,030; 4:7=0,061; 2:5=0,055 2:8=0,911 5:8=0,026 3:6=0,076 3:9=0,205 6:9=0,173
	Me [Q ₁ -Q ₃]	1,61 [1,16-2,10]	1,87 [1,51-2,61]	2,06 [1,63-2,68]	1,32 [0,94-1,48]	1,18 [0,89-1,90]	1,40 [0,90-2,08]	1,72 [1,20-2,44]	1,70 [1,36-2,14]	1,66 [1,31-2,10]	
	min-max	0,30-3,38	0,56-3,93	0,81-4,39	0,33-2,53	0,64-2,38	0,52-2,62	0,67-3,51	0,57-4,20	0,55-4,17	
		1:2=0,000; 1:3=0,000; 2:3=0,000;			4:5=0,619; 4:6=0,210; 5:6=0,052;			7:8=0,754; 7:9=0,848; 8:9=0,881;			

Показатель	Группа I (n=35)			Группа II (n=17)			Группа III (n=21)			p *		
	Старт		6 мес.	12 мес.	Старт		6 мес.	12 мес.	Старт			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9			
ФЖЕЛ, % (N > 80%)	M(SD)	69,50 (19,35)	80,37 (18,75)	84,45 (16,95)	66,62 (21,58)	66,55 (13,66)	68,02 (14,99)	79,61 (21,88)	75,85 (17,04)	74,26 (20,24)	1:4=0,981 1:7=0,006 4:7=0,031 2:5=0,055 2:8=0,498 5:8=0,053 3:6=0,004 3:9=0,114 6:9=0,061	
	Me [Q ₁ - Q ₃]	72,80 [59,00- 81,10]	80,60 [69,10- 91,30]	85,80 [72,80- 96,20]	62,0 [52,60- 89,20]	66,40 [53,80- 76,40]	68,60 [64,50- 78,60]	80,60 [72,60- 95,10]	75,90 [68,00- 84,00]	75,60 [63,00- 84,50]		
	min- max	14,30 – 100,0	41,20- 123,50	46,30- 118,40	26,30 – 96,0	43,30- 88,70	38,60- 86,80	31,50 – 122,0	32,00- 114,00	31,10- 116,70		
	1:2=0,000; 1:3=0,000; 2:3=0,004;			4:5=0,868; 4:6=0,723; 5:6=0,435;			7:8=0,114; 7:9=0,049; 8:9=0,054;					
ФЖЕЛ, % (<80%)	n (%)	24 (68,57)	12 (34,29)	11 (31,43)	11 (64,71)	13 (76,47)	13 (76,47)	10 (47,62)	12 (57,14)	12 (57,14)	1:4=0,781 1:7=0,121 4:7=0,293 2:5=0,005; 2:8=0,095; 5:8=0,212; 3:6=0,003; 3:9=0,059; 6:9=0,212;	
	p **	1:2=0,005; 1:3=0,002; 2:3=0,800;			4:5=0,452; 4:6=0,452; 5:6=1,00;			7:8=0,537; 7:9=0,537; 8:9=1,00;				
ФЖЕЛ, л	M(SD)	1,79 (0,71)	2,22 (0,87)	2,34 (0,78)	1,51 (0,66)	1,60 (0,60)	1,62 (0,67)	2,17 (0,98)	2,07 (0,94)	2,09 (0,97)	1:4=0,653; 1:7=0,016; 4:7=0,031 2:5=0,076 2:8=0,741 5:8=0,140 3:6=0,062 3:9=0,322 6:9=0,112	
	Me [Q ₁ - Q ₃]	1,70 [1,29- 2,32]	1,95 [1,64- 2,91]	2,25 [1,80- 2,91]	1,40 [1,14- 1,88]	1,53 [1,17- 2,06]	1,60 [1,15- 2,18]	1,88 [1,49- 2,77]	1,78 [1,50- 2,50]	1,83 [1,57- 2,48]		
	min- max	0,45 – 3,64	1,04-4,48	1,13-4,64	0,56 – 3,10	0,71- 2,98	0,76-2,90	0,78- 4,17	0,74-4,50	0,72-4,56		
	1:2=0,000; 1:3=0,000; 2:3=0,001;			4:5=0,407; 4:6=0,586; 5:6=0,368;			7:8=0,538; 7:9=0,639; 8:9=0,181;					

Показатель	Группа I (n=35)			Группа II (n=17)			Группа III (n=21)			p *	
	Старт	6 мес.	12 мес.	Старт	6 мес.	12 мес.	Старт	6 мес.	12 мес.		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
СОС 25-75, % (N > 80%)	M (SD)	90,19 (40,02)	108,32 (39,67)	114,59 (37,86)	86,09 (38,69)	76,39 (37,53)	78,57 (37,62)	100,36 (28,59)	91,86 (34,93)	91,48 (35,83)	1:4 =0,653; 1:7 = 0,033 ;
	Me [Q ₁ -Q ₃]	89,50 [66,60-122,70]	112,30 [83,20-132,50]	118,80 [90,70-131,00]	95,10 [61,50-113,0]	71,80 [45,50-105,20]	78,20 [51,30-97,00]	103,50 [79,0-121,40]	90,20 [78,00-103,00]	89,70 [77,00-104,20]	4:7 =0,256 2:5=0,009
	min-max	8,80 – 165,70	28,00-193,80	31,80-192,40	23,40 – 152,30	24,00-157,30	24,40-152,50	29,80 – 151,40	14,20-179,00	13,50-184,50	2:8=0,532 5:8=0,061 3:6=0,009
		1:2=0,000; 1:3=0,000; 2:3=0,003;			4:5=0,177; 4:6=0,177; 5:6=0,795;			7:8=0,156; 7:9=0,106; 8:9=0,240;			3:9=0,159 6:9=0,099
СОС 25-75, % (<80%)	n (%)	11 (31,43)	8 (22,86)	7 (20,0)	7 (41,18)	10 (58,82)	9 (52,94)	5 (23,81)	6 (28,57)	6 (28,57)	1:4= 0,489 1:7=0,542 4:7=0,253 2:5=0,011
	p **	1:2=0,421; 1:3=0,275; 2:3=0,771;			4:5=0,304; 4:6=0,492; 5:6=0,730;			7:8=0,726; 7:9=0,726; 8:9=1,00;			2:8=0,633 5:8=0,061; 3:6=0,016 ; 3:9=0,463; 6:9=0,127
СОС 25-75, л	M (SD)	2,37 (1,30)	2,99 (1,45)	3,28 (1,43)	2,07 (1,20)	2,06 (1,20)	2,26 (1,31)	2,76 (1,39)	2,71 (1,52)	2,67 (1,51)	1:4 =0,523; 1:7 =0,140; 4:7 =0,256 2:5=0,084
	Me [Q ₁ -Q ₃]	2,04 [1,54-3,20]	2,67 [2,05-3,84]	3,30 [2,24-4,03]	1,45 [1,16-3,24]	1,46 [1,18-3,20]	1,78 [0,98-3,39]	2,67 [1,43-3,58]	2,60 [1,48-3,50]	2,51 [1,43-3,48]	2:8=0,876
	min-max	0,38 – 6,22	0,78-6,77	0,96-7,62	0,25 – 3,82	0,28-3,89	0,64-4,82	1,0 – 5,50	0,50-6,70	0,44-6,61	5:8=0,211 3:6=0,136 3:9=0,375
		1:2=0,000; 1:3=0,000; 2:3=0,000;			4:5=0,813; 4:6=0,215; 5:6=0,227;			7:8=0,543; 7:9=0,414; 8:9=0,003;			6:9=0,307

Таблица 38 – Частота снижения показателя ОФВ₁ в группах исследования в зависимости от степени тяжести отклонения в динамике наблюдения в соответствии с рекомендациями European Respiratory Society, абс. (отн.)

Снижение ОФВ ₁	Группа I (n=35)			Группа II (n=17)			Группа III (n=21)			p *
	Старт	6 мес.	12 мес.	Старт	6 мес.	12 мес.	Старт	6 мес.	12 мес.	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Общее количество	25 (71,43)	17 (48,57)	13 (37,14)	17 (100,0)	14 (82,35)	16 (94,12)	14 (66,67)	14 (66,67)	13 (61,90)	1:4=1,000 1:7=0,568 4:7=0,369 2:5=0,020 2:8=0,188 5:8=0,275 3:6=0,001 3:9=0,073 6:9=0,021
p *	1:2=0,051; 1:3=0,004; 2:3=0,334;			4:5=0,070; 4:6=0,311; 5:6=0,288;			7:8=1,00; 7:9=0,748; 8:9=0,748;			1:4=0,725 1:7=0,235 4:7=0,100 2:5=0,343 2:8=0,633 5:8=0,658 3:6=0,146 3:9=0,544 6:9=0,438
Легкая степень (79–70 % от должного)	7 (20,00)	8 (22,86)	6 (17,14)	3 (17,65)	6 (35,29)	6 (35,29)	8 (38,09)	6 (28,57)	5 (23,81)	
p *	1:2=0,771; 1:3=0,759; 2:3=0,551;			4:5=0,244; 4:6=0,244; 5:6=1,00;			7:8=0,513; 7:9=0,317; 8:9=0,726;			
Умеренная степень (60–69 % от должного)	9 (25,71)	2 (5,71)	4 (11,43)	2 (11,76)	1 (5,88)	3 (17,65)	1 (4,76)	5 (23,81)	5 (23,81)	1:4=0,039 1:7=0,011 4:7=0,617 2:5=0,981 2:8=0,048 5:8=0,132 3:6=0,538 3:9=0,222 6:9=0,644
p *	1:2=0,022; 1:3=0,125; 2:3=0,394;			4:5=0,546; 4:6=0,629; 5:6=0,288;			7:8=0,078; 7:9=0,078; 8:9=1,00;			

Снижение ОФВ ₁	Группа I (n=35)			Группа II (n=17)			Группа III (n=21)			p *
	Старт	6 мес.	12 мес.	Старт	6 мес.	12 мес.	Старт	6 мес.	12 мес.	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Средняя степень (50–59 % от должного)	3 (8,57)	4 (11,43)	0 (0)	7 (41,18)	2 (11,76)	4 (23,53)	1 (4,76)	1 (4,76)	1 (4,76)	1:4=0,040 1:7=0,645 4:7=0,025 2:5=0,972 2:8=0,398 5:8=0,427 3:6=0,003 3:9=0,193 6:9=0,089
p *	1:2=0,691; 1:3=0,077; 2:3=0,040;			4:5=0,052; 4:6=0,272; 5:6=0,369;			7:8=1,00; 7:9=1,00; 8:9=1,00;			
Тяжелая степень (35–49 % от должного)	3 (8,57)	1 (2,86)	2 (5,71)	4 (23,53)	4 (23,53)	0 (0)	3 (14,29)	0 (0)	0 (0)	1:4=0,418 1:7=0,673 4:7=0,707 2:5=0,018 2:8=0,435 5:8=0,019 3:6=0,315 3:9=0,265 6:9=1,00
p *	1:2=0,304; 1:3=0,643; 2:3=0,556;			4:5=1,00; 4:6=0,034; 5:6=0,034;			7:8=0,073; 7:9=0,073; 8:9=1,00;			
Крайне тяжелая степень (<35 % от должного)	3 (8,57)	2 (5,71)	1 (2,86)	1 (5,88)	1 (5,88)	3 (17,65)	1 (4,76)	2 (9,52)	2 (9,52)	1:4=0,645 1:7=0,645 4:7=1,000 2:5=0,981 2:8=0,593 5:8=0,679 3:6=0,061 3:9=0,284 6:9=0,462
p *	1:2=0,643; 1:3=0,304; 2:3=0,556;			4:5=1,00; 4:6=0,288; 5:6=0,288;			7:8=0,550; 7:9=0,550; 8:9=1,00;			

Обобщая данные сравнительного анализа эффективности применения CFTR-модуляторов в сравнении с группой контроля, установлено, что наибольшая «терапевтическая польза» (RD, %) была определена при проведении «тройной» терапии в отношении таких показателей как ФЖЕЛ для 12 месяцев, умеренной степени бронхиальной обструкции для 6 месяцев терапии. В группе приема «двойной» терапии зафиксировано прогрессирующее снижение показателей ОФВ₁ через 12 месяцев и доли пациентов с тяжелой степенью бронхиальной обструкции спустя 6 месяцев лечения (Таблица 39).

Таблица 39 – Связь между применением CFTR-модуляторов и показателями ФВД (итоговая таблица)

Показатель, срок наблюдения	n (%)			P *	RD, % 95% ДИ	OP, % 95% ДИ
	Группа I, n=35	Группа II, n=17	Группа III, n=21			
ОФВ ₁ , % (<80%), 12 мес.	13 (37,14)	16 (94,12)	13 (61,90)	I:III 0,073; II:III 0,021	I:III 24,76 [-1,97–47,03]; II:III 32,22 [4,90–53,79]	I:III 1,667 [0,96–2,87] II:III 0,658 [0,46–0,93]
ФЖЕЛ, % (<80%), 12 мес.	11 (31,43)	13 (76,47)	12 (57,14)	I:III 0,059 ; II:III 0,212	I:III 25,71 [-0,71–48,15]; II:III 19,33 [-10,69–44,21]	I:III 1,818 [0,98–3,35] II:III 0,747 [0,47–1,17]
Умеренная обструкция (60–69 % от должного), 6 мес.	2 (5,71)	1 (5,88)	5 (23,81)	I:III 0,048 ; II:III 0,132	I:III 18,10 [-0,33–39,77]; II:III 17,93 [-6,94–39,75]	I:III 4,167 [0,88–19,59]; II:III 4,048 [0,52–31,43]
Тяжелая обструкция (35–49 % от должного), 6 мес.	1 (2,86)	4 (23,53)	0 (0)	I:III 0,435; II:III 0,019	I:III 2,86 [-12,78–14,53]; II:III 23,53 [2,68–47,26]	I:III, II:III — 0,000

* Точный двусторонний критерий Фишера.

Частично этот результат можно объяснить более тяжелым поражением системы органов дыхания и более низким уровнем бронхиальной проходимости

на старте у детей, являющихся гомозиготными носителями мутации *F508del* гена *CFTR*, принимавших ивакафтор+лумакафтор.

Суммируя данные сравнительного анализа эффективности «двойной» и «тройной» терапии, установлено, что наибольший показатель «терапевтической пользы» (RD, %) был выявлен при применении ивакафтор+тезакафтор+элексафтор и ивакафтор для таких параметров как ОФВ₁, ФЖЕЛ, СОС₂₅₋₇₅ для 6 и 12 месяцев лечения, средней степени бронхиальной обструкции для 12 месяцев, а тяжелой обструкции для 6 месяцев в сравнении с использованием ивакафтор+лумакафтор (Таблица 40).

Таблица 40 – Связь между частотой снижения показателей ФВД и применением *CFTR*-модуляторов (итоговая таблица)

Показатель	Срок терапии	«Тройная» терапия, n=35	«Двойная» терапия, n=17	p *	RD, % [95% ДИ]
		n (%)	n (%)		
ОФВ ₁ , % (<80%)	6 мес.	17 (48,57)	14 (82,35)	0,020	33,78 [5,52–53,11]
	12 мес.	13 (37,14)	16 (94,12)	0,001	56,98 [30,18–71,76]
ФЖЕЛ, % (<80%)	6 мес.	12 (34,29)	13 (76,47)	0,005	42,18 [13,23–61,57]
	12 мес.	11 (31,43)	13 (76,47)	0,003	45,04 [16,10–64,04]
СОС ₂₅₋₇₅ , % (<80%)	6 мес.	8 (22,86)	10 (58,82)	0,011	35,96 [7,99–58,30]
	12 мес.	7 (20,0)	9 (52,94)	0,016	32,94 [5,81–56,08]
Средняя обструкция (50–59 %)	6 мес.	4 (11,43)	2 (11,76)	0,972	0,33 [-16,48–23,93]
	12 мес.	0 (0)	4 (23,53)	0,003	23,53 [6,40–47,26]
Тяжелая обструкция (35–49 %)	6 мес.	1 (2,86)	4 (23,53)	0,018	20,67 [2,45–44,51]
	12 мес.	2 (5,71)	0 (0)	0,315	5,71 [-13,17–18,60]

* Точный двусторонний критерий Фишера.

Таким образом, доказана более высокая результативность применения «тройной» терапии в сравнении с «двойной» в отношении улучшения показателей ФВД.

4.4 Оценка микробиологического состава секрета дыхательных путей

В динамике наблюдения через 6 и 12 месяцев каждому ребенку основной группы I и группы контроля было проведено ПЦР-исследование на наличие ДНК 26 групп бактерий набором “Бакскрин УПМ” и генов резистентности к гликопептидным и бета-лактамным антибиотикам набором “БакРезиста GLA” (оба набора производства ООО ДНК-Технология, Россия).

Бактериальную ДНК обнаруживали во всех образцах, полученных при взятии орофарингеального мазка, у пациентов основной группы I и контрольной группы: в 35 образцах (100,0%) и 23 образцах (100,0%) соответственно. Количество бактериальной ДНК в образцах основной и контрольной групп достоверно не отличалось на старте наблюдения ($p = 0,679$). При этом через 6 месяцев отмечена тенденция к увеличению количества бактериальной ДНК в образцах пациентов контрольной группы в сравнении с группой I ($p=0,099$), а спустя 12 месяцев количество бактериальной ДНК было значимо выше у детей группы контроля ($p=0,049$). В то же время достоверных изменений количества бактериальной ДНК внутри групп через 6 месяцев наблюдения зафиксировано не было ни в основной ($p=0,575$), ни в контрольной группе ($p=0,170$) и лишь через 12 месяцев у детей группы контроля отмечен прирост количества бактериальной ДНК в сравнении с исходными данными ($p=0,040$) (Таблица 41).

У пациентов обнаруживали от 1 до 5 групп бактерий. Частота обнаружения и количество отдельных групп микроорганизмов представлены в таблице 42. Существенных различий в количестве и частоте выявления отдельных групп бактерий в образцах орофарингеального мазка между основной и контрольной группами на старте наблюдения не выявлено.

Таблица 41 – Общее количество бактериальной ДНК, ГЭ/образец в образцах орофарингеального мазка

Группы	Количество бактериальной ДНК, ГЭ/образец Ме [Q ₁ -Q ₃]			p *	
	на старте (1)	через 6 месяцев (2)	через 12 месяцев (3)		
Основная группа I, n=35 (I)	10 ^{6,096} (10 ^{6,20} [10 ^{5,50} ; 10 ^{6,80}])	10 ^{6,250} (10 ^{6,40} [10 ^{5,70} ; 10 ^{6,70}])	10 ^{6,011} (10 ^{6,00} [10 ^{5,60} ; 10 ^{6,60}])	1:2=0,575 1:3=0,753 2:3=0,537	
Контрольная группа, n=23 (II)	10 ^{6,184} (10 ^{6,20} [10 ^{5,60} ; 10 ^{6,80}])	10 ^{6,644} (10 ^{6,85} [10 ^{6,40} ; 10 ^{7,30}])	10 ^{6,574} (10 ^{6,60} [10 ^{6,20} ; 10 ^{7,00}])	1:2=0,170 1:3= 0,040 2:3=0,948	
p *	I:II=0,679	I:II=0,099	I:II= 0,049	* Т критерий Уилкоксона.	

Среди представителей нормобиоты выявляли: *Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*, *Haemophilus spp*. Анализ между группами на контрольных точках исследования не выявил значимых различий. При анализе внутри групп зафиксировано значимое повышение частоты выявления *Staphylococcus spp* спустя 12 месяцев с 4,35% до 34,78% (p=0,010) у детей контрольной группы; количество микроорганизмов данной группы на конечной точке также достоверно возросло с 10^{0,18} до 10^{1,25} ГЭ/образец (p=0,028). Количество бактериальной ДНК *Haemophilus spp* значимо увеличилось спустя 12 месяцев только в основной группе I с 10^{4,13} до 10^{6,20} ГЭ/образец (p=0,030); частота обнаружения осталась прежней в обеих группах. Группа *Streptococcus spp* чаще стала встречаться у пациентов основной группы I и контрольной группы и уже через 6 месяцев выявлялась у 100% детей (соответственно p=0,040 и p=0,037). При этом количество бактериальной ДНК *Streptococcus spp* значимо уменьшилось в основной группе I во втором полугодии наблюдения с 10^{5,30} до 10^{4,15} ГЭ/образец (p=0,036), а в группе контроля сначала возросло спустя 6 месяцев с 10^{5,33} до 10^{5,85} ГЭ/образец (p=0,041), но на конечной точке также зафиксировано значимое снижение до 10^{4,70} ГЭ/образец (p=0,006).

