

УДК 616-08-031.81

<https://doi.org/10.52420/umj.24.2.95><https://elibrary.ru/WYHSSY>

Результаты сравнительной эффективности патогенетической терапии CFTR-модуляторами у детей с муковисцидозом

Юлия Олеговна Васенёва^{1,2}✉, Ирина Вениаминовна Вахлова¹,
Олег Юрьевич Аверьянов²

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

✉ yulya.vasenyova@yandex.ru

Аннотация

Обоснование. Значимым результатом развития фармакотерапии муковисцидоза является стратегия, направленная на восстановление структуры и нормальной функции белка CFTR. Вопрос сравнительной эффективности CFTR-модуляторов требует изучения для обеспечения дифференцированного подхода при назначении терапии.

Цель — провести оценку эффективности терапии CFTR-модуляторами у детей с муковисцидозом.

Материалы и методы. Проведено открытое проспективное сравнительное нерандомизированное исследование в период с декабря 2022 г. по ноябрь 2023 г. В исследовании принял участие 81 пациент с установленным муковисцидозом в возрасте 2–17 лет: 35 пациентов получали CFTR-модулятор элексафтор/тезакафтор/ивакафтор (тройная терапия); 23 — CFTR-модулятор ивакафтор/лумакафтор (двойная терапия); 23 ребенка составили контрольную группу, не получавшую CFTR-модуляторы. Обследование проводилось на старте и через 12 мес. наблюдения. Оценка эффективности терапии проводилась через 12 мес. на основании сравнительного анализа полученных результатов между двумя группами, получавшими CFTR-модуляторы, и контрольной группой.

Результаты. На фоне тройной терапии CFTR-модуляторами выявлено статистически значимое улучшение нутритивного статуса, показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ, СОС^{25–75}, хлоридов пота, уровней панкреатической эластазы, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП); двойной — показателей холестаза (общего билирубина, ЩФ, ГГТП). В группе, не получавшей терапию CFTR-модуляторами, отмечены тенденции к снижению ОФВ₁, ФЖЕЛ, прогрессирование внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, стабильно высокий уровень ЩФ. Использование таргетной терапии статистически значимо снижало потребность в госпитализации при обострении бронхолегочного процесса.

Заключение. Применение терапии CFTR-модуляторами снизило риск обострений бронхолегочного процесса, потребовавших госпитализации (ОР = 2,09–11,00). Применение тройной терапии, в сравнении с двойной, показало больший клинический эффект в улучшении нутритивного статуса, функционирования органов дыхания, снижении у всех пациентов и достижении нормальных значений у трети пациентов (35,5 %) хлоридов пота. Применение двойной терапии показало большую эффективность в снижении показателей холестаза.

Ключевые слова: кистозный фиброз, дети, CFTR-модулятор, ивакафтор, лумакафтор, тезакафтор, элексакафтор

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам Областной детской клинической больницы (Екатеринбург) за совместное динамическое наблюдение пациентов групп исследования: руководителю областного детского центра муковисцидоза И. П. Шуляк; заведующему педиатрическим отделением Л. И. Бахаревой; пульмонологу педиатрического отделения О. А. Бегляниной.

Конфликт интересов. И. В. Вахлова — заместитель главного редактора «Уральского медицинского журнала»; не принимала участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Всеми законными представителями пациентов подписано стандартное информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации; одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 22 октября 2021 г.).

Для цитирования: Васенёва Ю. О., Вахлова И. В., Аверьянов О. Ю. Результаты сравнительной эффективности патогенетической терапии CFTR-модуляторами у детей с муковисцидозом // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 2. С. 95–108. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.95>. EDN: <https://elibrary.ru/WYHSSY>.

Results of Comparative Effectiveness of Pathogenetic Therapy with CFTR Modulators in Children with Cystic Fibrosis

Yuliya O. Vasenyova^{1,2✉}, Irina V. Vakhlova¹, Oleg Yu. Averyanov²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

✉ yulya.vasenyova@yandex.ru

Abstract

Background. Cystic fibrosis (CF) pharmacotherapy aims to restore CFTR protein function. Comparing CFTR modulators' effectiveness can inform personalized treatment approaches.