Среди значимых патогенов выявляли: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*. Анализ динамики между группами в отношении количества и частоты встречаемости клинически значимых

патогенных микроорганизмов не выявил существенных различий. Через 12 месяцев наблюдения зафиксирована лишь тенденция к более частому инфицированию *Pseudomonas aeruginosa* детей группы контроля в отличие от детей основной группы I ($p=0,076$). При анализе внутри групп определено увеличение частоты обнаружения *Staphylococcus aureus* с 0 до 17,39% у детей контрольной группы в интервале с 6 до 12 месяцев наблюдения ($p=0,037$).

Среди условно-патогенных микроорганизмов обнаруживали: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacterales*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*. Анализ динамики между группами позволил выявить, что через 6 месяцев инфицирование *Streptococcus pyogenes* значимо чаще встречалось в контроле, чем в основной группе: 0 и 13,04% соответственно ($p=0,029$).

При анализе внутри групп определено увеличение частоты обнаружения *Enterobacterales* в основной группе с 28,57% до 77,14% ($p=0,001$) и контрольной с 34,78% до 82,61% ($p=0,001$) спустя 12 месяцев. Количество бактериальной ДНК *Enterobacterales* значимо возросло в основной группе I в первом полугодии наблюдения с $10^{1,89}$ до $10^{2,92}$ ГЭ/образец ($p=0,033$); аналогичная динамика зафиксирована и у детей группы контроля при увеличении с $10^{1,81}$ до $10^{3,47}$ ГЭ/образец ($p=0,011$), однако в данной группе колонизация дыхательных путей *Enterobacterales* продолжила нарастать и в следующие 6 месяцев наблюдения и составила $10^{4,57}$ на конечной точке исследования ($p=0,022$).

Таблица 42 – Частота обнаружения и количество отдельных групп микроорганизмов в ДП в группах наблюдения

Группы микроорганизмов	Основная группа I, n=35						Контрольная группа, n=23						p *	
	Старт		Через 6 мес		Через 12 мес		Старт		Через 6 мес		Через 12 мес			
	n (%)	M (SD)	n (%)	M (SD)	n (%)	M (SD)	n (%)	M (SD)	n (%)	M (SD)	n (%)	M (SD)		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
Нормобиота														
<i>Staphylococcus spp</i>	2 (5,71)	$10^{0,68}$ ($10^{1,74}$)	5 (14,29)	$10^{0,45}$ ($10^{1,17}$)	6 (17,14)	$10^{0,93}$ ($10^{1,85}$)	1 (4,35)	$10^{0,18}$ ($10^{0,78}$)	5 (21,74)	$10^{0,71}$ ($10^{1,37}$)	8 (34,78)	$10^{1,25}$ ($10^{1,64}$)	2:4=0,686; 2:6=0,272; 4:6=0,144; 8:10=0,465; 8:12= 0,028 ; 10:12= 0,021 ; 2:8=0,285; 4:10=0,787; 6:12=0,878	
p **	1:3=0,232; 1:5=0,133; 3:5=0,743; 7:9=0,080; 7:11=0,010 ; 9:11=0,326; 1:7=0,819; 3:9=0,463; 5:11=0,125													
<i>Streptococcus spp</i>	31 (88,57)	$10^{5,17}$ ($10^{0,67}$)	35 (100,0)	$10^{5,30}$ ($10^{0,78}$)	34 (97,14)	$10^{4,15}$ ($10^{2,15}$)	19 (82,61)	$10^{5,33}$ ($10^{0,80}$)	23 (100,0)	$10^{5,85}$ ($10^{0,70}$)	21 (91,30)	$10^{4,70}$ ($10^{2,41}$)	2:4=0,664; 2:6=0,206; 4:6= 0,036 ; 8:10= 0,041 ; 8:12=0,469; 10:12= 0,006 ; 2:8=0,306; 4:10=0,066; 6:12=0,341	
p **	1:3= 0,040 ; 1:5=0,164; 3:5=0,314; 7:9= 0,037 ; 7:11=0,382; 9:11=0,149; 1:7=0,520; 3:9=1,00; 5:11=0,327													
<i>Haemophilus spp</i>	28 (80,0)	$10^{4,13}$ ($10^{1,73}$)	29 (82,86)	$10^{4,50}$ ($10^{1,98}$)	31 (88,57)	$10^{6,20}$ ($10^{6,63}$)	18 (78,26)	$10^{4,33}$ ($10^{1,76}$)	20 (86,96)	$10^{4,93}$ ($10^{1,93}$)	17 (73,91)	$10^{4,33}$ ($10^{2,31}$)	2:4=0,422; 2:6= 0,030 ;	

Группы микро-организмов	Основная группа I, n=35						Контрольная группа, n=23						p *	
	Старт		Через 6 мес		Через 12 мес		Старт		Через 6 мес		Через 12 мес			
	n (%)	M (SD)	n (%)	M (SD)	n (%)	M (SD)	n (%)	M (SD)	n (%)	M (SD)	n (%)	M (SD)		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
p **	1:3=0,759; 1:5=0,325; 3:5=0,495; 7:9=0,437; 7:11=0,730; 9:11=0,265; 1:7=0,873; 3:9=0,674; 5:11=0,149												4:6=0,455; 8:10=0,266; 8:12=0,396; 10:12=0,687; 2:8=0,586; 4:10=0,698; 6:12=0,499	
Значимые патогены														
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (2,86)	$10^{0,15}$ ($10^{0,74}$)	3 (8,57)	$10^{0,30}$ ($10^{0,97}$)	5 (14,29)	$10^{0,66}$ ($10^{1,40}$)	1 (4,35)	$10^{0,16}$ ($10^{0,71}$)	0 (0)	0 (0)	4 (17,39)	$10^{0,63}$ ($10^{1,33}$)	2:4=1,00; 2:6=0,043; 4:6=0,225; 8:10=0,655; 8:12=0,068; 10:12=0,068; 2:8=0,655; 4:10=0,180; 6:12=0,636	
p **	1:3=0,304; 1:5=0,088; 3:5=0,453; 7:9=0,312; 7:11=0,156; 9:11= 0,037 ; 1:7=0,761; 3:9=0,150; 5:11=0,750													
<i>Achromobacter ruhlandii</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,00	
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,00	
<i>Burkholderia spp</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,00	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,00	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (2,86)	$10^{0,15}$ ($10^{0,74}$)	1 (2,86)	$10^{0,15}$ ($10^{0,70}$)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8,70)	$10^{0,35}$ ($10^{1,11}$)	2:4=0,655; 2:6=0,655;	

Группы микро-организмов	Основная группа I, n=35						Контрольная группа, n=23						p *	
	Старт		Через 6 мес		Через 12 мес		Старт		Через 6 мес		Через 12 мес			
	n (%)	M (SD)	n (%)	M (SD)	n (%)	M (SD)	n (%)	M (SD)	n (%)	M (SD)	n (%)	M (SD)		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
p **	1:3=1,00; 1:5=0,314; 3:5=0,314; 7:9=1,00; 7:11=0,149; 9:11=0,149; 1:7=0,414; 3:9=0,414; 5:11=0,076												4:6=0,655; 8:10=1,00; 8:12=0,180; 10:12=0,180; 2:8=0,655; 4:10=0,655; 6:12=0,180	
<i>Haemophilus influenzae</i>	5 (14,29)	$10^{0,82}$ ($10^{1,70}$)	6 (17,14)	$10^{0,78}$ ($10^{1,72}$)	4 (11,43)	$10^{0,53}$ ($10^{1,28}$)	5 (21, 74)	$10^{1,06}$ ($10^{1,85}$)	4 (17,39)	$10^{0,71}$ ($10^{1,72}$)	7 (30,43)	$10^{1,21}$ ($10^{1,85}$)	2:4=0,575; 2:6=0,398; 4:6=0,463; 8:10=0,345; 8:12=0,398; 10:12=0,345; 2:8=0,889; 4:10=0,465; 6:12=0,594	
p **	1:3=0,743; 1:5=0,722; 3:5=0,495; 7:9=0,711; 7:11=0,502; 9:11=0,300; 1:7=0,463; 3:9=0,981; 5:11=0,071													
Другие УПМ														
<i>Enterococcus spp</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,00	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (2,86)	$10^{0,14}$ ($10^{0,70}$)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (13,04)	$10^{0,39}$ ($10^{1,13}$)	2 (8,70)	$10^{0,37}$ ($10^{1,18}$)	2:4=0,655; 2:6=0,655;	

Группы микроорганизмов	Основная группа I, n=35						Контрольная группа, n=23						p *	
	Старт		Через 6 мес		Через 12 мес		Старт		Через 6 мес		Через 12 мес			
	n (%)	M (SD)	n (%)	M (SD)	n (%)	M (SD)	n (%)	M (SD)	n (%)	M (SD)	n (%)	M (SD)		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
<i>Citrobacter freundii</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,00	
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,00	
<i>Escherichia coli</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,00	
<i>Klebsiella pneumoniae / Klebsiella oxytoca</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8,69)	$10^{0,37}$ ($10^{1,18}$)	1 (4,35)	$10^{0,19}$ ($10^{0,85}$)	2:4; 2:6; 4:6; 8:10; 8:12 =1,00; 10:12=0,180; 2:8; 4:10; 6:12= 1,00	
p **	1:3=1,00; 1:5=1,00; 3:5=1,00; 7:9=0,149; 7:11=0,312; 9:11=0,551; 1:7=1,00; 3:9=0,076; 5:11=0,214													
<i>Proteus spp</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,00	
<i>Morganella morganii</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,00	
<i>Serratia marcesens</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,00	
<i>Acinetobacter spp</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,00	

* Т критерий Уилкоксона. ** Критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2).

При определении генов резистентности к гликопептидным и бета-лактамным антибиотикам на старте исследования обнаружен только ген *tem*, что указывает на устойчивость к пенициллинам (например, ампициллину/амоксициллину). Карбапенемазы (*kpc*, *ndm*, *oxa-48*) и ESBL (*ctx-M-1*, *shv*) не обнаружены, что предполагает чувствительность к более широким β-лактамам. Не выявлено MRSA (*mecA*) или устойчивости к ванкомицину (*vanA/B*).

В динамике наблюдения пациенты, не получавшие терапию CFTR-модуляторами, продемонстрировали появление генов резистентности к пенициллинам и цефалоспоринам: *ctx-M-1*, ген СTX-M-1 β-лактамазы и *shv*, ген SHV β-лактамазы уже через 6 месяцев, а спустя 12 месяцев отмечена тенденция к более частому выявлению генов *ctx-M-1* и *shv* у пациентов контрольной группы в сравнении с основной группой I ($p=0,076$). Кроме этого, установлено, что ген *tem* значимо чаще определен у пациентов основной группы I, чем в группе контроля спустя 12 месяцев ($p=0,012$). При анализе динамики внутри групп отмечено, что частота выявления гена *tem* в основной группе I существенно не изменилась за время исследования, а у детей группы контроля зафиксирован значимый рост частоты встречаемости гена *tem* спустя 12 месяцев ($p=0,018$) (Таблица 43).

Таким образом, у детей с муковисцидозом, вошедших в данное исследование, впервые произведен поиск генов антибиотикорезистентности. Установлено, что на старте исследования гены резистентности к пенициллинам и цефалоспоринам определялись у 37,93% детей (22/58/37,93%), на конечной точке исследования отмечено значимое увеличение частоты встречаемости генов антибиотикорезистентности до 60,35% (35/58/60,35%) ($p=0,016$). При поиске ассоциативных связей обнаружено, что проведение терапии элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор снижало относительный риск появления генов антибиотикорезистентности в 2 раза (OP = 2,283 (1,492–3,491)) (Таблица 44).

Таблица 43 – Частота обнаружения генов антибиотикорезистентности

Таблица 44 – Связь между обнаружением генов антибиотикорезистентности и применением CFTR-модулятора

Показатель	n (%)		p *	RD, % 95% ДИ	ОР, % 95% ДИ
	Группа I, n=35	Группа III, n=23			
Обнаружение генов антибиотикорезистентности	14(40,0)	21(91,3)	0,001	51,30 26,85–67,05	2,283 1,49–3,49

* Критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2).

4.5 Определение маркеров пневмофиброза

В рамках настоящего исследования в качестве потенциального биомаркера прогрессирующего фиброза легких нами исследовался сывороточный уровень высокомолекулярного гликопroteина CA 19-9. Установлено, что уровень карбогидратного антигена CA19-9 у детей групп наблюдения на старте исследования был сопоставим ($p=0,588$) и не превышал референсный норматив, установленный для взрослых пациентов [49, 108]. При оценке значений карбогидратного антигена CA19-9 в динамике через 6 месяцев обнаружено повышение уровня в обеих группах ($p=0,000$). При этом важно отметить, что через 6 месяцев уровень CA19-9 был значимо ниже в основной группе I, чем у детей группы контроля ($p=0,040$) (таблица 45).

Таблица 45 – Уровень карбогидратного антигена CA19-9 в динамике

CA19-9, ЕД/мл (N<27)	Основная группа I, n=35		Контрольная группа, n=20		p*
	старт (1)	6 мес. (2)	старт (3)	6 мес. (4)	
M(SD)	1,353 (2,499)	3,766 (4,455)	1,271 (1,671)	7,269 (8,903)	
Me [Q ₁ -Q ₃]	0,650 [0,29 -1,08]	1,260 [0,75 -6,15]	0,500 [0,28-1,16]	4,700 [2,27 -7,80]	1:2=0,000 1:3=0,588 2:4=0,040 3:4=0,000
min-max	0,14 – 11,19	0,260 – 16,80	0,14 – 6,15	0,17 – 32,98	

* Т критерий Уилкоксона.
**Диапазон определения 0,14 – 100,0 Ед/мл.

Определено, что при проведении таргетной терапии относительный риск высокого уровня карбогидратного антигена CA19-9 снижался в 7 раз (OP = 7,000 (0,839–58,397)) (Таблица 46).

Таблица 46 – Связь между повышением уровня карбогидратного антигена CA19-9 в крови у детей групп наблюдения и применением CFTR-модулятора

Показатель	N/total/(%)		p *	OP, % 95% ДИ
	Группа I, n=35	Группа III, n=20		
Уровень CA19-9 в сыворотке > 27,0 ЕД/мл	1/35/2,86	4/20/20,0	0,034	7,000 0,839–58,397

* Критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2).

Резюме. Таким образом, при оценке эффективности проведения таргетной терапии выявлено положительное влияние CFTR-модуляторов на клинические и лабораторно-инструментальные характеристики пациентов с муковисцидозом.

Установлено благоприятное действие приема ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор на нутритивный статус пациентов: увеличение средних значений ИМТ (M (SD)) определено только у пациентов группы I ($p=0,000$), а в группах II и III нутритивный статус пациентов оставался неизменным в течение всего наблюдения.

Отмечено, что применение ивакафтор+лумакафтор снижало относительный риск обострений бронхолегочного процесса, требовавших госпитализации, в 11 раз (OP [95% ДИ]= 11,0 [1,543–78,395]); а применение ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор уменьшало относительный риск бронхолегочных обострений в 2 раза (OP [95% ДИ] = 2,09 [0,995–4,40]).

При сравнении количества дней проведения АБТ установлено, что прием CFTR-модуляторов способствовал уменьшению потребности в АБТ и сокращению продолжительности курсов антибактериального лечения в основной группе I и II в течение 12 месяцев ($p=0,001$), а в группе контроля, напротив, фиксировалось увеличение длительности АБТ ($p=0,009$).

Выявлены ассоциативные связи, характеризующие эффективность проведения терапии ивакафтор+лумакафтор в нормализации показателей функции печени и поджелудочной железы. Определено, что при проведении таргетной терапии относительный риск гиперфосфатаземии снижался в 5 раз ($OP = 5,333$ (1,794–15,852)), а гиперамилаземии в 9 раз ($OP = 9,0$ (1,238–65,415)), или другими словами показатель «терапевтической пользы» приема CFTR-модулятора составил 56,6 % для уровня ЩФ ($RD = 56,6\%$ (28,65–73,68)) и 34,8 % для альфаамилазы ($RD = 34,8\%$ (11,01–55,18)) соответственно. Кроме этого, установлено, что у пациентов, получающих терапию CFTR-модуляторами симптомы холестаза стали отмечаться реже: частота повышенных значений ЩФ снизилась с 75,86% до 36,21% ($p<0,001$) случаев, а ГГТП – с 58,62% до 22,41% ($p<0,001$) случаев.

Доказана более высокая результативность применения «тройной» терапии в сравнении с «двойной» в отношении улучшения показателей ФВД. Следует отметить, что доля детей со сниженными показателями ОФВ₁ оставалась высокой в группе II на протяжении всего периода лечения. Данный факт отражает тяжесть исходного состояния легочной функции, наличие необратимой бронхиальной обструкции у детей II группы в отличие от пациентов группы I.

Сравнительная оценка уровня хлоридов пота выявила значимое снижение хлоридов пота уже через 6 месяцев в обеих группах ($p=0,000$), у 11 (31,43 %) пациентов группы I отмечена нормализация потового теста, а в группе II нормальных значений достигнуть не удалось.

Частота встречаемости тяжелой панкреатической недостаточности и уровень панкреатической эластазы в кале на фоне терапии CFTR-модуляторами достоверно не изменились за время 12-месячного наблюдения.

Определена более высокая контаминация дыхательных путей микроорганизмами в условия отсутствия приема CFTR-модуляторов: количество бактериальной ДНК было значимо выше у детей группы контроля ($p=0,049$) спустя 12 месяцев. Кроме этого, зафиксирована тенденция к более частому инфицированию *Pseudomonas aeruginosa* детей группы контроля в отличие от детей основной группы I ($p=0,076$).

Обнаружено, что проведение терапии CFTR-модуляторами снижало относительный риск появления генов антибиотикорезистентности в 2 раза (OP = 2,283 (1,492–3,491)) у пациентов основной группы I.

У пациентов групп наблюдения исследован сывороточный уровень высокомолекулярного гликопротеина CA 19-9; определено, что проведение таргетной терапии снижало риск повышенного уровня биомаркера прогрессирующего фиброза легких (антигена CA19-9) в 7 раз (OP = 7,000 (0,839–58,397)).

Глава 5

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ОБОСТРЕНИЙ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ И НЕ ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ CFTR-МОДУЛЯТОРАМИ

5.1 Прогнозирование факторов, определяющих риск обострения бронхолегочного процесса у детей с муковисцидозом

Для определения факторов, способствующих возникновению риска развития бронхолегочного обострения у детей с муковисцидозом, был использован алгоритм машинного обучения «Случайный лес» (Random Forest). Набор данных был случайным образом разделен на 70% / 30% для обучения и валидации прогностической модели соответственно.

С целью отбора оптимального числа признаков для прогнозирования использовали метод рекурсивного отбора признаков с пятикратной кроссвалидацией, в рамках которого из модели поэтапно удалялись признаки, имеющие минимальную важность в модели. В качестве оптимального количества признаков в модели было выбрано число 16, а модель, обученная на этих признаках, позволяла добиться значения ROC-AUC, равного 0,96 (Рисунки 4, 5).

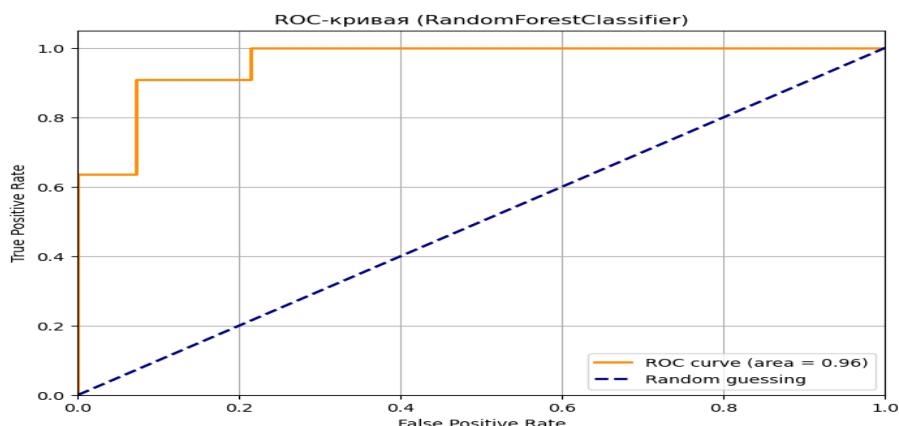


Рисунок 4 – Кривая ROC-анализа

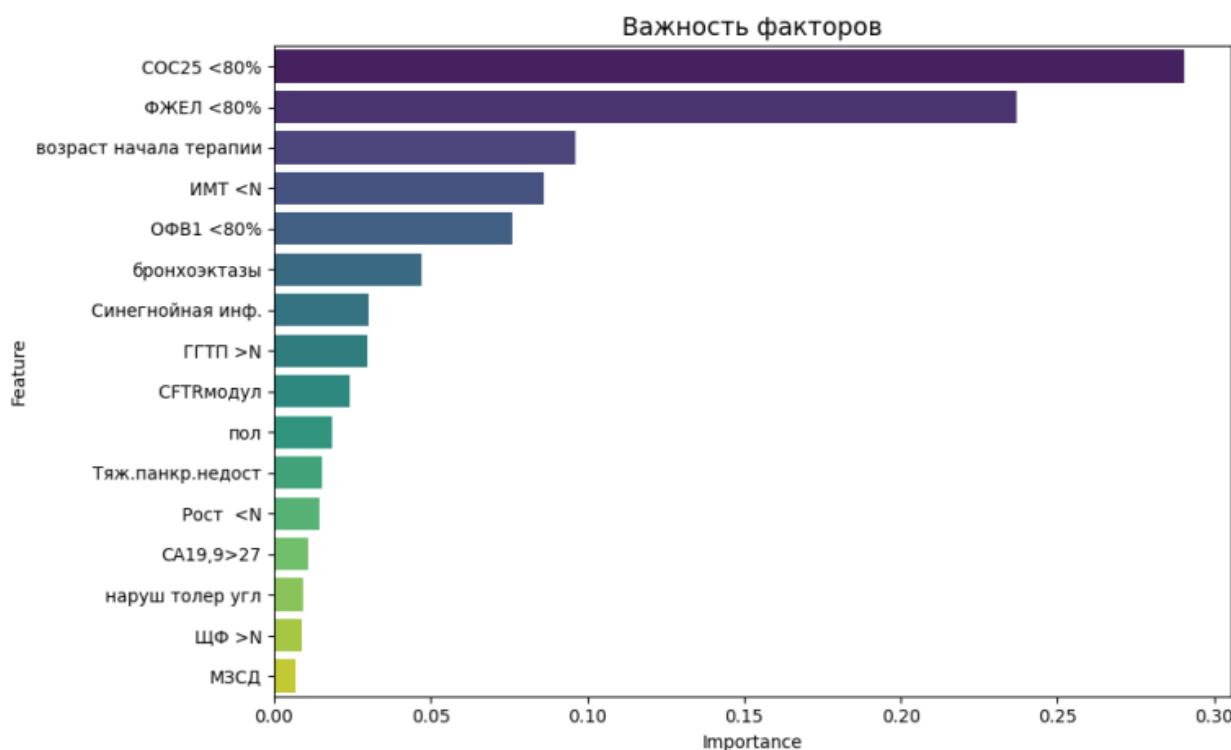


Рисунок 5 – Факторы риска бронхолегочного обострения

Наиболее информативными из 21 анализируемых факторов оказались 16 признаков: лабораторные – повышенные значения ГГТП, ЩФ, СА19-9, инструментальные – снижение показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ, СОС₂₅₋₇₅ <80%, клинико-анамнестические – инфицирование *Pseudomonas aeruginosa*, наличие бронхэктазов, показатели физического развития: низкорослость и рост ниже среднего, недостаточность питания и пониженное питание, возраст начала терапии CFTR-модуляторами старше 6 лет, мужской пол ребенка, нарушение толерантности к углеводам, развитие муковисцидоз ассоциированного сахарного диабета, отсутствие приема CFTR-модуляторов, наличие тяжелой панкреатической недостаточности.

Важность 10 признаков, дающих наибольший вклад в предсказание полученной модели, была дополнительно проанализирована при помощи функции *permutation input* (Рисунок 6, Таблица 47). Таким образом, наиболее значимыми для предсказания признаками оказались снижение показателей ФВД: ОФВ₁ и ФЖЕЛ <80%, значения ИМТ ниже нормы.

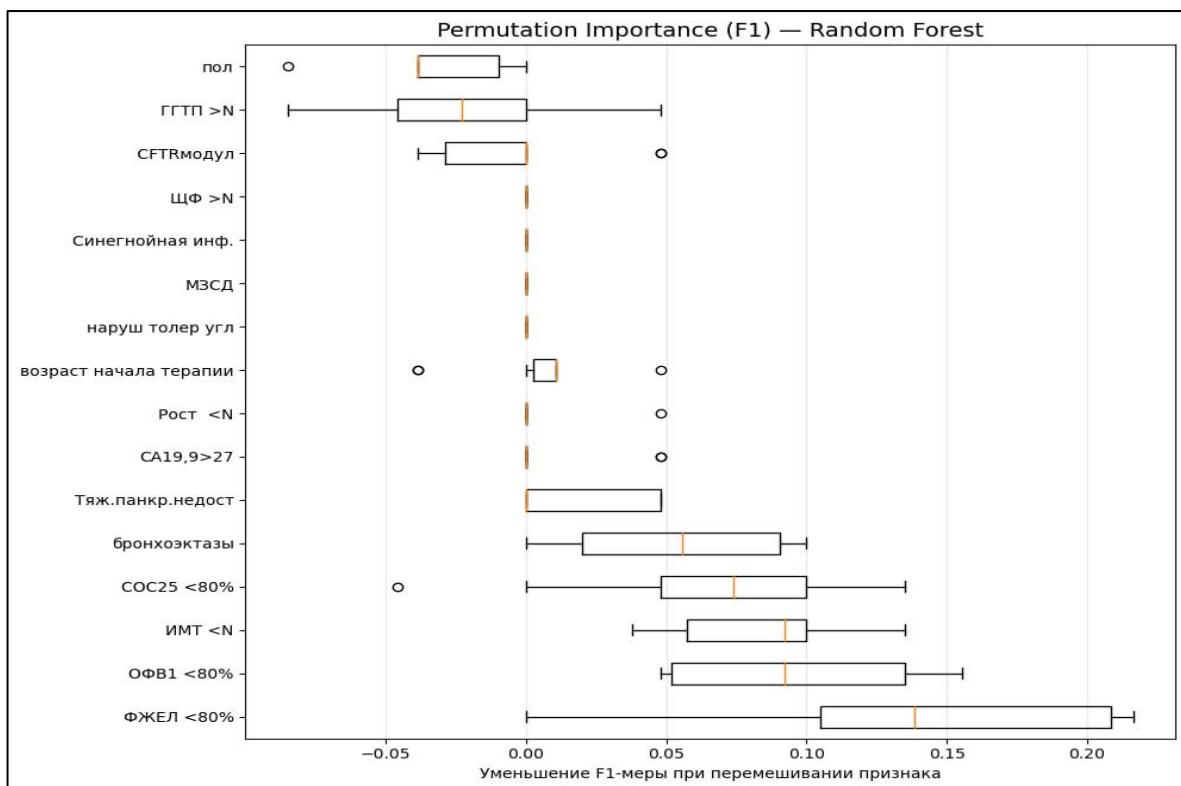


Рисунок 6 – Важность признаков, влияющих на вероятность бронхолегочного обострения

Коэффициенты важности представлены в таблице 47 в порядке убывания: от наиболее важного признака к наименее важному.

Таблица 47 – Коэффициенты важности признаков, применяемые в модели прогнозирования

Признак	Коэффициент важности признака
Снижение ФЖЕЛ <80%	0,066
Снижение СОС ₂₅₋₇₅ <80%	0,052
Снижение ОФВ ₁ <80%	0,040
Наличие бронхоэктазов	0,036
ИМТ < N	0,029
Тяжелая панкреатическая недостаточность	0,024
Возраст начала терапии (>б лет)	0,024
СА19-9>27	0,019
Рост < N	0,015
Нарушение толерантности к углеводам	0,001

При анализе основных метрик модели, обученной на данных прогностических признаках обострения, установлена высокая общая точность модели (Accuracy) – 80%. Доля верных предсказаний среди всех сигналов об

обострении составила 87,5% ($\text{Precision}=0,875$). Полученный уровень специфичности модели позволяет в 92,3% случаев верно определять, что обострения нет ($\text{Specificity}=0,923$). Лишь 7,1% пациентов без обострения получили ложный прогноз обострения ($\text{False Positive Rate (FPR)}=0,071$). Однако доля обнаруженных реальных обострений составила 63,6% ($\text{Recall/Sensitivity}=0,636$). Другими словами модель может пропустить 4 из 11 реальных обострений. В то же время среднее гармоническое, учитывающее ложноположительные и ложноотрицательные результаты и объединяющее точность и полноту в единый показатель, составило 73,7% ($\text{F1-score}=0,737$) (Рисунок 7).

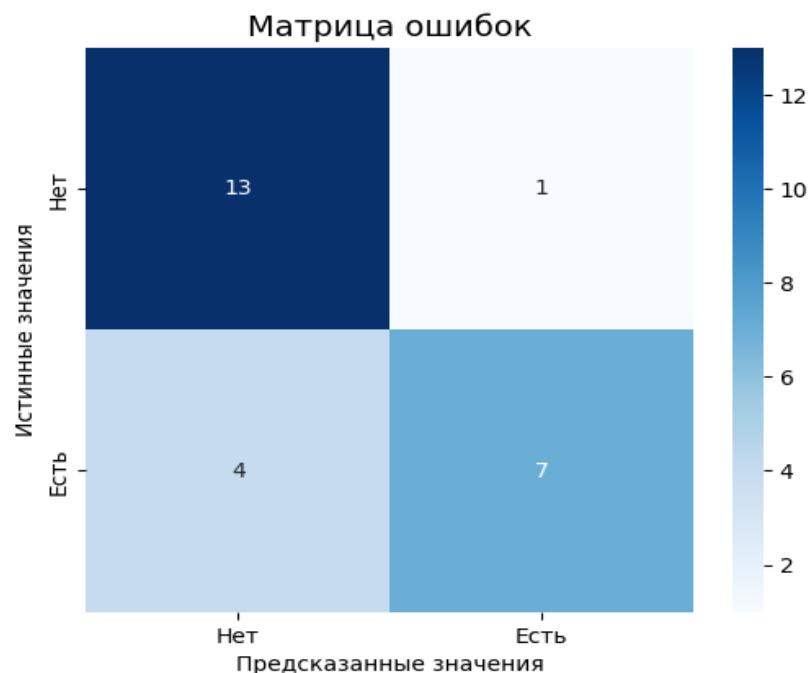


Рисунок 7 – Матрица ошибок модели

13- TN (true negative) – истинно отрицательный

1-FN (false negative) – ложно отрицательный

4- FP (false positive) – ложно положительный

7-TP (true positive) – истинно положительный

Резюме. Таким образом, данный подход, основанный на машинном обучении, продемонстрировал высокую точность и может стать клинически полезной прогностической моделью для определения факторов риска и

прогнозирования обострения бронхолегочного процесса и возникновения потребности в АБТ у пациентов с муковисцидозом.

5.2 Формула прогноза развития бронхолегочных обострений у детей с муковисцидозом

С использованием метода логистической регрессии произведен поиск информативных признаков: анамнестических, генетических, клинических, лабораторных и инструментальных, позволяющих прогнозировать развитие бронхолегочных обострений, требующих проведение парентеральной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом. Наиболее информативными из 21 анализируемого фактора оказались 10 признаков: лабораторные – повышенные значения ГГТП, ЩФ, инструментальные – сниженные показатели ОФВ₁, ФЖЕЛ, СОС₂₅₋₇₅ <80%, наличие бронхоэктазов, клинические – нарушение толерантности к углеводам, развитие муковисцидоз-ассоциированного сахарного диабета, низкорослость и рост ниже среднего, недостаточность питания и пониженное питание.

Каждый информативный признак имел две градации: 1 – есть признак, 0 – нет признака, у каждого признака был установлен коэффициент логистической регрессии (Таблица 48, Рисунок 8).

Таблица 48 – Анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные признаки, применяемые в модели прогнозирования

№ п\п	Признак	Градация	Коэффициент логистической регрессии
X_1	$\text{ЩФ} > N$	Есть – 1	– 0,669
		Нет – 0	
X_2	$\text{Рост} < N$	Есть – 1	– 0,249
		Нет – 0	
X_3	Нарушение толерантности к углеводам	Есть – 1	0,363
		Нет – 0	
X_4	МЗ СД	Есть – 1	0,364
		Нет – 0	
X_5	$\text{ГГТП} > N$	Есть – 1	0,464
		Нет – 0	
X_6	Наличие бронхоэктазов	Есть – 1	0,504
		Нет – 0	

№ п\п	Признак	Градация	Коэффициент логистической регрессии
X_7	ИМТ < N	Есть – 1	0,609
		Нет – 0	
X_8	Снижение ОФВ ₁ <80%	Есть – 1	0,669
		Нет – 0	
X_9	Снижение ФЖЕЛ <80%	Есть – 1	1,765
		Нет – 0	
X_{10}	Снижение СОС ₂₅₋₇₅ <80%	Есть – 1	1,852
		Нет – 0	

Способом прогноза является разработанное уравнение с вычислением линейной комбинации по формуле:

$$\begin{aligned} Z = \text{intercept} - 0,669*X_1 - 0,249*X_2 + 0,363*X_3 + 0,364*X_4 + 0,464*X_5 + 0,504*X_6 \\ + 0,609*X_7 + 0,669*X_8 + 1,765*X_9 + 1,852*X_{10} \\ * \text{intercept} \text{ (константа уравнения)} = - 2,23 \end{aligned}$$

С целью оценки прогностической силы нами была построена ROC-кривая (receiver-operator characteristic curve – кривая операционных характеристик) (Рисунок 8), при изучении которой становится очевидно, что модель обладает сильными прогностическими характеристиками, потому что кривая располагается намного выше биссектрисы (линии бесполезного прогноза). AUC (area under curve – площадь под кривой) составила 0,98.

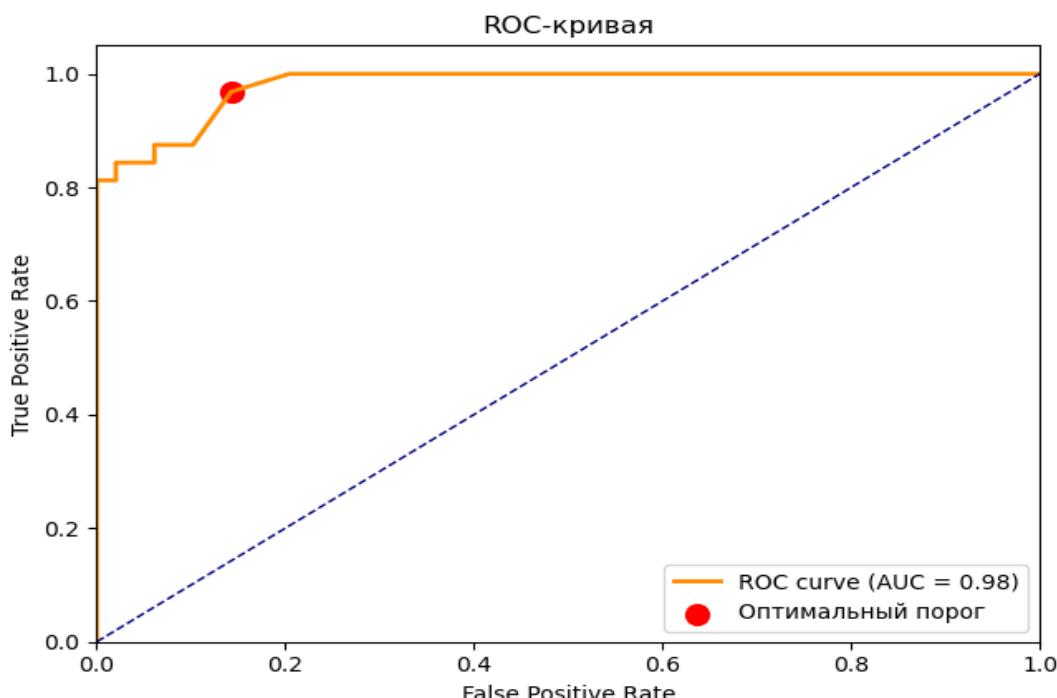


Рисунок 8 – Кривая ROC-анализа

Дополнительно в качестве иллюстрации на рисунке №9 изображены примеры ROC-кривых показателей из числа проанализированных признаков, используемых в прогностической модели.

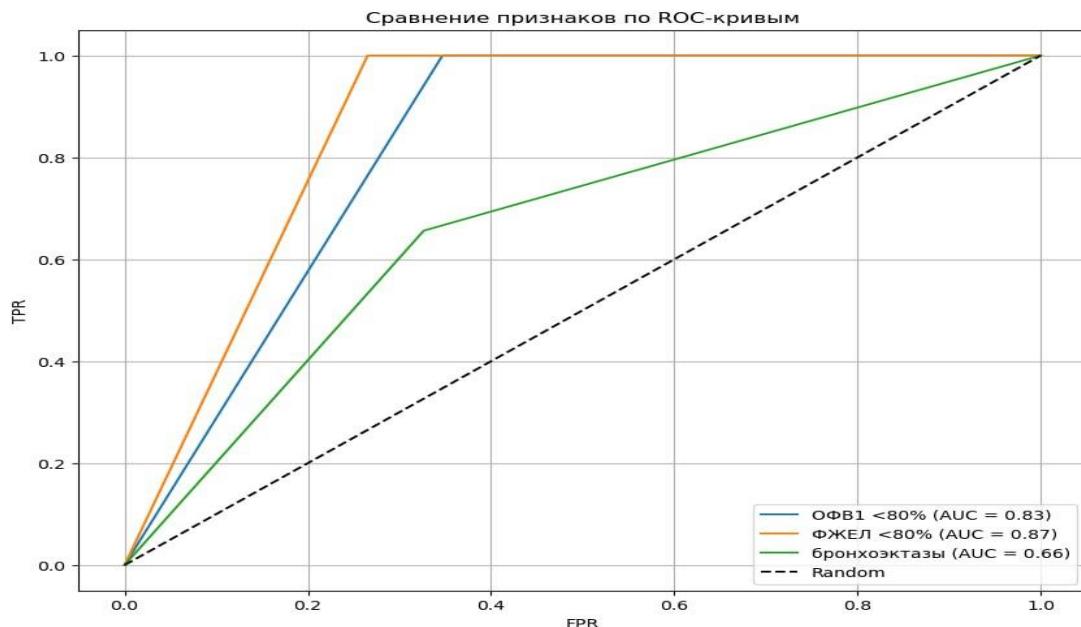


Рисунок 9 – ROC-кривые диагностической способности логистической регрессионной модели для снижения ФЖЕЛ, ОФВ₁, наличия бронхосктазов

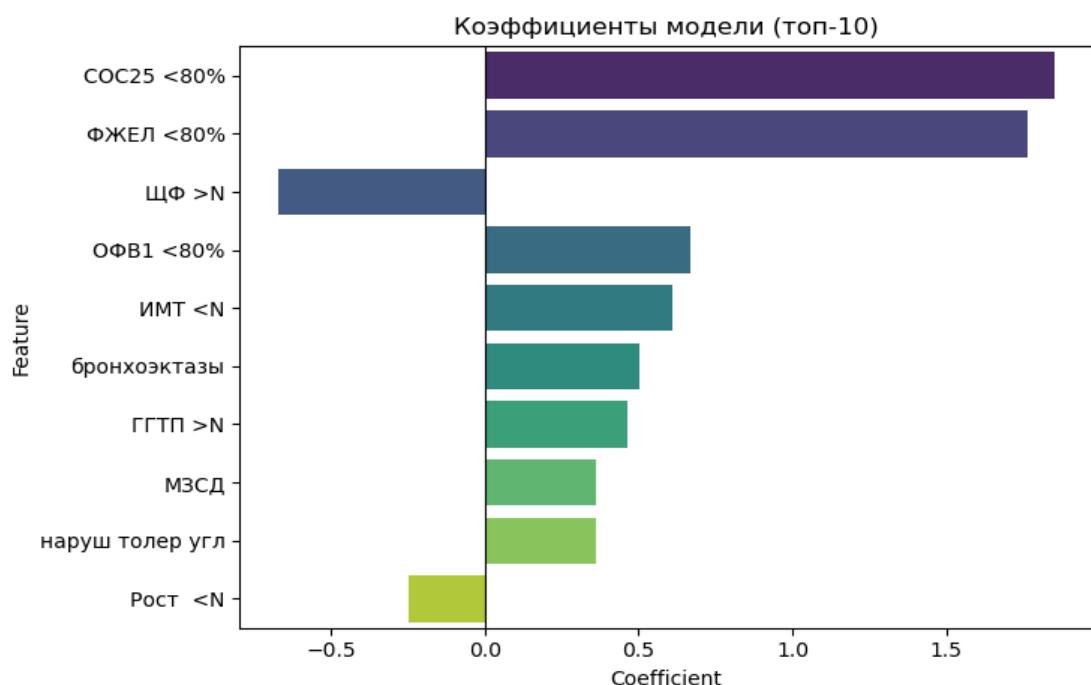


Рисунок 10 – Коэффициенты модели логистической регрессии

Вероятность обострения рассчитывается по формуле:

$$\frac{1}{1 + e^{-Z}}$$

Таким образом может быть получено два значения:

- при результате $>0,530$ (или $>53\%$) прогнозируется высокий риск развития бронхолегочных обострений, потребовавших парентеральной антибактериальной терапии, у детей с муковисцидозом;
- при результате $<0,530$ (или $<53\%$) прогнозируется низкий риск развития бронхолегочных обострений, потребовавших парентеральной антибактериальной терапии, у детей с муковисцидозом.