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of CFTR modulator therapy in children with cystic fibrosis.

Materials and methods. An open prospective comparative non-randomized study (December 2022 — November 2023) included 81 CF patients aged 2–17 years: 35 received triple therapy (elecsacaftor/tezacaftor/ivacaftor), 23 received double therapy (ivacaftor/lumacaftor), and 23 were controls without CFTR modulators. Evaluations occurred at baseline and after 12 months.

Results. Triple therapy improved nutritional status, lung function (FEV₁, FVC, MEF_{25–75}), sweat chloride levels, pancreatic elastase, and liver enzymes (alkaline phosphatase, GGTP); double therapy improved cholestasis markers (OB, alkaline phosphatase, GGTP). Controls showed declining lung function, worsening pancreatic insufficiency, and persistently elevated alkaline phosphatase. Targeted therapy reduced hospitalizations due to bronchopulmonary exacerbations.

Conclusion. CFTR modulator therapy decreased hospitalization risks (HR = 2.09–11.00). Triple therapy had greater benefits than double therapy in improving nutrition, respiratory function, and lowering sweat chlorides (normalizing in 35.5 % of patients). Double therapy effectively reduced cholestasis.

Keywords: cystic fibrosis, children, CFTR modulator, ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, elecsacaftor

Acknowledgments. The collective of authors expresses their gratitude to the employees of the Regional Children's Clinical Hospital (Ekaterinburg, Russia) for their joint dynamic observation of patients from the study groups: I. P. Shulyak, Head of the Regional Pediatric Cystic Fibrosis Center; L. I. Bakhareva, Head of the Pediatric Department; O. A. Beglyanina, Pulmonologist of the Pediatric Department.

Conflict of interest. Irina V. Vakhlova is the Deputy Editor-in-Chief of *Ural Medical Journal*, and she did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. The other authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. All legal representatives of the patients have signed a standard informed voluntary consent to participate in the study. The study was conducted in accordance with the ethical standards set out in the Declaration of Helsinki; approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (Protocol No. 9 dated 22 October 2021).

For citation: Vasenyova YO, Vakhlova IV, Averyanov OY. Results of comparative effectiveness of pathogenetic therapy with CFTR modulators in children with cystic fibrosis. *Ural Medical Journal*. 2025;24(2):95–108. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.95>. EDN: <https://elibrary.ru/WYHSSY>.

Список сокращений

95 % ДИ — 95 % доверительный интервал

ГТП — гамма-глутамилтранспептидаза

ИМТ — индекс массы тела

ОБ — общий билирубин

ОР — относительный риск

ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 с.

СОС_{25–75} — средняя объемная скорость форсированного выдоха, усредненной за период измерения от 25 % до 75 % форсированной жизненной емкости легких

ФВД — функции внешнего дыхания

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких

ЩФ — щелочная фосфатаза

CFTR — трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза (*англ.* Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator)

М — среднее (*англ.* Mean)

Me — медиана (*англ.* Median)

Q₁ & Q₃ — первый и третий квартили (*англ.* First and Third Quartiles)

SD — стандартное отклонение (*англ.* Standard Deviation)

Введение

Муковисцидоз является аутосомно-рецессивным заболеванием, связанным с патогенным генетическим вариантом гена трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (*англ.* Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, CFTR), и характеризуется нарушением работы всех желез внешней секреции [1–3]. Возникновение патогенного генетического варианта в гене *CFTR* препятствует нормальному синтезу белка, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушает его функцию в качестве канала для анионов хлора, в результате чего нарушается транспорт хлоридов и бикарбонатов через поверхности эпителиальных клеток, что является основным патогенетическим механизмом развития муковисцидоза [4–7].

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, развития хронического риносинусита, нарушения пищеварения и работы репродуктивной системы [8, 9].

Значимым результатом развития фармакотерапии муковисцидоза является современная стратегия, направленная на восстановление структуры и нормальной функции белка CFTR [10–12].

Первым CFTR-модулятором, доступным для пациентов, гомозиготных по патогенному генетическому варианту F508del, стала комбинация потенциатора белка CFTR ивакафтора и корректора лумакафтора [7, 13]. Корректоры позволяют мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране [9, 10]. Действие потенциаторов направлено на восстановление функции ионного канала, образованного мутантным белком CFTR [13]. Сочетание потенциатора и корректора позволяет корректировать дефект процессинга, вызванный генетическим вариантом F508del, и улучшать миграцию зрелого белка к поверхности клеток [13, 14].

Дальнейшее появление нового корректора элексакафтора повысило эффективность таргетной терапии муковисцидоза [15]. По данным российских и зарубежных авторов, выявлено, что тройная комбинация CFTR-модуляторов улучшает функцию дыхательной системы, снижает вероятность развития обострений бронхолегочного процесса и облегчает симптомы хронического риносинусита [15–18].

Вопрос сравнительной эффективности CFTR-модуляторов требует дальнейшего изучения, т. к. эти данные в дальнейшем способны обеспечить дифференцированный подход при назначении таргетной терапии пациентам с муковисцидозом [19, 20].

Цель исследования — провести оценку эффективности терапии CFTR-модуляторами у детей с муковисцидозом.

Материалы и методы

На базе детского консультативно-диагностического центра Областной детской клинической больницы (Екатеринбург), областного центра муковисцидоза, проведено открытое проспективное сравнительное нерандомизированное исследование в период с декабря 2022 г. по ноябрь 2023 г. В исследование включен 81 пациент с муковисцидозом в возрасте 2–17 лет. У всех участников диагноз подтвержден в ходе молекулярно-генетического исследования, патогенные генетические варианты гена *CFTR* идентифицированы до инициации таргетной терапии.

Сформировано 3 группы исследования. В основную выборку включено 58 пациентов; в зависимости от получаемого лекарственного препарата выборка разделена на группы I (35 пациентов — гетерозиготных носителей генетического варианта F508del гена *CFTR*, получавших элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор, или тройную терапию) и II (23 ребенка, являвшихся гомозиготными носителями генетического варианта F508del гена *CFTR* и получавших ивакафтор/лумакафтор, или двойную терапию).

Критерии включения в группу I:

- 1) генотип пациентов — носители патогенного генетического варианта F508del и другого варианта гена *CFTR* в компаунд-гетерозиготном состоянии;
- 2) назначение CFTR-модулятора элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор согласно инструкции и непрерывный прием препарата в течение 12 мес.;
- 3) отсутствие получения препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор или других CFTR-модуляторов до включения в исследование.

Критерий невключения в группу I — прием ивакафтор/лумакафтор или иных CFTR-модуляторов на момент отбора пациентов для исследования

Критерии включения в группу II:

- 1) генотип пациентов — гомозиготные носители патогенного генетического варианта F508del гена *CFTR*;
- 2) назначение CFTR-модулятора ивакафтор/лумакафтор согласно инструкции и непрерывный прием препарата в течение 12 мес.;
- 3) отсутствие получения препарата ивакафтор/лумакафтор или других CFTR-модуляторов до включения в исследование.

Критерий невключения в группу II — прием элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор или иных CFTR-модуляторов на момент отбора пациентов для исследования.

Для оценки эффективности терапии сформирована контрольная группа (группа III) из 23 детей с муковисцидозом в возрасте 2–17 лет, являвшихся носителями патогенного

генетического варианта F508del и другого в компаунд-гетерозиготном состоянии, не получавших CFTR-модуляторы.