Порог логистической регрессии был оптимизирован и установлен на уровне 0,530 с целью повышения чувствительности и специфичности модели, для исключения ложных срабатываний при отсутствующем обострении.

Клинический пример применения прогностического правила №1

Ребенок О. (номер амбулаторной карты 33118), девочка, 12 лет, с подтвержденным диагнозом муковисцидоз. Ребенок от III беременности, I родов. У матери отягощенный акушерско-гинекологический анамнез: I беременность – медицинский аборт; II беременность - выкидыши. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания в сроке 7 и 13 недель; на фоне повторных острых фарингитов и повышения АД на протяжении всей беременности. Роды преждевременные в сроке 34 недель, оперативные. Ребенок родился с массой 1980г, длиной тела 40 см. Девочка закричала сразу. Грудное вскармливание не проводилось. Вакцинирована по индивидуальному календарю, реакции на введение вакцин не отмечалось. Аллергологический анамнез не отягощен. Оперативное лечение на 5-е сутки жизни по поводу мекониевого илеуса – лапаротомия; ревизия брюшной полости; наложение двойной илеостомы по Микуличу. В возрасте четырех месяцев – закрытие илеостомы с формированием анастомоза концебокового анастомоза. При сборе семейного анамнеза обращает на себя внимание случай ранней младенческой смертности у кровных

родственников пациента – у прабабушки по линии матери смерть ребенка наступила на первом году жизни на фоне тяжелого течения неуточненной кишечной инфекции.

Диагноз муковисцидоз девочке установлен в периоде новорожденности. При проведении неонатального скрининга — ИРТ I на 4-е сутки жизни 140,2 нг/мл (норма не более 65-70 нг/мл); ИРТ II на 22-е сутки жизни 110,6 нг/мл (норма не более 40 нг/мл). Потовый тест проведен в 25 и 28 сутки жизни: дважды получен положительный результат «Макродакт» №1=98 ммоль/л; №2=123 ммоль/л. Ребенку была проведена молекулярно-генетическая диагностика — поиск патогенных вариантов в гене *CFTR* — при анализе образца ДНК выявлены патогенные варианты *F508del/CFTRdel2,3*.

В настоящее время пациентка проходит ежеквартальное диспансерное наблюдение в областном детском центре муковисцидоза. При оценке физического развития у девочки определяется рост ниже среднего (SD: от -1 до -2), а показатели ИМТ в пределах нормы (от -1 до +1). С периода новорожденности ребенок имеет клинические проявления тяжелой панкреатической недостаточности, лабораторным подтверждением которой является снижение панкреатической эластазы в кале до 15 мкг/г. С 9 лет наблюдается детским эндокринологом в связи с появлением нарушения толерантности к углеводам.

При обследовании в настоящее время в возрасте 11 лет при микробиологическом исследовании слизи, полученной при заборе орофарингеального мазка, диагностировано инфицирование *Pseudomonas aeruginosa*. Лабораторно в сыворотке крови определяются повышенные значения ШФ (432,8 МЕ/л) и СА19-9 32,98 Ед/мл, уровень ГГТП в пределах нормы (11 МЕ/л). Инструментально выявлены рентгенологические признаки деформирующего бронхита и смешанные бронхэкстазы S7 и S10 нижней доли справа, ателектатические бронхэкстазы S6 и S5 правого легкого, мешотчатые бронхэкстазы S2 слева; снижение основных показателей ФВД (ОФВ₁=66,2%, ФЖЕЛ=71,6%, СОС₂₅₋₇₅=78,5%). Терапия CFTR-модуляторами пациентке не проводилась.

Таким образом, формула прогноза выглядит следующим образом, линейная комбинация **Z** составляет:

$$Z = -2,23 - 0,669 * I - 0,249 * I + 0,363 * I + 0,364 * O + 0,464 * O + 0,504 * I + 0,609 * O + 0,669 * I + 1,765 * I + 1,852 * I$$

$$Z = -2,23 - 0,669 - 0,249 + 0,363 + 0,504 + 0,669 + 1,765 + 1,852 = 2,005$$

Вероятность обострения, рассчитанная по формуле = 0,882 (88,2%)

Полученный результат > 0,530 (или >53%), что характеризует *высокий риск* развития бронхолегочного обострения.

Рекомендация модели: рассмотреть коррекцию терапии.

Клинический пример применения прогностического правила №2

Ребенок П. (номер амбулаторной карты 37943), мальчик, 9 лет, с подтвержденным диагнозом муковисцидоз. Ребенок от I беременности, I родов. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания и риска преждевременных родов, отеков беременных. Роды срочные, самостоятельные. Ребенок родился с массой 3520г, длиной тела 52 см. Мальчик закричал сразу. Оценка по Апгар 7/7 баллов. Грудное вскармливание проводилось до 7 месяцев. Вакцинирован по индивидуальному календарю, реакции на введение вакцин не отмечалось. Аллергологический анамнез не отягощен. Оперативное лечение на 2-е сутки жизни по поводу мекониевого илеуса - лапаротомия; ревизия брюшной полости; наложение двойной илеостомы по Микуличу. В возрасте двух месяцев – закрытие илеостомы с формированием анастомоза концебокового анастомоза. Гемотрансфузии: однократно в периоде новорожденности, переносил без развития нежелательных реакций. Наследственный анамнез со слов родителей не отягощен.

Диагноз муковисцидоза ребенку установлен в периоде новорожденности. При проведении неонatalного скрининга — ИРТ I на 4-е сутки жизни 136,0 нг/мл (норма не более 65-70 нг/мл); ИРТ II на 22-е сутки жизни 116,8 нг/мл (норма не более 40 нг/мл). Потовый тест проведен в 25 и 27 сутки жизни: дважды

получен положительный результат «Макродакт» - №1=113 ммоль/л; №2=132 ммоль/л. Ребенку была проведена молекулярно-генетическая диагностика — поиск патогенных вариантов в гене *CFTR* — при анализе образца ДНК выявлены патогенные варианты *F508del / F508del*.

В настоящее время пациент проходит ежеквартальное диспансерное наблюдение в областном детском центре муковисцидоза. При оценке физического развития у мальчика определяется пониженное питание (ИМТ 14,1 кг/м² - SD: от -1 до -2), средний рост (126 см - SD: от -1 до +1). С периода новорожденности ребенок имеет клинические проявления тяжелой панкреатической недостаточности, лабораторным подтверждением которой является снижение панкреатической эластазы в кале до 15 мкг/г.

При обследовании в настоящее время в возрасте 8 лет при микробиологическом исследовании слизи, полученной при заборе орофарингеального мазка, диагностировано инфицирование *Staphylococcus aureus*. Лабораторно в сыворотке крови определяются повышенные значения ГГТП (19,0 МЕ/л), уровень ЩФ (165,1 МЕ/л) и СА19-9 1,29 Ед/мл в пределах нормы. Инструментально выявлены рентгенологические признаки умеренно выраженной бронхиальной обструкции; показатели ФВД в пределах нормальных значений (ОФВ₁=94,2%, ФЖЕЛ=100,2%, СОС₂₅₋₇₅=108,6%). Терапия CFTR-модуляторами проводится с возраста 7 лет в дозировке 2 таблетки ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор 75+50+100 мг утром + 1 таблетка ивакафтора 150 мг вечером.

Таким образом, формула прогноза выглядит следующим образом, линейная комбинация **Z** составляет:

$$Z = -2,23 - 0,669*0 - 0,249*0 + 0,363*0 + 0,364*0 + 0,464*I + 0,504*0 + 0,609*I + 0,669*0 + 1,765*0 + 1,852*0$$

$$Z = -2,23 + 0,464 + 0,609 = -1,157$$

Вероятность обострения, рассчитанная по формуле =0,139 (13,9%)

Полученный результат $<0,530$ (или $<53\%$), что характеризует *низкий риск* развития бронхолегочного обострения. Рекомендация модели: продолжить текущую терапию.

При проведении анализа полученной модели было установлено, что чувствительность разработанного метода составила 96,9%, специфичность – 85,7%. Модель верно определила 31 из 32 случаев обострения у пациентов (Рисунок 11). Общая точность модели (Accuracy) зафиксирована на высоком уровне – 90,1%. Полученный уровень специфичности модели позволяет в 85,7% случаев верно определять, что обострения нет.

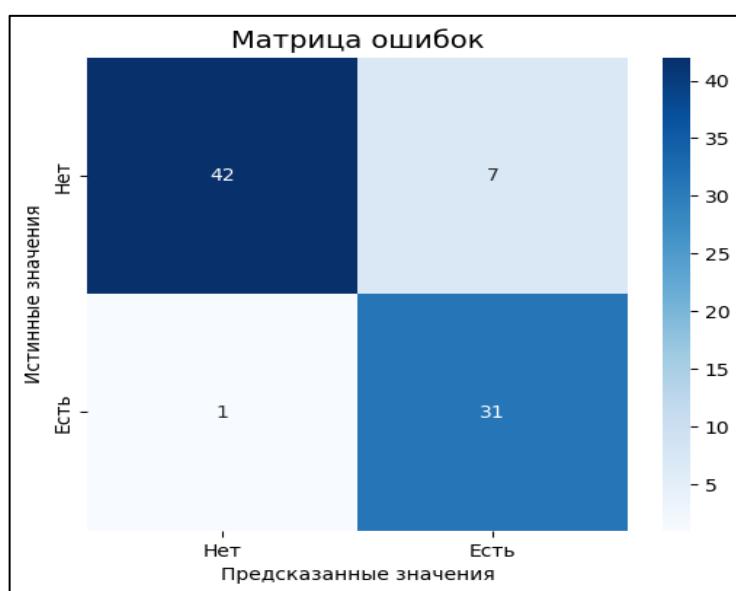


Рисунок 11 – Матрица ошибок модели

42-TP (true positive) – истинно положительный

7-FN (false negative) – ложно отрицательный

1- FP (false positive) – ложно положительный

31- TN (true negative) – истинно отрицательный

Разработан и внедрен информационный Telegram-канал «CF_analitic_bot» с целью поддержки врачей-педиатров, пульмонологов, осуществляющих диспансерное наблюдение детей с муковисцидозом (@CF_analitic_bot) для прогнозирования риска бронхолегочного обострения на основе клинических данных пациента и получения рекомендаций о необходимости коррекции

базисной терапии и своевременного назначения антибактериальных лекарственных средств.

Резюме. Данная модель подходит для клинического применения, т.к. все используемые признаки доступны в реальной врачебной практике; модель не пропускает пациентов с тяжёлыми обострениями ($\text{Recall} = 96,9\%$); возможные ложные срабатывания (*False positive*) можно проверить дополнительно и это не представит угрозу для состояния пациента в отличие от пропуска возможного обострения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие гена *CFTR* в конце 1980-х годов привело к росту числа фундаментальных исследований, которые углубили понимание патофизиологии и взаимоотношений генотипа и фенотипа у пациентов с муковисцидозом [19, 34, 45, 83, 171]. Фармакологическое модулирование транспорта ионов стало возможным с внедрением в практику корректоров и потенциаторов белка *CFTR* [120, 169]. В последнее десятилетие у медицинского сообщества появилась возможность осуществлять персонализированный подбор лекарственной терапии детям с муковисцидозом. Однако применение таргетной терапии *CFTR*-модуляторами влечет за собой ряд вопросов, касающихся эффективности данного вида лечения. Всё это определяет актуальность исследований, направленных на поиск диагностических и прогностических маркеров – лабораторных, клинических, которые позволяют оценить не только эффективность, но и прогностическую ценность применения таргетной терапии для жизни пациентов с муковисцидозом.

В связи с вышесказанным, целью исследования явилось оценить клиническую и прогностическую эффективность проведения терапии *CFTR*-модуляторами у детей с муковисцидозом.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Провести клинико-анамнестический анализ состояния здоровья детей с муковисцидозом и представить молекулярно-генетическую характеристику пациентов с муковисцидозом.
2. Исследовать функцию внешнего дыхания, состояние микробной контаминации дыхательных путей, показатели функционирования органов гепато-билиарной системы и поджелудочной железы у детей с муковисцидозом, получавших и не получавших терапию *CFTR*-модуляторами.
3. Провести сравнительную оценку клинической эффективности применения *CFTR*-модуляторов ивакафтор+лумакафтор и ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор у детей с муковисцидозом.

4. Установить роль сывороточного гликопротеина СА 19-9 как потенциального неинвазивного биомаркера прогрессирующего фиброза при муковисцидозе у детей.

5. Разработать способ прогнозирования бронхолегочных обострений у пациентов с муковисцидозом, получающих терапию CFTR-модуляторами.

Под наблюдением находился 81 ребенок с установленным диагнозом муковисцидоз. Основную группу составили 58 детей, использовавших терапию CFTR-модуляторами; основная группа была разделена в зависимости от получаемого лекарственного препарата на 2 подгруппы – основную группу I составили 35 детей, получавших ивакафтор+тезакафтор+ элексакафтор и ивакафтор, или «тройную» терапию; основную группу II составили 23 ребенка, получавших ивакафтор+лумакафтор, или «двойную» терапию. Контрольную группу, или группу III составили остальные 23 ребенка, не получавшие терапию CFTR-модуляторами.

Критерием назначения препарата ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор и включения пациента в основную группу I являлся генотип ребенка — носительство патогенного генетического варианта *F508del* и другого варианта гена *CFTR* в компаундгетерозиготном состоянии. Критерием назначения препарата ивакафтор+лумакафтор и включения пациента в основную группу II являлся генотип ребенка — гомозиготное носительство патогенного генетического варианта *F508del* гена *CFTR*. Всем пациентам групп лечения CFTR-модулятор назначался впервые, соблюдался непрерывный прием препарата в течение 12 месяцев наблюдения. Детям контрольной группы, имевшим редкий вариант гена *CFTR*, не включенным в показания для данного вида лечения на протяжении всего времени исследования, не проводилась терапия CFTR-модуляторами.

Всем детям групп наблюдения проводилась клинико-анамnestическая, лабораторная и инструментальная оценка состояния здоровья на старте исследования и в динамике через 6 и 12 месяцев наблюдения. С этой целью пациентам в динамике выполнялось определение антропометрических данных: масса, рост, ИМТ; измерение уровня хлоридов пота; оценка функции дыхательной

системы у детей старше 6 лет (показатели ОФВ₁, ФЖЕЛ, СОС₂₅₋₇₅); биохимическое исследование крови (уровни АЛТ, АСТ, общего билирубина, ГГТП, ЩФ альфа-амилазы); оценка функции поджелудочной железы с помощью определения уровня панкреатической эластазы в кале; оценка микробного состава дыхательных путей и определение генов антибиотикорезистентности; исследование уровня гликопротеина СА 19-9 в сыворотке крови как потенциального неинвазивного биомаркера прогрессирующего фиброза при муковисцидозе у детей.

В ходе решения первой задачи был выполнен сравнительный анализ состояния здоровья детей групп наблюдения и дана молекулярно-генетическая характеристика пациентам с муковисцидозом.

Представленные данные свидетельствуют о том, что дети с муковисцидозом имеют средние физиологические антропометрические показатели при рождении. Гендерных различий среди пациентов с муковисцидозом определено не было. Подтвержден вклад неонатального скрининга для ранней диагностики заболевания – в 93,83% случаев ($n=76$) муковисцидоз установлен в первые месяцы жизни. Нутритивный статус пациентов на момент включения в исследование характеризовался формированием пониженного питания и недостаточности питания в 40,74% случаев ($n=33$), рост ниже среднего и низкорослость встречались у 23,46% детей ($n=19$). При сравнительной оценке физического развития отмечено значимое преобладание детей с ростом ниже среднего в основной группе II, чем в группе контроля ($p=0,004$). Дети, характеризующиеся высокорослостью, чаще фиксировались в основной группе I в сравнении с основной группой II. Сравнение частоты остальных показателей физического развития не показало достоверных отличий между пациентами групп исследования.

В структуре осложнений муковисцидоза у всех наблюдаемых пациентов лидировали: назальный полипоз (60,49%), мекониевый илеус (19,75%) и нарушения углеводного обмена (17,28%). Сравнение частоты осложнений между группами показало более высокую частоту встречаемости назального полипоза у

детей, которым планировалась терапия CFTR-модуляторами, чем в группе контроля.

Самыми частыми нозологическими состояниями определены инфекции верхних и нижних дыхательных путей (100%). Межгрупповой анализ зафиксировал более высокую частоту аллергических реакций у пациентов основной группы I в сравнении с основной группой II.

Молекулярно-генетический статус пациентов характеризовался высокой частотой патогенных генетических вариантов, приводящих к выраженным нарушениям функции белка CFTR (I, II, III классы) – 66,6% случаев. Наиболее часто встречаемый в РФ генетический вариант *F508del* выявлен у 71,61% пациентов, при этом гомозиготный генотип *F508del/F508del* определен в 28,39% случаев. Всего выявлено 30 патогенных генетических вариантов гена *CFTR*. Обращает на себя внимание значительное количество редких вариантов: 19 обнаружены однократно (*W1282X*, *R352Q*, *1367del5*, *175delC* и другие), 4 – дважды в выборке исследованных пациентов (*G509V*, *1001+2T->G*, *G542X*, *Y1032C*). Среди 30 выявленных патогенных генетических вариантов гена *CFTR* преобладали миссенс-мутации – 40,0% (n=12), высокая частота встречаемости отмечена у делеций и инсерций со сдвигом рамки считывания – 30,0 % (n=9), в два раза реже определялись нарушения сплайсинга – 16,67% (n=5), а реже всего у пациентов выявлялся тип мутации нонсенс – в 13,33% (n=4) случаев.

Исходное состояние легочной функции у детей с муковисцидозом характеризовалось снижением функции внешнего дыхания по основным показателям: средние значения ФЖЕЛ (%) составляли 69,50 (19,35) – в группе I, 66,62 (21,58) – в группе II, 79,61 (21,88) – в группе III, при этом у 61,64% детей показатель был ниже нормы. Средние значения ОФВ₁ (%) составляли 66,47 (22,24) – в группе I, 62,43 (23,52) – в группе II, 77,45 (22,49) – в группе III; у 64,38% пациентов фиксировались показатели ниже нормы. В то же время средняя скорость воздушного потока при выдохе в диапазоне от 25 до 75% ФЖЕЛ (значения СОС₂₅₋₇₅, %) определялась на уровне 90,19 (40,02) – в группе I, 86,09

(38,69) – в группе II, 100,36 (28,59) – в группе III, что не выходило за рамки референсных значений.

Микробиологический состав дыхательных путей пациентов групп наблюдения на момент включения в исследование был сопоставим по количественным и качественным характеристикам. Среди представителей нормобиоты выявляли: *Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*, *Haemophilus spp*; среди значимых патогенов: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*; среди условно-патогенных микроорганизмов обнаруживали: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacteriales*. При определении генов резистентности к гликопептидным и бета-лактамным антибиотикам на старте исследования обнаружен только ген *tem*, что указывало на устойчивость к пенициллинам (например, ампициллину/амоксициллину). Карбапенемазы (*kpc*, *ndm*, *oxa-48*) и ESBL (*ctx-M-1*, *shv*) не обнаруживались, что предполагало наличие чувствительности микроорганизмов к более широким β-лактамам. Не было выявлено MRSA (*mecA*) или устойчивости к ванкомицину (*vanA/B*).

Установлено, что на старте исследования для пациентов с муковисцидозом был характерен лабораторный синдром холестаза: значение ЩФ (МЕ/л) в среднем достигало 280,66 (115,69) – в группе I, 322,96 (96,33) – в группе II, 286,43 (112,34) – в группе III; превалирующая часть пациентов характеризовалась значительным превышением референсных значений (> 193 МЕ/л) – в 76,54% случаев; уровень ГГТП (МЕ/л) увеличивался в среднем до 28,37 (41,29) – в группе I, 24,65 (25,15) – в группе II, 23,04 (37,84) – в группе III, в 45,68% случаев фиксировалось превышение референсного норматива (> 15 МЕ/л). Значительно реже был отмечен синдром цитолиза: у детей с муковисцидозом уровень АЛТ (МЕ/л) фиксировался на уровне 31,26 (31,64) – в группе I, 40,52 (49,89) – в группе II, 24,78 (32,63) – в группе III; высокие значения ферментов АЛТ отмечались лишь в 16,05% случаев (> 40 МЕ/л); средние значения АСТ (МЕ/л) определяли на уровне 35,91 (28,02) – в группе I, 48,35 (42,37) – в группе II, 27,30 (22,68) – в группе III; превышение референсного интервала встречалось в 17,28% случаев (> 40 МЕ/л).

Тяжелая панкреатическая недостаточность (уровень панкреатической эластазы в кале <100 мкг/г) диагностировалась у подавляющей части пациентов — 80,25% детей (n=65). При сравнительном анализе выявлено, что значительно чаще тяжелая панкреатическая недостаточность диагностировалась в группе II, чем в группе I и группе контроля (соответственно $p=0,036$ и $p=0,041$). Медиана панкреатической эластазы в группе I составляла 15,0 [5,0–155,0] мкг/г, в группе II — 15,0 [15,0–36,0] мкг/г, в контрольной — 15,0 [15,0–500,0] мкг/г. Значения альфа-амилазы в среднем достигали 56,35 (23,19) — 64,77 (30,60) МЕ/л, а превышение норматива (> 39 МЕ/л) определялось во всех группах наблюдения более чем у половины детей — 54,32%.

Решение второй задачи предусматривало сравнительное исследование функции внешнего дыхания, состояния микробной контаминации дыхательных путей, показатели функционирования органов гепато-билиарной системы и поджелудочной железы у детей с муковисцидозом, получавших и не получавших терапию CFTR-модуляторами.

У пациентов, получавших в терапии ивакафтор+тезакафтор+ элексакафтор и ивакафтор установлено улучшение таких показателей ФВД как ОФВ₁, ФЖЕЛ, СОС₂₅₋₇₅, уменьшение частоты умеренной степени бронхиальной обструкции: через 12 месяцев терапии значимо повышались и достигали нормальных значений показатели ОФВ₁ (%) — с 66,47 (22,24) до 83,93 (19,56), $p=0,000$; значения ФЖЕЛ (%) — с 69,50 (19,35) до 84,45 (16,95), $p=0,000$, а уровень СОС₂₅₋₇₅ (%) не только увеличился с 90,19 (40,02) до 114,59 (37,86), но и превысил норму, $p=0,000$. На старте исследования для этих детей была характерна значимо более высокая частота умеренной бронхиальной обструкции (снижение ОФВ₁ до 60–69 % от должного) — 25,71%, в сравнении с пациентами, не получавшими CFTR-модуляторы — 4,76%, $p=0,011$. После лечения ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор частота умеренной степени бронхиальной обструкции значимо снизилась с 25,71% до 11,43% уже спустя 6 месяцев терапии ($p=0,022$), и стала существенно реже, чем в группе, не принимавшей CFTR-модуляторы (23,81%), $p=0,048$.

В группе приема ивакфтор+лумакафтор через 12 месяцев зафиксировано прогрессирующее снижение средних показателей ОФВ₁ (%) с 62,43 (23,52) до 61,31 (18,19) и одновременно увеличение доли пациентов со сниженными показателями ОФВ₁ с 64,71 до 94,12% ($p=0,034$). Кроме этого, дети, получавшие ивакафтор+лумакафтор, спустя 12 месяцев демонстрировали достоверно более низкие средние значения ОФВ₁ при сравнении с детьми, не получавшими терапию CFTR-модуляторами ($p=0,020$); доля пациентов со сниженными значениями ОФВ₁ была также выше в группе «двойной» терапии в сравнении с группой контроля ($p=0,021$). Показатели ФЖЕЛ (%) у детей, получавших ивакафтор+лумкафтор, значимо не менялись на фоне 12 месяцев лечения ($p=0,723$), оставаясь ниже нормальных значений, и демонстрируя тенденцию к более низким показателям в сравнении с пациентами, без CFTR-модуляторов ($p=0,061$). Уровень СОС₂₅₋₇₅ (%) у детей на «двойной» терапии, незначимо снизился спустя 12 месяцев – с 86,09 (38,69) до 78,57 (37,62) ($p=0,177$) и был по-прежнему ниже показателей детей группы контроля – 91,48 (35,83) ($p=0,099$). Выявленная динамика показателей ФВД в группе приема ивакафтор+лумакафтор объясняется более тяжелым поражением системы органов дыхания у детей, являющихся гомозиготными носителями мутации *F508del* гена *CFTR*, и более низким уровнем бронхиальной проходимости на старте.

При оценке влияния CFTR-модуляторов на функцию органов пищеварения подтверждена эффективность терапии ивакафтор+лумакафтор в нормализации показателей функции печени и поджелудочной железы. Определено, что таргетная терапия снижала относительный риск гиперфосфатаземии в 5 раз (OP = 5,333 (1,794–15,852)), а гиперамилаземии в 9 раз (OP = 9,0 (1,238–65,415)) в сравнении с группой, не принимавшей ивакафтор+лумакафтор. Кроме этого, установлено, что у этих пациентов симптомы холестаза стали отмечаться значимо реже: частота повышенных значений ЩФ снизилась с 75,86% до 36,21% ($p<0,001$) случаев, а ГГТП – с 58,62% до 22,41% ($p<0,001$) случаев.

Частота тяжелой панкреатической недостаточности на фоне терапии CFTR-модуляторами существенно не изменилась за время 12-месячного наблюдения: в

группе приема ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор оставалась на одном уровне — 74,29-71,43% ($p=0,789$); в группе приема ивакафтор+лумакафтор была выявлена тенденция к снижению — с 95,65% до 78,26% ($p=0,080$). У детей, не получавших CFTR-модуляторы, наоборот, частота тяжелой панкреатической недостаточности несколько повысилась, но незначимо — с 73,91% до 82,61% ($p=0,475$). Сравнительная оценка на конечной точке исследования показала отсутствие различий по частоте тяжелой панкреатической недостаточности на фоне таргетной терапии при сравнении с детьми без лечения CFTR-модуляторами.

Определена более высокая контаминация дыхательных путей микроорганизмами в условиях отсутствия приема CFTR-модуляторов: спустя 12 месяцев количество бактериальной ДНК было значимо выше у детей группы контроля ($p=0,049$). У детей, не получавших CFTR-модуляторы, через 12 месяцев зафиксирована тенденция к более частому инфицированию *Pseudomonas aeruginosa* ($p=0,076$), значимо более частое инфицирование *Streptococcus pyogenes* ($p=0,029$) в сравнении с детьми, получавшими ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор. Внутри группы без терапии определено нарастание частоты обнаружения *Staphylococcus aureus* в интервале с 6 до 12 месяцев наблюдения с 0 до 17,39% ($p=0,037$).

Дополнительно в ходе оценки эффективности применения таргетной терапии у представителей микробиома дыхательных путей пациентов групп исследования проведено определение генов резистентности к антибактериальным препаратам. В динамике наблюдения микроорганизмы, обнаружившие рост в орофарингеальных мазках у пациентов, не принимавших терапию CFTR-модуляторами, продемонстрировали появление генов резистентности к пенициллинам и цефалоспоринам: *ctx-M-1*, ген СТХ-М-1 β -лактамазы и *shv*, ген SHV β -лактамазы уже через 6 месяцев, а спустя 12 месяцев отмечена тенденция к более частому выявлению генов *ctx-M-1* и *shv* в сравнении микроорганизмами, полученными от детей, получающих ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор ($p=0,076$). Таким образом, обнаружено, что проведение терапии CFTR-

модуляторами в 2 раза снижало относительный риск появления генов антибиотикорезистентности ($OP = 2,283$ (1,492–3,491)) у микрорганизмов дыхательных путей пациентов, получавших ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор в сравнении с детьми с отсутствием терапии.

Заслуживает внимания диагностическая ценность метода ПЦР-РВ, позволяющего за несколько часов диагностировать колонизацию дыхательных путей, в том числе наиболее клинически значимыми бактериями для пациентов с муковисцидозом: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, и принять своевременное решение о необходимости проведения антибактериальной терапии. Уровень детализации, доступный при использовании метода ПЦР-РВ, может дать новую информацию об индивидуальной численности бактерий и микробном разнообразии в дыхательных путях при муковисцидозе в ответ на применение антибиотиков.

В качестве одного из критериев эффективности терапии CFTR-модуляторов нами рассматривалось снижение частоты бронхолегочных обострений, требующих госпитализации и проведения парентеральной антибактериальной терапии. В ходе проведенного исследования отмечено, что применение ивакафтор+лумакафтор снижало относительный риск обострений бронхолегочного процесса, требовавших госпитализации, в 11 раз ($OP=11,0$ [1,54–78,39]), или, другими словами, показатель «терапевтической пользы» составил 43,5% ($RD=43,5\%$ [18,56–63,03]; применение ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор уменьшало относительный риск бронхолегочных обострений в 2 раза ($OP=2,09$ [0,995–4,40]), показатель «терапевтической пользы» составил 24,9% ($RD=24,9\%$ [0,269–46,943]). В ряде зарубежных исследований ранее отмечены положительные эффекты в отношении снижения числа обострений, требующих внутривенной антибиотикотерапии и госпитализации, по сравнению с группами, принимавшими плацебо. Таким образом, результаты данного исследования согласуются с выводами других исследователей [153, 195].

Также было показано, что прием CFTR-модуляторов способствовал уменьшению потребности в АБТ и сокращению продолжительности курсов

антибактериального лечения в течение 12 месяцев как в группе приема ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор ($p=0,001$), так и в группе приема ивакафтор+лумакафтор ($p=0,001$). В группе контроля, напротив, фиксировалось увеличение длительности АБТ ($p=0,009$).

Третьей задачей исследования являлось проведение сравнительной оценки клинической эффективности применения препаратов CFTR-модуляторов ивакафтор+лумакафтор и ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор у детей с муковисцидозом.

Одним из главных критериев эффективности воздействия CFTR-модуляторов принято считать нормализацию показателей потового теста. Так, в ходе данного исследования установлено, что нормализации потового теста удалось достигнуть только в группе, получавшей ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор — 31,43 % пациентов ($n=11$), а в группе приема ивакафтор+лумакафтор хлориды пота не снизились до нормальных значений ни в одном случае. Таким образом, терапия CFTR-модулятором ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор оказалась более эффективной в отношении снижения и нормализации уровня хлоридов пота у пациентов с муковисцидозом ($RD=31,43\%[12,177-47,981]$).

Также в ходе решения задачи установлено благоприятное воздействие приема ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор на нутритивный статус пациентов: через 12 месяцев приема определено увеличение средних значений ИМТ ($M (SD)$) только у пациентов, получавших «тройную» терапию ($p=0,000$), а у детей, получавших ивакафтор+лумакафтор и не принимавших CFTR-модуляторы, нутритивный статус пациентов оставался неизменным в течение всего 12-месячного наблюдения. В то же время, на конечной точке исследования зафиксировано отсутствие значимых различий в средних значениях ИМТ при сравнении групп пациентов, получавших и не получавших таргетную терапию.

Наибольший клинический эффект был выявлен при применении ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор в сравнении с терапией ивакафтор+лумакафтор для таких параметров как ОФВ₁ через 6 месяцев

(RD=33,78% [5,52–53,11]) и 12 месяцев (RD=56,98% [30,18–71,76]), ФЖЕЛ через 6 месяцев (RD=42,18% [13,23–61,57]) и 12 месяцев (RD=45,04% [16,10–64,04]), СОС₂₅₋₇₅ через 6 месяцев (RD=35,96% [7,99–58,30]) и 12 месяцев (RD=32,94% [5,81–56,08]), частоты средней степени бронхиальной обструкции только через 12 месяцев (RD=23,53% [6,40–47,26]), тяжелой степени бронхиальной обструкции только через 6 месяцев терапии (RD=20,67% [2,45–44,51]). Таким образом, доказана более высокая результативность применения «тройной» терапии в сравнении с «двойной» для улучшения показателей ФВД.

Проведенное сравнение позволило установить, что наибольшая эффективность для показателей функционирования печени и поджелудочной железы была выявлена при применении ивакафтор+лумакафтор в сравнении с ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор: для общего билирубина через 6 месяцев (RD=28,57% [9,73–45,05]) и 12 месяцев лечения (RD=31,43% [12,17–47,98]), для ЩФ только через 12 месяцев терапии (RD=38,39% [13,57–56,13]). Таким образом, доказана более высокая результативность применения «двойной» терапии в сравнении с «тройной» в отношении улучшения функционирования органов пищеварения. Обращает на себя внимание разнонаправленность влияния терапии лумакафтор/ивакафтор на показатели функции печени: прием «двойной» терапии снижал риск гиперfosфатаземии, гиперамилаземии, но, с другой стороны, обнаруживался повышенный риск увеличения АСТ на фоне терапии (RD=26,34% [2,67–48,02].

Решение четвертой задачи предполагало определение концентрации сывороточного маркера СА 19-9 у пациентов с муковисцидозом. Углеводный антиген СА-19-9 традиционно используется в диагностике опухолей, секретирующих муцины, прежде всего рака поджелудочной железы [195]. Однако рядом исследователей предполагается, что увеличение сывороточных концентраций маркера СА 19-9 у пациентов с заболеваниями легких и муковисцидозом может быть связано с появлением метаплазии поврежденного эпителия альвеол или с повышенной экспрессией карбогидратных антигенов в участках фиброзного ремоделирования легочной ткани [12, 58, 68, 72, 112, 191].

Нами было обнаружено, что уровень карбогидратного антигена CA19-9 у детей групп наблюдения на старте исследования был сопоставим ($p=0,588$) и не превышал референсный норматив, установленный для взрослых пациентов [25, 177]. При этом важно отметить, что через 6 месяцев уровень CA19-9 повысился в обеих группах, но был значимо ниже в группе, принимавшей ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор, чем у детей, не получавших лечение ($p=0,040$). В ходе проведенного нами исследования доказано, что применение таргетной терапии снижало в 7 раз риск повышенного уровня биомаркера прогрессирующего фиброза легких (антигена CA19-9) ($OP=7,0$ ($0,839-58,397$)) в сравнении с детьми без таргетной терапии.

В ходе решения пятой задачи для определения факторов, способствующих возникновению риска развития бронхолегочного обострения у детей с муковисцидозом, был использован алгоритм машинного обучения «Случайный лес» (Random Forest). Наиболее информативными из 21 анализируемого фактора оказались 16 признаков: лабораторные – повышенные значения ГГТП, ЩФ, CA19-9, инструментальные – снижение показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ, СОС₂₅₋₇₅ <80%, клинико-анамнестические – инфицирование *Pseudomonas aeruginosa*, наличие бронхоэктазов, показатели физического развития: рост и ИМТ ниже нормы, возраст начала терапии CFTR-модуляторами старше 6 лет, мужской пол ребенка, нарушение толерантности к углеводам, развитие муковисцидоз ассоциированного сахарного диабета, отсутствие приема CFTR-модуляторов, наличие тяжелой панкреатической недостаточности.

Важность 10 признаков, дающих наибольший вклад в предсказание полученной модели, была дополнительно проанализирована при помощи функции *permutation input* [65]. Таким образом, наиболее значимыми для предсказания бронхолегочного обострения признаками оказались снижение показателей ФВД: ОФВ₁ и ФЖЕЛ <80%, значения ИМТ ниже нормы. Используемый подход, основанный на машинном обучении, продемонстрировал высокую точность и может стать клинически полезной прогностической моделью

для определения факторов риска и прогнозирования обострения бронхолегочного процесса и возникновения потребности в АБТ у пациентов с муковисцидозом.

Для расчета формулы прогноза развития бронхолегочных обострений у детей с муковисцидозом был использован метод логистической регрессии.

Способом прогноза бронхолегочного обострения является разработанное уравнение с вычислением линейной комбинации по формуле:

$$\begin{aligned} Z = & \text{intercept} - 0,669*X_1 - 0,249*X_2 + 0,363*X_3 + 0,364*X_4 + 0,464*X_5 + 0,504*X_6 \\ & + 0,609*X_7 + 0,669*X_8 + 1,765*X_9 + 1,852*X_{10} \end{aligned}$$

* intercept (константа уравнения) = - 2,23

Разработанная прогностическая модель позволяет с чувствительностью (96,9%) и специфичностью (85,7%) предсказать развитие обострения бронхолегочного процесса и необходимость назначения парентеральной АБТ у детей с муковисцидозом. Модель обладает практической ценностью и подходит для клинического применения, так как все используемые признаки доступны в реальной врачебной практике; модель не «пропускает» пациентов с тяжёлыми обострениями, что обеспечивает своевременную коррекцию терапии.

Разработан и внедрен информационный Telegram-канал «CF-analitic» для поддержки врачей-педиатров, пульмонологов (@cf_analitic_bot) по расчету риска развития бронхолегчного обострения у пациента с муковисцидозом, позволяющего определить показания для коррекции базисной терапии, необходимости проведения антибактериальной терапии.

Резюме. В ходе выполненного исследования проведена оценка клинической и прогностической эффективности проведения терапии CFTR-модуляторами у детей с муковисцидозом. Доказана клиническая эффективность терапии CFTR-модуляторами в снижении числа обострений бронхолегочного процесса и потребности в парентеральной антибактериальной терапии, сокращение продолжительности курсов парентеральной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом. Установлено, что терапия CFTR-модуляторами снижает риск появления генов антибиотикорезистентности микробиома и способствует

меньшей колонизации дыхательных путей микроорганизмами. Подчеркнута большая клиническая эффективность терапии ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор в сравнении с ивакафтор+лумакафтор в улучшении показателей ФВД, нормализации результатов потового теста; больший клинический эффект «двойной» терапии в положительном влиянии на функционирование органов пищеварения – нормализации показателей холестаза, снижении частоты тяжелой панкреатической недостаточности.

Установлено, что терапия ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор снижает риск высокой сывороточной концентрации биомаркера CA19-9, являющегося предиктором фиброзного ремоделирования легочной ткани у детей с муковисцидозом.

Разработанные подходы к прогнозированию развития бронхолегочных обострений у детей с муковисцидозом с использованием методов математического моделирования способствуют совершенствованию персонализированного подхода к ведению пациентов и своевременной коррекции базисной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Нутритивный статус пациентов с муковисцидозом характеризовался формированием пониженного питания и недостаточности питания в 40,74% случаев; в структуре осложнений лидировали назальный полипоз (60,49%), мекониевый илеус (19,75%) и нарушения углеводного обмена (17,28%); острые инфекции верхних и нижних дыхательных путей встречались в 100% случаев. Исходное состояние легочной функции характеризовалось снижением ФЖЕЛ (61,64%), ОФВ₁ (64,38%); снижением внешнесекреторной функции поджелудочной железы (80,25%), наличием лабораторного синдрома холестаза - повышения ЩФ (76,54%) и ГГТП (45,68%).

2. Молекулярно-генетический статус детей с муковисцидозом характеризовался преобладанием патогенных генетических вариантов, относящихся к I, II, III классам (66,6%) и приводящих к выраженным нарушениям функции белка CFTR, высокой частотой редких генетических вариантов (76,7%).

3. Терапия CFTR-модуляторами оказывала значимое влияние на достижение нормализации показателей ОФВ₁ (OP=1,667 [0,965–2,878]), ФЖЕЛ (OP=1,818 [0,984–3,359]), бронхиальной обструкции умеренной степени (OP=4,167 [0,886–19,593]); снижала частоту тяжелой панкреатической недостаточности ($p=0,080$), риск гиперфосфатазии в 5 раз (OP = 5,333 [1,794–15,852]), гиперамилаземии в 9 раз (OP=9,0 [1,238–65,415]); снижала риск госпитализации, требующей назначения парентеральной антибактериальной терапии (OP=2,09 [0,995–4,40] – 11,0 [1,543–78,395]).

4. Проведение терапии CFTR-модуляторами в 2 раза снижает относительный риск появления генов антибиотикорезистентности (OP = 2,283 (1,492–3,491)) у микроорганизмов дыхательных путей пациентов, получавших ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор в сравнении с детьми с отсутствием терапии.

5. Проведение терапии ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор в сравнении с использованием ивакафтор+лумакафтор позволяет более эффективно уменьшить частоту низких показателей ФВД (ОФВ₁, ФЖЕЛ, СОС₂₅₋₇₅) на протяжении 6 и 12 месяцев лечения и достичь нормализации результатов потового теста на 31,43% чаще (AP,%=31,43% [12,177-47,981]). Использование ивакафтор+лумакафтор в сравнении с применением ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор в большей степени позволяет достигнуть нормализации показателей холестаза (уровне билирубина, щелочной фосфатазы) через 12 месяцев терапии.

6. Терапия ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор снижает риск высокой сывороточной концентрации биомаркера CA19-9, являющегося предиктором фиброзного ремоделирования легочной ткани у детей с муковисцидозом.

7. Разработанная прогностическая модель позволяет с чувствительностью (96,9%) и специфичностью (85,7%) предсказать развитие обострения бронхолегочного процесса, требующего госпитализации и необходимости назначения парентеральной АБТ у детей с муковисцидозом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При составлении персонализированной программы ведения пациентов с муковисцидозом на уровне амбулаторного приема (педиатрического участка и специализированного приема), необходимо учитывать генетический статус пациентов и характер клинических проявлений. При имеющихся нарушениях функции внешнего дыхания целесобразно рассмотреть возможность назначения CFTR-модулятора ивакафтор+тезакафтор+ элексакафтор и ивакафтор, при поражении органов пищеварения - CFTR-модулятора ивакафтор+лумакафтор.

2. Метод ПЦР в режиме реального времени рационально использовать для оптимизации времени определения состава микробиома и своевременного выявления колонизации дыхательных путей, в том числе наиболее клинически значимыми бактериями для пациентов с муковисцидозом: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*. Сокращение времени уточнения микробиологического состава дыхательных путей способно ускорить принятие решения о необходимости антибактериальной терапии.

3. С целью определения показаний для коррекции базисной терапии, необходимости проведения антибактериальной терапии и расчета риска развития бронхолегчного обострения у пациента с муковисцидозом, рекомендуется использовать в рутинной практике врача-педиатра и узких специалистов (пульмонолог, оториноларинголог, гастроэнтеролог) разработанный информационный Telegram-канал «CF-analitic» (@cf_analitic_bot).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ	антибактериальная терапия
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВДП	верхние дыхательные пути
ГАУЗ СО	Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области
ГГТП	гамма-глутамилтранспептидаза
ГЭ	геном-эквивалент
ГЭРБ	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ЖКБ	желчнокаменная болезнь
ИМТ	индекс массы тела
МЗ СД	муковисцидоз-зависимый сахарный диабет
МО	микроорганизм
МОС	максимальная объёмная скорость
ОДКБ	Областная детская клиническая больница
ОКИ	острая кишечная инфекция
ОРИ	острая респираторная инфекция
ОФВ ₁	объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПЖ	поджелудочная железа
ПОС	пиковая объёмная скорость
ПЦР-РВ	полимеразная цепная реакция в реальном времени
РНК	рибонуклеиновая кислота
СОС ₂₅₋₇₅	средняя объемная скорость форсированного выдоха, усредненной за период измерения от 25 % до 75 % форсированной жизненной емкости легких
УПМ	условно-патогенные микроорганизмы
ФВД	функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь лёгких
ЩФ	щелочная фосфатаза
ASL	Airway Surface Liquid (поверхностная жидкость дыхательных путей)
ATS	American Thoracic Society (Американское торакальное общество)
CA 19-9	Carbohydrate Antigen 19-9 (углеводный антиген 19-9)
CA 125	Cancer Antigen 125 (раковый антиген 125)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза)
CFQ-R RD	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised Respiratory Domain (респираторная шкала опросника качества жизни для пациентов с муковисцидозом)
ERS	European Respiratory Society (Европейское респираторное общество)
IL-18	Interleukin 18 (интерлейкин-18)
LCI	lung clearance index (индекс легочного клиренса)
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (метициллинрезистентный золотистый стафилококк)
NBD1	Nucleotide-Binding Domain 1 (нуклеотид-связывающий домен 1)
ROC-AUC	Receiver Operating Characteristic — Area Under Curve (метрика оценки качества бинарных классификаторов)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ассоциации гена VDR с клиническими проявлениями и осложнениями муковисцидоза / Е. В. Лошкова, Е. И. Кондратьева, Е. К. Жекайте [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2023-33-4-443-453 // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 4. – С. 443–453.
2. Аюпова, Г. Р. Проблемы и достижения в изучении клинико-генетических аспектов муковисцидоза / Г. Р. Аюпова, И. Р. Минниахметов, Р. И. Хусаинова. – DOI 10.17816/KMJ2022-628 // Казанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 103, № 4. – С. 628–640.
3. Бочарова, Ю. А. Особенности диагностики основных легочных патогенов при муковисцидозе (обзор литературы) / Ю. А. Бочарова. – DOI 10.51620/0869-2084-2023-68-12-751-760 // Клиническая лабораторная диагностика. – 2023. – Т. 68, № 12. – С. 751–760.
4. Васенева, Ю. О. Оценка эффективности использования CFTR-модулятора ивакафтор + лумакафтор у детей с муковисцидозом в Свердловской области (проспективное когортное наблюдение) / Ю. О. Васенева, И. В. Вахлова, О. Ю. Аверьянов. – DOI 10.15690/pf.v21i4.2772 // Педиатрическая фармакология. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 309–319.
5. Васенёва, Ю. О. Результаты сравнительной эффективности патогенетической терапии CFTR-модуляторами у детей с муковисцидозом / Ю. О. Васенёва, И. В. Вахлова, О. Ю. Аверьянов. – DOI 10.52420/umj.24.2.95 // Уральский медицинский журнал. – 2025. – Т. 24, № 2. – С. 95–108.
6. Верификация генотипа при муковисцидозе как важный этап при подготовке к таргетной терапии заболевания препаратом Оркамби / В. А. Ковалевская, Т. А. Адян, Е. И. Кондратьева, А. В. Поляков. – DOI 10.25557/2073-7998.2022.09.65-68 // Медицинская генетика. – 2022. – Т. 21, № 9. – С. 65–68.
7. Влияние CFTR-модуляторов на микробиом дыхательных путей и потребность в антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом / Ю. О.

Васенёва, И. В. Вахлова, Е. С. Ворошилина, Д. Л. Зорников. – DOI 10.52420/umj.24.4.128 // Уральский медицинский журнал. – 2025. – Т. 24, № 4. – С. 128–141.

8. Влияние возраста и генотипа на функцию легких у детей с муковисцидозом / В. В. Шадрина, А. Ю. Воронкова, М. А. Старинова [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2021-31-2-159-166 // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 2. – С. 159–166.

9. Влияние пищевого фактора на сывороточный уровень витамина D у детей с бронхиальной астмой, ювенильным ревматоидным артритом и муковисцидозом / Н. А. Ильенкова, Т. Ю. Максимычева, Е. И. Кондратьева [и др.]. – DOI 10.20953/1727-5784-2021-4-5-14 // Вопросы детской диетологии. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 5–14.

10. Влияние таргетной терапии муковисцидоза на течение хронического риносинусита у ребенка: первый российский опыт / Д. П. Поляков, А. А. Погодина, Е. И. Кондратьева [и др.]. – DOI 10.18692/1810-4800-2023-3-86-92 // Российская оториноларингология. – 2023. – Т. 22, № 3 (124). – С. 86–92.

11. Влияние экзогенных и эндогенных факторов на функцию легких у детей и подростков с муковисцидозом с генетическим вариантом F508DEL в гомозиготном состоянии / В. В. Шадрина, Е. Г. Фурман, М. А. Старинова [и др.]. – DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-18-64-73 // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 18. – С. 64–73.

12. Возможности неинвазивной диагностики фибротического фенотипа интерстициальных заболеваний легких / Е. И. Щепихин, Е. И. Шмелев, А. Э. Эргешов [и др.]. – DOI 10.26442/00403660.2023.03.202073 // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 3. – С. 230–235.

13. Зависимость функции почек от состояния водно-солевого обмена у детей с муковисцидозом / Ю. В. Наточин, А. А. Кузнецова, А. В. Нистарова, А. С. Марина. – DOI 10.24110/0031-403X-2021-100-4-26-32 // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 4. – С. 26–32.

14. Иващенко, Т. Э. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза / Т. Э. Иващенко, В. С. Баранов. – Санкт-Петербург : "Интермедика", 2002. – 256 с. – ISBN 5-89720-043-2.
15. Изучение функциональной активности канала CFTR у пациента с генотипом [L467F;F508del]/W1310X / М. Г. Краснова, Д. О. Мокроусова, А. С. Ефремова [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2024-34-2-264-270 // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, № 2. – С. 264–270.
16. Клинико-генетическая и микробиологическая характеристика больных муковисцидозом Московского региона и Республики Беларусь / Е. И. Кондратьева, А. Ю. Воронкова, В. И. Бобровничий [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2018-28-3-296-306 // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 296–306.
17. Клинические особенности патогенного варианта нуклеотидной последовательности L138ins в гене CFTR при муковисцидозе / В. В. Шадрина, С. А. Красовский, Е. К. Жекайте [и др.]. – DOI 10.20953/1817-7646-2022-3-113-119 // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 113–119.
18. Количественная ультразвуковая оценка фиброза печени у детей с муковисцидозом / Г. М. Дворяковская, О. И. Симонова, С. А. Ивлева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24, № 2. – С. 36–42.
19. Кондратьева, Е. Инновационные методы терапии муковисцидоза / Е. Кондратьева // Врач. – 2016. – № 2. – С. 77–81.
20. Крылова, Н. А. Нутритивный статус у больных муковисцидозом: возможности коррекции / Н. А. Крылова, Е. Л. Амелина, С. А. Красовский. – DOI 10.17116/terarkh20168811163-167 // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 11. – С. 163–167.
21. Куцев, С. И. Таргетная терапия при муковисцидозе / С. И. Куцев, В. Л. Ижевская, Е. И. Кондратьева. – DOI 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236 // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 2. – С. 226–237.
22. Максимычева, Т. Ю. Оценка и коррекция нутритивного статуса у детей с муковисцидозом / Т. Ю. Максимычева, Е. И. Кондратьева, Т. Н. Сорвачева. – DOI

10.20953/1817-7646-2018-5-24-32 // Вопросы практической педиатрии. – 2018. – Т. 13, № 5. – С. 24–32.

23. Мельяновская, Ю. Л. Вклад метода определения разницы кишечных потенциалов в оценку эффективности применения CFTR-модуляторов при муковисцидозе / Ю. Л. Мельяновская. – DOI 10.18093/0869-0189-2024-34-2-283-288 // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, № 2. – С. 283–288.

24. Микробиота дыхательных путей больных муковисцидозом детей из различных субъектов Северо-Кавказского федерального округа / М. В. Симонов, О. И. Симонова, А. В. Лазарева [и др.]. – DOI 10.46563/1560-9561-2025-28-1-13-22 // Российский педиатрический журнал. – 2025. – Т. 28, № 1. – С. 13–22.

25. Молекулярные биомаркеры протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и возможности их использования в клинической практике / М. С. Чесноков, Д. А. Шавочкина, А. Д. Горев, Н. Л. Лазаревич // Молекулярная медицина. – 2013. – № 6. – С. 21–26.

26. Мониторинг хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa* / Е. Сиянова, М. Ю. Чернуха, Л. Р. Аветисян [и др.]. – DOI 10.24110/0031-403X-2018-97-2-77-86 // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 77–86.

27. Муковисцидоз / С. Н. Авдеев, Е. Л. Амелина, И. К. Ашерова [и др.]. – Москва : Медпрактика-М, 2014. – 671 с. – ISBN 978-5-98803-314-1.

28. Муковисцидоз : монография / С. Н. Авдеев, Л. Р. Аветисян, Е. Л. Амелина [и др.]. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – Москва : Медпрактика-М, 2021. – 679 с. – ISBN 978-5-98803-450-6.

29. Муковисцидоз: коморбидность с другими тяжелыми заболеваниями / Г. Н. Янкина, Е. И. Кондратьева, Е. В. Лошкова [и др.]. – DOI 10.31146/1682-8658-есг-211-3-98-111 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 3 (211). – С. 98–111.

30. Муковисцидоз: коморбидность с другими тяжелыми заболеваниями / Г. Н. Янкина, Е. И. Кондратьева, Е. В. Лошкова [и др.]. – DOI 10.31146/1682-8658-

еcg-211-3-98-111 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 3 (211). – С. 98–111.

31. Муковисцидоз-зависимый сахарный диабет: клинические наблюдения в семьях сибсов / О. Г. Зоненко, О. В. Рязанова, С. Ю. Семыкин, П. В. Шумилов. – DOI 10.20953/1727-5784-2024-4-54-60 // Вопросы детской диетологии. – 2024. – Т. 22, № 4. – С. 54–60.

32. Наточин, Ю. В. Na^+/K^+ отношение в сыворотке крови при орфанных заболеваниях / Ю. В. Наточин, А. А. Кузнецова, А. В. Нистарова. – DOI 10.25557/0031-2991.2021.03.34-41 // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2021. – Т. 65, № 3. – С. 34–41.

33. Наточин, Ю. В. Исследование функционального состояния почек у детей с муковисцидозом / Ю. В. Наточин, А. А. Кузнецова, А. В. Прокопенко. – DOI 10.24110/0031-403X-2018-97-5-36-40 // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 5. – С. 36–40.

34. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (2-й выпуск) : Проект Российского общества медицинских генетиков [и др.] ; координаторы: Е. И. Кондратьева, Н. Ю. Каширская, Н. И. Капранов. – Москва, 2019. – URL: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus_2019.pdf (дата обращения: 25.11.25). – Текст : электронный.

35. Недостаточность питания у детей с муковисцидозом и возможность ее коррекции с помощью специализированной смеси / Т. В. Бушуева, Т. Э. Боровик, Е. А. Рославцева [и др.]. – DOI 10.20953/1727-5784-2023-1-5-13 // Вопросы детской диетологии. – 2023. – Т. 21, № 1. – С. 5–13.

36. Опыт работы Центра муковисцидоза Омской области / Е. Б. Павлинова, Т. И. Сафонова, И. А. Киршина [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2024-34-2-231-237 // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, № 2. – С. 231–237.

37. Особенности нутритивного статуса детей с муковисцидозом различных этнических групп Северного Кавказа / И. Соколов, М. В. Симонов, О. И.

Симонова [и др.]. – DOI 10.24110/0031-403X-2024-103-3-79-87 // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2024. – Т. 103, № 3. – С. 79–87.

38. Особенности спектра патогенных генетических вариантов гена CFTR у больных муковисцидозом из Российской Федерации / Н. В. Петрова, Е. И. Кондратьева, А. В. Поляков [и др.]. – DOI 10.20333/2500136-2019-2-47-59 // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 2 (116). – С. 47–59.

39. Особенности течения и эрадикации полирезистентной инфекции *Pseudomonas aeruginosa* при муковисцидозе: клиническое наблюдение / Е. И. Кондратьева, Е. В. Лошкова, Е. Д. Николаева [и др.]. – DOI 10.21518/2079-701X-2021-16-166-173 // Медицинский совет. – 2021. – № 16. – С. 166–173.

40. Оценка эффективности неонатального скрининга на муковисцидоз в Российской Федерации / В. Д. Шерман, С. И. Куцев, В. Л. Ижевская, Е. И. Кондратьева. – DOI 10.20953/1817-7646-2022-3-12-19 // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 12–19.

41. Переносимость первой дозы ингаляционного маннитола у детей с муковисцидозом / В. В. Шадрина, Е. К. Жекайте, А. Ю. Воронкова [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2024-34-4-515-521 // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, № 4. – С. 515–521.

42. Поражение гепатобилиарной системы при муковисцидозе / Н. Ю. Каширская, Н. И. Капранов, З. А. Кусова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 4. – С. 106–115.

43. Прогностические факторы исхода у пациентов с муковисцидозом, наблюдающихся в федеральном клиническом центре / О. Г. Зоненко, П. И. Сутер, П. В. Шумилов, С. А. Красовский. – DOI 10.20953/1727-5784-2023-2-5-12 // Вопросы детской диетологии. – 2023. – Т. 21, № 2. – С. 5–12.

44. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год : Проект Общероссийской общественной организации «Российская ассоциация для больных муковисцидозом» и Российского респираторного общества / А. Ю. Воронкова, Е. Л. Амелина, Н. Ю. Каширская [и др.]. – Москва : Медпрактика-М, 2019. – 68 с. – ISBN 9785988034100. – Текст : электронный // ЭБС "Букап" : [сайт].

– URL : <https://www.books-up.ru/en/book/registr-bolnyh-mukoviscidozom-v-rossijskoj-federacii-2017-god-11788791/> (дата обращения: 25.11.2025). – Режим доступа : по подписке.

45. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год / под ред. Е. И. Кондратьевой, С. А. Красовского, М. А. Стариновой [и др.]. – Москва : Медпрактика-М, 2022. – 68 с. – ISBN 978-5-98803-456-8.

46. Регистры больных муковисцидозом: отечественный и зарубежный опыт / Д. А. Андреев, Е. Е. Башлакова, Н. В. Хачанова, М. В. Давыдовская. – DOI 10.15690/pf.v14i2.1726 // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 115–126.

47. Резолюция экспертного совета от 12 декабря 2024 г., Москва «Новое в питании детей с муковисцидозом» / Т. Э. Боровик, О. И. Симонова, С. В. Воронин [и др.]. – DOI 10.24110/0031-403X-2025-104-1-151-154 // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2025. – Т. 104, № 1. – С. 151–160.

48. Результаты изучения комплекса рибосомных генов человека при муковисцидозе / Е. И. Кондратьева, Е. С. Ершова, Е. Д. Николаева [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2023-33-1-7-16 // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 1. – С. 7–16.

49. Роль дисплазии соединительной ткани в течении муковисцидоза у детей / А. В. Горяннова, П. В. Шумилов, С. Ю. Семыкин, Н. Ю. Каширская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 275–276.

50. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы / Е. И. Кондратьева, А. Ю. Воронкова, Н. Ю. Каширская [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181 // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 171–181.

51. Сереброва, С. Ю. Гастроэнтерологические аспекты муковисцидоза / С. Ю. Сереброва. – Текст : электронный // РМЖ. – 2008. – № 1. – С. 1. – URL: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Gastroenterologicheskie_aspekty_mukoviscidoza. – Дата публикации: 11.03.2008.

52. Симонова, О. И. Сравнительные характеристики известных муколитиков в базисной терапии муковисцидоза у детей / О. И. Симонова, Ю. В. Горинова // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 6. – С. 96–103.
53. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, С. И. Куцев [и др.]. – DOI 10.15690/pf.v19i2.2417 // Педиатрическая фармакология. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 153–195.
54. Современные представления о диагностике и лечении детей с муковисцидозом / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, О. И. Симонова [и др.]. – DOI 10.15690/pf.v12i5.1462 // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 5. – С. 589–604.
55. Состав тела у детей с муковисцидозом и его ассоциации с полиморфными вариантами генов энергетического обмена / Т. Ю. Максимычева, Ю. Л. Мельяновская, М. В. Тарасов [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2025-35-2-276-281 // Пульмонология. – 2025. – Т. 35, № 2. – С. 276–281.
56. Функциональные методы диагностики нарушений гена CFTR и его продукта / Е. И. Кондратьева, Ю. Л. Мельяновская, В. Д. Шерман [и др.]. – DOI 10.20953/1817-7646-2018-4-50-64 // Вопросы практической педиатрии. – 2018. – Т. 13, № 4. – С. 50–64.
57. Шадрина, В. В. Влияние инфекции дыхательных путей на стоимость терапии при муковисцидозе / В. В. Шадрина, В. Д. Шерман, Е. Г. Фурман. – DOI 10.20953/1817-7646-2022-3-40-46 // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 40–46.
58. Щепихин, Е. И. Перспективная роль онкомаркеров СА 19-9 и СА 125 в диагностике прогрессирующего фиброза легких / Е. И. Щепихин, Е. И. Шмелев, А. Э. Эргешов. – DOI 10.52420/2071-5943-2024-23-1-37-45 // Уральский медицинский журнал. – 2024. – Т. 23, № 1. – С. 37–45.
59. Эпидемиологические особенности хронической инфекции легких у больных муковисцидозом / И. А. Шагинян, М. Ю. Чернуха, Л. Р. Аветисян [и др.].

– DOI 10.31631/2073-3046-2017-16-6-5-13 // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 16, № 6 (97). – С. 5–13.

60. Эффективность применения лумакафтора / ивакафтора у взрослых пациентов с муковисцидозом на протяжении года лечения / С. А. Красовский, Р. У. Кағазежев, О. Г. Зоненко [и др.]. – DOI 10.21518/ms2023-069 // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 102–108.

61. Эффективность таргетной терапии лумакафтором/ивакафтором у детей при муковисцидозе (12-месячное наблюдение) / Е. И. Кондратьева, Н. Д. Одинаева, А. Ю. Воронкова [и др.]. – DOI 10.31146/2949-4664-apps-1-1-50-58 // Архив педиатрии и детской хирургии. – 2023. – Т. 1, № 1. – С. 50–58.

62. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial / M. P. Boyle, S. C. Bell, M. W. Konstan [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-2600(14)70132-8 // The Lancet. Respiratory medicine. – 2014. – Vol. 2 , iss. 7. – Pp. 527–538.

63. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele / E. T. Zemanick, J. L. Taylor-Cousar, J. Davies [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.202102-0509OC // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2021. – Vol. 203, iss. 12. – Pp. 1522–1532.

64. Acidic pH increases airway surface liquid viscosity in cystic fibrosis / X. Tang, L. S. Ostedgaard, M. J. Hoegger [et al.]. – DOI 10.1172/JCI83922 // The Journal of clinical investigation. – 2016. – Vol. 126, iss. 3. – Pp. 879–891.

65. Adaptive random forests for evolving data stream classification / H. M. Gomes, A. Bifet, J. Read [et al.] // Machine Learning. – 2017. – Vol. 106, iss. 9-10. – Pp. 1469–1495.

66. Airway microbiota and pathogen abundance in age-stratified cystic fibrosis patients / M. J. Cox, M. Allgaier, B. Taylor [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0011044. – Text : electronic // PloS One. – 2010. – Vol. 5, iss. 6. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011044>. – Published: 23.06.2010.

67. Airway surface liquid acidification initiates host defense abnormalities in Cystic Fibrosis / J. Simonin, E. Bille, G. Crambert [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-019-42751-4. – Text : electronic // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42751-4>. – Published: 24.04.2019.
68. An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study / T. M. Maher, E. Oballa, J. K. Simpson [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-2600(17)30430-7 // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2017. – Vol. 5, iss. 12. – Pp. 946–955.
69. Analysis of real world, outcomes in patients with CF treated with Ivacaftor from the 2104US and UK Registries / L. Bessanova, M. Higgins, N. Volkova [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. – 2016. – Vol. 45, iss. S45. – Pp. S381–S382.
70. Antibacterial properties of the CFTR potentiator ivacaftor / L. R. Reznikov, M. H. Abou Alaiwa, C. L. Dohrn [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcf.2014.02.004 // *Journal of cystic fibrosis*. – 2014. – Vol. 13, iss. 5. – Pp. 515–519.
71. 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 / M. W. Konstan, E. F. McKone, R. B. Moss [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-2600(16)30427-1 // *The Lancet. Respiratory medicine*. – 2017. – Vol. 5, iss. 2. – Pp. 107–118.
72. Association between serum oncofetal antigens CA 19-9 and CA 125 and clinical status in patients with cystic fibrosis / E. Gronowitz, S. Pitkänen, I. Kjellmer [et al.]. – DOI 10.1080/08035250310006052 // *Acta paediatrica*. – 2003. – Vol. 92, iss. 11. – Pp. 1267–1271.
73. Bareil, C. CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology / C. Bareil, A. Bergougnoux. – DOI 10.1016/S0929-693X(20)30044-0 // *Arch. Pédiatrie*. – 2020. – Vol. 27, suppl. 1. – Pp. eS8–eS12.
74. Barry, P. J. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: the end of the beginning / P. J. Barry, N. Ronan, B. J. Plant // *Seminars in respiratory and critical care medicine*. – 2015. – Vol. 36, iss. 2. – Pp. 287–298.

75. Bienvenu, T. Molecular Diagnosis and Genetic Counseling of Cystic Fibrosis and Related Disorders: New Challenges / T. Bienvenu, M. Lopez, E. Girodon. – DOI 10.3390/genes11060619. – Text : electronic // Genes (Basel). – 2020. – Vol. 11, iss. 6. – URL: <https://doi.org/10.3390/genes11060619>. – Published: 04.06.2020.
76. Biomarkers in Interstitial lung diseases / N. Nathan, H. Corvol, S. Amselem, A. Clement. – DOI 10.1016/j.prrv.2015.05.002 // Paediatric Respiratory Reviews. – 2015. – Vol. 16, iss. 4. – Pp. 219–224.
77. Boyle, M. P. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect / M. P. Boyle, K. De Boeck. – DOI 10.1016/S2213-2600(12)70057-7 // The Lancet. Respiratory medicine. – 2013. – Vol. 1, iss. 2. – Pp. 158–163.
78. Bridges, R. J. Mechanisms of bicarbonate secretion: lessons from the airways / R. J. Bridges. – DOI 10.1101/cshperspect.a015016. – Text : electronic // Cold Spring Harbor perspectives in medicine. – 2012. – Vol. 2, iss. 8. – URL: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015016>. – Published: 01.08.2012
79. Bruscia, E. M. Cystic Fibrosis Lung Immunity: The Role of the Macrophage / E. M. Bruscia, T. L. Bonfield. – DOI 10.1159/000446825 // Journal of innate immunity. – 2016. – Vol. 8, iss. 6. – Pp. 550–563.
80. Can paranasal sinus computed tomography (CT) screen for cystic fibrosis heterozygotes? / N. Malagutti, C. Cogliandolo, D. Franciosi [et al.]. – DOI 10.23736/S0031-0808.19.03588-2 // Panminerva medica. – 2019. – Vol. 64, iss.1. – Pp. 116–119.
81. Carbohydrate 19-9 antigen is not a marker of liver disease in patients with cystic fibrosis / N. Bettinardi, I. Felicetta, P. A. Tomasi, C. Colombo. – DOI 10.1515/CCLM.2003.050 // Clinical chemistry and laboratory medicine. – 2003. – Vol. 41, iss. 3. – Pp. 311–316.
82. Castellani, C. Cystic fibrosis: a clinical view / C. Castellani, B. M. Assael // Cellular and molecular life sciences. – 2017. – Vol. 74, iss. 1. – Pp. 129–140.

83. Chang, E. H. Precision Genomic Medicine in Cystic Fibrosis / E. H. Chang, J. Zabner. – DOI 10.1111/cts.12292 // Clinical and translational science. – 2015. – Vol. 8, iss. 5. – Pp. 606–610.
84. Changes in LCI in F508del/F508del patients treated with lumacaftor/ivacaftor: Results from the prospect study / M. Shaw, U. Khan, J. P. Clancy [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcf.2020.05.010 // Journal of cystic fibrosis. – 2020. – Vol. 19, iss. 6. – Pp. 931–933.
85. Changes in the CA 19-9 antigen and Lewis blood group with pulmonary disease severity in cystic fibrosis / R. E. Kane, J. Penny, K. Walker [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.1950120405 // Pediatric pulmonology. – 1992. – Vol. 12, iss. 4. – Pp. 221–226.
86. Cis variants identified in F508del complex alleles modulate CFTR channel rescue by small molecules / N. Baatallah, S. Bitam, N. Martin [et al.]. – DOI 10.1002/humu.23389 // Human mutation. – 2018. – Vol. 39, iss. 4. – Pp. 506–514.
87. Clinical and microbiological characteristics of cystic fibrosis adults never colonized by pseudomonas aeruginosa: analysis of the french CF registry / R. Vongthilath, B. Richaud Thiriez, C. Dehillotte [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0210201. – Text : electronic // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210201>. – Published: 08.01.2019.
88. Clinical response to lumacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis according to baseline lung function / P. R. Burgel, I. Durieu, R. Chiron [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcf.2020.06.012 // Journal of cystic fibrosis. – Vol. 20, iss. 2. – Pp. 220–227.
89. Cohen, D. Paying twice: questions over high cost of cystic fibrosis drug developed with charitable funding / D. Cohen, J. Raftery. – DOI 10.1136/bmj.g1445. – Text : electronic // BMJ. – 2014. – Vol. 348. – URL: <https://doi.org/10.1136/bmj.g1445>. – Published: 12.02.2014.
90. Colak, Y. Morbidity and mortality in carriers of the cystic fibrosis mutation CFTR Phe508del in the general population / Y. Colak, B. G. Nordestgaard, S. Afzal. – DOI 10.1183/13993003.00558-2020. – Text : electronic // The European respiratory

journal. – 2020. – Vol. 56, iss. 3. – URL: <https://doi.org/10.1183/13993003.00558-2020>. – Published: 10.09.2020.

91. Colombo, C. Liver disease in cystic fibrosis / C. Colombo. – DOI 10.1097/MCP.0b013e3282f10a16 // Current Opinion in Pulmonary Medicine. – 2007. – Vol. 13, iss. 6. – Pp. 529–536.

92. Comprehensive CFTR gene analysis of the French cystic fibrosis screened newborn cohort: Implications for diagnosis, genetic counseling, and mutation-specific therapy / M. P. Audrezet, A. Munck, V. Scotet [et al.]. – DOI 10.1038/gim.2014.113 // Genetics in medicine. – 2015. – Vol. 17, iss. 2. – Pp. 108–116.

93. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809 / F. Van Goor, S. Hadida, P. D. Grootenhuis [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.1105787108 // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2011. – Vol. 108, iss. 46. – Pp. 18843–18848.

94. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del) / M. Heneghan, K. W. Southern, J. Murphy [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD010966.pub4. – Text : electronic // The Cochrane database of systematic reviews. – 2023. – Vol. 11, iss. 11. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub4>. – Published: 20.11.2023.

95. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis / K. W. Southern, S. Patel, I. P. Sinha, S. J. Nevitt. – DOI 10.1002/14651858.CD010966.pub2. – Text : electronic // The Cochrane database of systematic reviews. – 2018. – Vol. 8, iss. 8. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub2>. – Published: 02.08.2018.

96. Cutting, G. R. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application / G. R. Cutting. – DOI 10.1038/nrg3849 // Nature reviews. Genetics. – 2015. – Vol. 16, iss. 1. – Pp. 45–56.

97. Cutting-Edge Advances in Cystic Fibrosis: From Gene Therapy to Personalized Medicine and Holistic Management / G. F. Parisi, V. Terlizzi, S. Manti [et al.]. – DOI 10.3390/genes16040402. – Text : electronic // Genes (Basel). – 2025. – Vol. 16, iss. 4. – <https://doi.org/10.3390/genes16040402>. – Published: 30.03.2025.

98. Cystic fibrosis carriers are at increased risk for a wide range of cystic fibrosis-related conditions / A. C. Miller, A. P. Comellas, D. B. Hornick [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.1914912117 // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2020. – Vol. 117, iss.3. – Pp. 1621–1627.

99. Cystic fibrosis caused by homozygous CFTR gene mutation leading to pulmonary involvement: a case report / J. P. Duan, R. F. Dai, W. H. Ma [et al.]. – DOI 10.62347/ENOM2926 // American journal of translational research. – 2025. – Vol. 17, iss. 5. – Pp. 3813–3823.

100. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis / C. L. Ren, R. L. Morgan, C. Oermann [et al.]. – DOI 10.1513/AnnalsATS.201707-539OT // Annals of the American Thoracic Society. – 2018. – Vol. 15, iss. 3. – Pp. 271–280.

101. Cystic fibrosis in young children: a review of disease manifestation, progression, and response to early treatment / D. R. VanDevanter, J. S. Kahle, A. K. O'Sullivan [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcf.2015.09.008 // Journal of cystic fibrosis. – 2016. – Vol. 15, iss. 2. – Pp. 147–157.

102. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Activation by Roflumilast Contributes to Therapeutic Benefit in Chronic Bronchitis / J. A. Lambert, S. V. Raju, L. P. Tang [et al.]. – DOI 10.1165/rcmb.2013-0228OC // American journal of respiratory cell and molecular biology. – 2013. – Vol. 50, iss. 3. – Pp. 549–558.

103. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor / L. Bessonova, N. Volkova, M. Higgins [et al.]. – DOI 10.1136/thoraxjnl-2017-210394 // Thorax. – 2018. – Vol. 73, iss. 8. – Pp. 731–740.

104. Davies, J. C. New anti-pseudomonal agents for cystic fibrosis-still needed in the era of small molecule CFTR modulators? / J. C. Davies, I. Martin. – DOI 10.1080/14656566.2018.1505864 // Expert opinion on pharmacotherapy. – 2018. – Vol. 19, iss 12. – Pp. 1327–1336.

105. Davies, J. C. The future of CFTR modulating therapies for cystic fibrosis / J. C. Davies. – DOI 10.1097/MCP.000000000000211 // Current opinion in pulmonary medicine. – 2015. – Vol. 21, iss. 6. – Pp. 579–584.
106. De Boeck, K. The diagnosis of cystic fibrosis / K. De Boeck, F. Vermeulen, L. Dupont. – DOI 10.1016/j.lpm.2017.04.010 // Presse Medicale. – 2017. – Vol. 46, iss. 6, pt 2. – Pp. e97–e108.
107. Decade-long bacterial community dynamics incystic fibrosis airways / J. Zhao, P. D. Schloss, L. M. Kalikin [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.1120577109 // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2012. – Vol. 109, iss. 15. – Pp. 5809–5814.
108. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene / P. R. Sosnay, K. R. Siklosi, F. Van Goor [et al.]. – DOI 10.1038/ng.2745 // Nature genetics. – 2013. – Vol. 45, iss. 10. – Pp. 1160–1167.
109. Development of an airway mucus defect in the cystic fibrosis rat / S. E. Birket, J. M. Davis, C. M. Fernandez [et al.]. – DOI 10.1172/jci.insight.97199. – Text : electronic // JCI Insight. – 2018. – Vol. 3, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.97199>. – Published: 11.01.2018.
110. Diab Caceres, L. Cystic fibrosis: Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment / L. Diab Caceres, E. Zamarron de Lucas. – DOI 10.1016/j.medcli.2023.06.006 // Medicina clinica. – 2023. – Vol. 161, iss. 9. – Pp. 389–396.
111. Diagnostic and prognostic biomarkers for chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype / Y. Inoue, R. J. Kaner, J. Guiot [et al.]. – DOI 10.1016/j.chest.2020.03.037 // Chest. – 2020. – 158, iss. 2. – Pp. 646–659.
112. Diagnostic and prognostic biomarkers for progressive fibrosing interstitial lung disease / M. Watase, T. Mochimaru, H. Kawase [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0283288. – Text : electronic // PLoS One. – 2023. – Vol. 18, iss. 3. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283288>. – Published: 17.03.2023.
113. Different CFTR modulator combinationsdownregulate inflammation differently in cystic fibrosis / H. H. Jarosz-Griffiths, T. Scambler, C. H. Wong [et al.]. –

DOI 10.7554/eLife.54556. – Text : electronic // Elife. – 2020. – Vol. 9. – URL: <https://doi.org/10.7554/eLife.54556>. – Published: 02.03.2020.

114. Disparities in cystic fibrosis survival in Mexico: Impact of socioeconomic status / A. E. Bustamante, L. T. Fernández, L. C. Rivas, R. Mercado-Longoria. – DOI 10.1002/ppul.25351 // Pediatric pulmonology. – 2021. – Vol. 56, iss. 6. – Pp. 1566–1572.

115. Duong, J. T. Cystic Fibrosis-Associated Gastrointestinal Disease in Neonates / J. T. Duong, Z. M. Sellers. – DOI 10.1542/neo.24-6-e414 // Neoreviews. – 2023. – Vol. 24, iss. 7. – Pp. e414–e430.

116. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision / C. Castellani, A. J. A. Duff, S. C. Bell [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcf.2018.02.006 // Journal of cystic fibrosis. – 2018. – Vol. 17, iss. 2. – Pp.153–178.

117. Efficacy and Safety of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review / N. Kapouni, M. Moustaki, K. Douros, I. Loukou. – DOI 10.3390/children10030554. – Text : electronic // Children (Basel). – 2023. – Vol. 10, iss. 3. – URL: <https://doi.org/10.3390/children10030554>. – Published: 15.03.2023.

118. 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 / F. Ratjen, C. Hug, G. Marigowda [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-2600(17)30215-1 // The Lancet. Respiratory medicine. – 2017. – Vol. 5, iss. 7. – Pp. 557–567.

119. 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 / H. G. Heijerman, E. F. McKone, D. G. Downey [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(19)32597-8 // Lancet. – 2019. – Vol. 394, iss. 10212. – Pp. 1940–1948.

120. Elborn, J. S. CFTR Modulators: Deciding What Is Best for Individuals in an Era of Precision Medicine / J. S. Elborn. – DOI 10.1513/AnnalsATS.201712-951ED // Annals of the American Thoracic Society. – 2018. – Vol. 15, iss. 3. – Pp. 298–300.

121. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor as a Final Frontier in the Treatment of Cystic Fibrosis: Definition of the Clinical and Microbiological Implications in a Case-Control Study / G. Migliorisi, M. Collura, F. Ficili [et al.]. – DOI 10.3390/ph15050606. – Text : electronic // Pharmaceuticals. – 2022. – Vol. 15, iss. 5. – URL: <https://doi.org/10.3390/ph15050606>. – Published: 14.05.2022.
122. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele / P. G. Middleton, M. A. Mall, P. Dřevínek [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1908639 // The New England journal of medicine. – 2019. – Vol. 381, iss. 19. – Pp. 1809–1819.
123. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study / T. Lamireau, S. Monnereau, S. Martin // Journal of hepatology. – 2004. – Vol. 41, iss. 6. – Pp. 920–925.
124. ESPEN — ESPGHAN — ESFS guidelines on nutrition care for infants, children and adults with cystic fibrosis / D. Turck, C. P. Braegger, C. Colombo [et al.]. – DOI 10.1016/j.clnu.2016.03.004 // Clinical nutrition. – 2016. – Vol. 35, iss. 3. – Pp. 557–577.
125. Estimation of Chloride Channel Residual Function and Assessment of Targeted Drugs Efficiency in the Presence of a Complex Allele [L467F;F508del] in the CFTR Gene / A. Efremova, Y. Melyanovskaya, M. Krasnova [et al.]. – DOI 10.3390/ijms251910424. – Text : electronic // International journal of molecular sciences. – 2024. – Vol. 25, iss. 19. – URL: <https://doi.org/10.3390/ijms251910424>. – Published: 27.09.2024.
126. Evidence of vascular endothelial dysfunction in young patients with cystic fibrosis / S. Poore, B. Berry, D. Eidson [et al.]. – DOI 10.1378/chest.12-1934 // Chest. – 2013. – Vol. 143, iss. 4. – Pp. 939–945.
127. Fakioglu, D. M. New Therapeutic Approaches in Cystic Fibrosis / D. M. Fakioglu, B. Altun. – DOI 10.4274/tjps.galenos.2020.76401 // Turkish journal of pharmaceutical sciences. – 2020. – Vol. 17, iss. 6. – Pp. 686–697.
128. Gabel, M. E. Gastrointestinal and Hepatobiliary Disease in Cystic Fibrosis / M. E. Gabel, G. J. Galante, S. D. Freedman. – DOI 10.1055/s-0039-1697591 //

Seminars in respiratory and critical care medicine. – 2019. – Vol. 40, iss. 6. – Pp. 825–841.

129. Genetic Heterogeneity Correlated with Phenotypic Variability in 48 Patients with Cystic Fibrosis / M. A. Donos, L. I. Butnariu, D. T. Anton Păduraru [et al.]. – DOI 10.3390/jcm14155362. – Text : electronic // Journal of Clinical Medicine. – 2025. – Vol. 14, iss. 15. – URL: <https://doi.org/10.3390/jcm14155362>. – Published: 29.07.2025.

130. GOAL (the G551D Observation-AL) Investigators of the Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR treated with ivacaftor / S. L. Heltshe, N. Mayer-Hamblett, J. L. Burns [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciu944 // Clinical infectious diseases. – 2015. – Vol. 60, iss. 5. – Pp. 703–712.

131. GOAL Investigators of the Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis / S. M. Rowe, S. L. Heltshe, T. Gonska [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201404-0703OC // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2014. – Vol. 190, iss. 2. – Pp. 175–184.

132. Goetz, D. M. Review of CFTR modulators 2020 / D. M. Goetz, A. P. Savant. – DOI 10.1002/ppul.25627 // Pediatric pulmonology. – 2021. – Vol. 56, iss. 12. – Pp. 3595–3606.

133. Guimbellot, J. Toward inclusive therapy with CFTR modulators: Progress and challenges / J. Guimbellot, J. Sharma, S. M. Rowe. – DOI 10.1002/ppul.23773 // Pediatric pulmonology. – 2017. – Vol. 52, iss. S48. – Pp. S4–S14.

134. Haack, A. Multidisciplinary care in Cystic Fibrosis, a clinical nutrition review / A. Haack, M. R. Carvaiho Garbi Novaes. – DOI 10.1590/s0212-16112012000200005 // Nutricion hospitalaria. – 2012. – Vol. 27, iss. 2. – Pp. 362–371.

135. Heijerman, H. Infection and inflammation in cystic fibrosis: a short review / H. Heijerman. – DOI 10.1016/j.jcf.2005.05.005 // Journal of cystic fibrosis. – 2005. – Vol. 4, suppl. 2. – Pp. 3–5.

136. High frequency of complex CFTR alleles associated with c.1521_1523delCTT (F508del) in Russian cystic fibrosis patients / N. V. Petrova, N. Y. Kashirskaya, T. A. Vasilyeva [et al.]. – DOI 10.1186/s12864-022-08466-z. – Text : electronic // BMC Genomics. – 2022. – Vol. 23, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12864-022-08466-z>. – Published: 01.04.2022.

137. Hope in Every Breath: Navigating the Therapeutic Landscape of Cystic Fibrosis / H. Sreenivasulu, S. K. Muppalla, S. Vuppalapati [et al.]. – DOI 10.7759/cureus.43603. – Text : electronic // Cureus. – 2023. – Vol. 15, iss. 8. – URL: <https://doi.org/10.7759/cureus.43603>. – Published: 16.08.2023.

138. Hoy, S. M. Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor: First Approval / S. M. Hoy. – DOI 10.1007/s40265-019-01233-7 // Drugs. – 2019. – Vol. 79, iss. 18. – Pp. 2001–2007.

139. Immediate effects of lumacaftor/ivacaftor administration on lung function in patients with severe cystic fibrosis lung disease / N. Popowicz, J. Wood, A. Tai [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. – 2017. – Vol. 16, iss. 3. – Pp. 392–394.

140. Impact of newborn screening on outcomes and social inequalities in cystic fibrosis: a UK CF registry-based study / D. K. Schluter, K. W. Southern, C. Dryden [et al.]. – DOI 10.1136/thoraxjnl-2019-213179 // Thorax. – 2020. – Vol. 75, iss. 2. – Pp. 123–131.

141. Impact of serum SP-A and SP-D levels on comparison and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis / K .Wang, Q. Ju, J. Cao [et al.]. – DOI 10.1097/MD.0000000000007083. – Text : electronic // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96, iss. 23. – URL: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007083>. – Published: Jun 2017.

142. Impact of the CFTR-potentiator ivacaftor on airway microbiota in cystic fibrosis patients carrying a G551D mutation / C. Bernarde, M. Keravec, J. Mounier [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0124124. – Text : electronic // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, iss. 4. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124124>. – Published: 08.04.2015.

143. Inflammatory cytokines TNF- α and IL-17 enhance the efficacy of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators / T. Rehman, P. H. Karp, P. Tan [et al.]. – DOI 10.1172/JCI150398. – Text : electronic // The Journal of clinical investigation. – 2021. – Vol. 131, iss. 16. – URL: <https://doi.org/10.1172/JCI150398>. – Published: 16.08.2021.

144. Ivacaftor-induced sweat chloride reductions correlate with increases in airway surface liquid pH in cystic fibrosis / M. H. Abou Alaiwa, J. L. Launspach, B. Grogan [et al.]. – DOI 10.1172/jci.insight.121468. – Text : electronic // JCI Insight. – 2018. – Vol. 3, iss. 15. – URL: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.121468>. – Published: 09.08.2018.

145. Ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor, tezacaftor-ivacaftor and lumacaftor-ivacaftor for treating cystic fibrosis: a systematic review and economic evaluation / S. J. Edwards, B. G. Farrar, K. Ennis [et al.]. – DOI 10.3310/CPLD8546 // Health technology assessment. – 2025. – Vol. 29, iss. 19. – Pp. 1–111.

146. Kalnins, D. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies / D. Kalnins, M. Wilschanski. – DOI 10.2147/DDDT.S9258 // Drug design, development and therapy. – 2012. – Vol. 6. – Pp. 151–161.

147. Kerem, E. Mutation specific therapy in CF / E. Kerem. – DOI 10.1016/j.prrv.2006.04.213 // Paediatr. Respir. Rev. – 2006. – Vol. 7, suppl. 1. – Pp. 166–169.

148. Laboratory Quality Assurance Committee Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology / S. Richards, N. Aziz, S. Bale [et al.]. – DOI 1038/gim.2015.30 // Genetics in Medicine. – 2015. – Vol. 17, iss. 5. – Pp. 405–424.

149. Long term follow up of CF patients with G551D mutations and chronic Pseudomonas infections treated with ivacaftor / K. B. Hisert, C. Pope, S. L. Heltshe [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2016. – Vol. 45, iss. S45. – P. 299.

150. Longitudinal course of clinical lung clearance index in children with cystic fibrosis / B. S. Frauchiger, S. Binggeli, S. Yammine [et al.]. – DOI

10.1183/13993003.02686-2020. – Text : electronic // The European respiratory journal. – 2021. – Vol. 58, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1183/13993003.02686-2020>. – Published: 08.07.2021.

151. Long-term safety and efficacy of lumacaftor-ivacaftor or therapy in children aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del- CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study / M. A. Chilvers, J. C. Davies, C. Milla [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-2600(20)30517-8 // The Lancet. Respiratory medicine. – 2021. – Vol. 9, iss. 7. – Pp. 721–732.

152. Lopes-Pacheco, M. CFTR modulators: shedding light on precision medicine for cystic fibrosis / M. Lopes-Pacheco. – DOI 10.3389/fphar.2016.00275. – Text : electronic // Frontiers in pharmacology. – 2016. – Vol. 7. – URL: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00275>. – Published: 05.09.2016.

153. Lumacaftor/ivacaftor for cystic fibrosis. – DOI 10.18773/austprescr.2019.058 // Australian Prescriber. – 2019. – Vol. 42, iss. 5. – Pp. 170–171.

154. Lumacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for phe508del CFTR / C. E. Wainwright, J. S. Elborn, B. W. Ramsey [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1409547 // The New England journal of medicine. – 2015. – Vol. 373, iss. 3. – Pp. 220–231.

155. Lung clearance index ($LCI_{2.5}$) changes after initiation of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in children with cystic fibrosis aged between 6 and 11 years: The "real-world" differs from trial data / D. S. Urquhart, H. Dowle, K. Moffat [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.26938 // Pediatric pulmonology. – 2024. – Vol. 59, iss. 5. – Pp. 1449–1453.

156. Lung microbiota across age and disease stage in cystic fibrosis / B. Coburn, P. W. Wang, J. Diaz Caballero [et al.]. – DOI 10.1038/srep10241. – Text : electronic // Scientific reports. – 2015. – Vol. 5. – URL: <https://doi.org/10.1038/srep10241>. – Published: 14.05.2015.

157. Mall, M. A. Cystic fibrosis: Emergence of highly effective targeted therapeutics and potential clinical implications / M. A. Mall, N. Mayer-Hamblett, S. M.

Rowe. – DOI 10.1164/rccm.201910-1943SO // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2020. – Vol. 201, iss. 10. – Pp. 1193–1208.

158. Mall, M. A. Targeting ion channels in cystic fibrosis / M. A. Mall, L. J. Galietta // Journal of cystic fibrosis. – 2015. – Vol. 14, iss. 5. – Pp. 561–570.

159. Marson, F. A. L. Classification of CFTR mutation classes / F. A. L. Marson, C. S. Bertuzzo, J. D. Ribeiro. – DOI 1016/S2213-2600(16)30188-6 // The Lancet. Respiratory Medicine. – 2016. – Vol. 4, iss. 8. – Pp. e37–e38.

160. Marson, F. A. L. Disease-modifying genetic factors in cystic fibrosis / F. A. L. Marson // Current opinion in pulmonary medicine. – 2018. – Vol. 24, iss. 3. – Pp. 296–308.

161. Mechanisms of Lung Cancer Development in Cystic Fibrosis Patients: The Role of Inflammation, Oxidative Stress, and Lung Microbiome Dysbiosis / R. Pagliaro, F. Scialo, A. Schiattarella [et al.]. – DOI 10.3390/biom15060828. – Text : electronic // Biomolecules. – 2025. – Vol. 15, iss. 6. – URL: <https://doi.org/10.3390/biom15060828>. – Published: 06.01.2025.

162. Myer, H. Cystic Fibrosis: Back to the Basics / H. Myer, S. Chupita, A. Jnah. – DOI 10.1891/NN-2022-0007 // Neonatal network. – 2023. – Vol. 42, iss. 1. – Pp. 23–30.

163. Nasal resistome development in infants withcystic fibrosis in the first year of life / A. Allemann, J. G. Kraemer, I. Korten [et al.]. – DOI 10.3389/fmicb.2019.00212. – Text : electronic // Frontiers in microbiology. – 2019. – Vol. 10. – URL: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00212>. – Published: 26.02.2019.

164. Pagin, A. Genetic diagnosis in practice: From cystic fibrosis to CFTR-related disorders / A. Pagin, I. Sermet-Gaudelus, P.-R. Burgel. – DOI 10.1016/S0929-693X(20)30047-6 // Archives de pediatrie. – 2020. – Vol. 27, suppl 1. – Pp. eS25–eS29.

165. Perrem, L. Anti-inflammatory and mucociliary clearance therapies in the age of CFTR modulators / L. Perrem, F. Ratjen. – DOI 10.1002/ppul.24364 // Pediatric pulmonology. – 2019. – Vol. 54, suppl 3. – Pp. S46–S55.

166. Pharmacologic improvement of CFTR function rapidly decreases sputum pathogen density, but lung infections generally persist / D. P. Nichols, S. J. Morgan, M.

Skalland [et al.]. – DOI 10.1172/JCI167957. – Text : electronic // The Journal of clinical investigation. – 2023. – Vol. 133, iss. 10. – URL: <https://doi.org/10.1172/JCI167957>. – Published: 15.05.2023.

167. Pittman, J. E. The evolution of cystic fibrosis care / J. E. Pittman, T. W. Ferko. – DOI 10.1378/chest.14-19971 // Chest. – 2015. – Vol. 148, iss. 2. – Pp. 533–542.

168. Polgreen, P. M. Clinical Phenotypes of Cystic Fibrosis Carriers / P. M. Polgreen, A. P. Comellas. – DOI 10.1146/annurev-med-042120-020148 // Annual review of medicine. – 2022. – Vol. 73. – Pp. 563–574.

169. Proesmans, M. What's new in cystic fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defect / M. Proesmans, F. Vermeulen, K. De Boeck. – DOI 10.1007/s00431-008-0693-2 // European journal of pediatrics. – 2008. – Vol. 167, iss. 8. – Pp. 839–849.

170. Progression of lung disease in preschool patients with cystic fibrosis / S. Stanojevic, S. D. Davis, G. Retsch-Bogart [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201610-2158OC // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2017. – Vol. 195 , iss. 9. – Pp. 1216–1225.

171. Raynal, C. Variant classifications, databases and genotype-phenotype correlations / C. Raynal, H. Corvol // Archives de pediatrie. – 2020. – Vol. 27, suppl. 1. – Pp. eS13–eS18.

172. Reduced airway surface pH impairs bacterial killing in the porcine cystic fibrosis lung / A. A. Pezzulo, X. X. Tang, M. J. Hoegger [et al.]. – DOI 10.1038/nature11130 // Nature. – 2012. – Vol. 487, iss. 7405. – Pp. 109–113.

173. Restoring Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function Reduces Airway Bacteria and Inflammation in People with Cystic Fibrosis and Chronic Lung Infections / K. B. Hisert, S. L. Heltshe, C. Pope [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201609-1954OC // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2017. – Vol. 195, iss. 12. – Pp. 1617–1628.

174. Review: Serum biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis and systemic sclerosis associated interstitial lung disease — frontiers and horizons / A. S. Jee, J.

Sahhar, P. Youssef [et al.]. – DOI 10.1016/j.pharmthera.2019.05.014 // Pharmacology & Therapeutics. – 2019. – Vol. 202. – Pp. 40–52.

175. Ridley, K. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: The First Triple-Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulating Therapy / K. Ridley, M. Condren. – DOI 10.5863/1551-6776-25.3.192 // The journal of pediatric pharmacology and therapeutics. – 2020. – Vol. 25, iss. 3. – Pp. 192–197.

176. Serum CA 19-9 levels as a diagnostic marker in cystic fibrosis patients with borderline sweat tests / A. Augarten, H. Berman, M. Aviram [et al.]. – DOI 10.1007/s10238-003-0014-z // Clinical and experimental medicine. – 2003. – Vol. 3, iss. 2. – Pp. 119–123.

177. Serum CA 19.9 levels in patients with benign and malignant disease: correlation with the serum protein electrophoretic pattern / S. Gundin-Menendez, V. Santos, M. Parra-Robert [et al.]. – DOI 10.21873/anticanres.13216 // Anticancer research. – 2019. – Vol. 39, iss. 2. – Pp. 1079–1083.

178. Singh, V. K. Pancreatic insufficiency in cystic fibrosis / V. K. Singh, S. J. Schwarzenberg. – DOI 10.1016/j.jcf.2017.06.011 // Journal of cystic fibrosis. – 2017. – Vol. 16, suppl. 2. – Pp. S70–S78.

179. Sparbel, K. J. Patient and family issues regarding genetic testing for cystic fibrosis: a review of prenatal carrier testing and newborn screening / K. J. Sparbel, A. Tluczek. – DOI 10.1891/0739-6686.29.303 // Annual review of nursing research. – 2011. – Vol. 29. – Pp. 303–329.

180. Steinkamp, G. Relationship between nutritional status and lung function in Cystic Fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project / G. Steinkamp, B. Wiedemann. – DOI 10.1136/thorax.57.7.596 // Thorax. – 2002. – Vol. 57, iss. 7. – Pp. 596–601.

181. Stoltz, D. A. Origins of cystic fibrosis lung disease / D. A. Stoltz, D. K. Meyerholz, M. J. Welsh. – DOI 10.1056/NEJMc1502191 // The New England journal of medicine. – 2015. – Vol. 372, iss. 16. – Pp. 1574–1575.

182. Survival estimates in European cystic fibrosis patients and the impact of socioeconomic factors: a retrospective registry cohort study / E. F. McKone, C. Ariti, A.

Jackson [et al.]. – DOI 10.1183/13993003.02288-2020. – Text : electronic // The European respiratory journal. – 2021. – Vol. 58 , iss. 3. – URL: <https://doi.org/10.1183/13993003.02288-2020>. – Published: 01.10.2021.

183. Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data / G. S. Sawicki, E. F. McKone, D. J. Pasta [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201503-0578OC // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2015. – Vol. 192, iss. 7. – Pp. 836–842.

184. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del / J. L. Taylor-Cousar, A. Munck, E. F. McKone [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1709846 // The New England journal of medicine. – 2017. – Vol. 377, iss. 21. – Pp. 2013–2023.

185. The cystic fibrosis lung microenvironment alters antibiotic activity: causes and effects / S. Van den Bossche, E. De Broe, T. Coenye [et al.]. – DOI 10.1183/16000617.0055-2021. – Text : electronic // European respiratory review. – 2021. – Vol. 30, iss. 161. – URL: <https://doi.org/10.1183/16000617.0055-2021>. – Published: 15.09.2021.

186. The determinants of survival among adults with cystic fibrosis—a cohort study / M. Durda-Masny, J. Goździk-Spsychalska, A. John [et al.]. – DOI 10.1186/s40101-021-00269-7. – Text : electronic // Journal of physiological anthropology. – 2021. – Vol. 40, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s40101-021-00269-7>. – Published: 08.11.2021.

187. The future of cystic fibrosis care: a global perspective / S. C. Bell, M. A. Mall, H. Gutierrez [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-2600(19)30337-6 // The Lancet. Respiratory medicine. – 2020. – Vol. 8 , iss. 1. – Pp. 65–124.

188. The L467F-F508del Complex Allele Hampers Pharmacological Rescue of Mutant CFTR by Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Patients: The Value of the Ex Vivo Nasal Epithelial Model to Address Non-Responders to CFTR-Modulating Drugs / E. Sondo, F. Cresta, C. Pastorino [et al.]. – DOI 10.3390/ijms23063175. – Text : electronic // International journal of molecular

sciences. – 2022. – Vol. 23, iss. 6. – URL: <https://doi.org/10.3390/ijms23063175>. – Published: 15.03.2022.

189. The lung and gut microbiome: what has to be taken into consideration for cystic fibrosis? / G. Hery-Arnaud, S. Boutin, L. Cuthbertson [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcf.2018.11.003 // Journal of cystic fibrosis. – 2019. – Vol. 18, iss. 1. – Pp. 13–21.

190. The Rapid Reduction of Infection-Related Visits and Antibiotic Use Among People with Cystic Fibrosis After Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor / A. C. Miller, L. M. Harris, J. E. Cavanaugh [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciac117 // Clinical infectious diseases. – 2022. – Vol. 75, iss. 7. – Pp. 1115–1122.

191. The significance of elevated tumor markers among patients with interstitial lung diseases / B. S. Kwon, E. S. Kim, S. Y. Lim [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-022-20683-w. – Text : electronic // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20683-w>. – Published: 06.10.2022.

192. Turcios, N. L. Cystic Fibrosis Lung Disease: An Overview / N. L. Turcios. – DOI 10.4187/respcare.06697 // Respiratory care. – 2020. – Vol. 65, iss. 2. – Pp. 233–251.

193. VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation / B. W. Ramsey, J. Davies, N. G. McElvaney [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1105185 // The New England journal of medicine. – 2011. – Vol. 365, iss. 18. – Pp. 1663–1672.

194. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles / D. Keating, G. Marigowda, L. Burr [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1807120 // The New England journal of medicine. – 2018. – Vol. 379, iss. 17. – Pp. 1612–1620.

195. VX-809 TRAFFIC and TRANSPORT study groups. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup: a pooled analysis / J. S. Elborn, B. W. Ramsey, M. P. Boyle [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-2600(16)30121-7 // The Lancet. Respiratory medicine. – 2016. – Vol. 4, iss. 8. – Pp. 617–626.

196. Wu, J. T. Tumor markers CA 19-9 and CA 195 are also useful as markers for cystic fibrosis / J. T. Wu, J. Olson, K. Walker. – DOI 10.1002/jcla.1860060310 // Journal of clinical laboratory analysis. – 1992. – Vol. 6, iss. 3. – Pp. 151–161.
197. Wu, M. CFTR dysfunction leads to defective bacterial eradication on cystic fibrosis airways / M. Wu, J.-H. Chen. – DOI 10.3389/fphys.2024.1385661. – Text : electronic // Frontiers in physiology. – 2024. – Vol. 15. – URL: <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1385661>. – Published: 18.04.2024.
198. Yi, B. Changes in the Cystic Fibrosis Airway Microbiome in Response to CFTR Modulator Therapy / B. Yi, A. H. Dalpke, S. Boutin. – DOI 10.3389/fcimb.2021.548613. – Text : electronic // Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2021. – Vol. 11. – URL: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.548613>. – Published: 17.03.2021.