Критерии оценки клинической эффективности использования CFTR-модуляторов:

- 1) клинический статус пациента: физическое развитие, частота бронхолегочных обострений, частота госпитализаций в течение 12 мес. наблюдения. Для оценки физического развития пациентов использовались центильные таблицы показателя индекса массы тела (ИМТ), рекомендованные Эндокринологическим научным центром (2017)¹;
- 2) показатели функций внешнего дыхания (ФВД). Для определения ФВД всем пациентам, достигшим возраста 6 лет, проводилась спирометрия. Показатели ФВД оценивались по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ, %), объема форсированного выдоха за 1-ю с. (ОФВ₁, %), средней объемной скорости форсированного выдоха, усредненной за период измерения от 25 % до 75 % ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅, %). За норму принимались значения ОФВ₁, ФЖЕЛ, СОС₂₅₋₇₅ >80 %. Для оценки тяжести бронхиальной обструкции использовалась степень отклонения ОФВ₁ от должного значения в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества (*англ.* European Respiratory Society) [21]:
- 3) легкая — ОФВ₁ 79–70 % от должного;
 - умеренная — ОФВ₁ 60–69 %;
 - средняя — ОФВ₁ 50–59 %;
 - тяжелая — ОФВ₁ 35–49 %;
 - крайне тяжелая — ОФВ₁ <35 %;
- 4) уровень хлоридов пота, определявшийся с использованием анализатора Macroduct (ELITechGroup Inc., США);
- 5) состояние функции поджелудочной железы, основанное на оценке уровня панкреатической эластазы в кале;
- 6) показатели холестатической функции печени: значения уровня общего билирубина (ОБ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП).

Обследование пациентов во всех группах проводилось на старте (до назначения терапии) и через 12 мес. наблюдения.

Все пациенты обеспечивались таргетной терапией через Фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в т. ч. редкими, «Круг добра».

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 составил 10 [6,0; 13,0] лет; наименьший — 3 года; наибольший — 17 лет. Лица мужского пола составили 52,20 % ($n = 12$), женского — 47,80 % ($n = 11$).

Возраст пациентов группы III составил 10,0 [6,0; 12,0] лет; наименьший — 3 года; наибольший — 15 лет. Лица мужского пола составили 56,50 % ($n = 13$), женского — 43,50 % ($n = 10$).

Таким образом, пациенты групп исследования сопоставимы по полу и возрасту.

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

¹ Оценка физического развития детей и подростков : методические рекомендации. М., 2017. 54 с. URL: <https://clck.ru/3Lexu6> (дата обращения: 23.12.2024).

Соответствие нормальному распределению для количественных показателей оценивалось с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых более 50). Использовались методы описательной статистики для анализа переменных с нормальным распределением (среднее значение (*англ.* Mean, M), стандартное отклонение (*англ.* Standard Deviation, SD), минимальное и максимальное значения) и непараметрических переменных (медиана (*англ.* Median, Me) с первым и третьим квартилями (*англ.* First and Third Quartiles, Q_1 & Q_3)). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей (абс./общ. (отн.)).

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, 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 — относительный риск (ОР) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ).

Результаты

На старте исследования показатели ИМТ были сопоставимы в рассматриваемых группах. Через 12 мес. терапии отмечена статистически значимая положительная динамика ИМТ у пациентов группы I — с $16,51 (3,00) \text{ кг/м}^2$ до $17,95 (2,78) \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,000$); в группе II не выявлено достоверных различий. В группе III нутритивный статус пациентов оставался неизменным в течение всего наблюдения. Через 12 мес. между группами наблюдения продолжало отсутствовать различие по ИМТ (табл. 1).

Таблица 1

Динамика ИМТ (кг/м^2) у пациентов групп исследования в течение 12 мес., $M \pm SD$

Группа	Старт	Через 12 мес.	$p (F)$
I ($n = 35$)	$16,51 \pm 3,00$	$17,95 \pm 2,78$	0,000
II ($n = 23$)	$16,07 \pm 2,85$	$16,51 \pm 2,70$	0,243
III ($n = 23$)	$17,06 \pm 3,39$	$17,06 \pm 3,82$	0,670
$p (F)$	$p_{I:II} = 0,831$ $p_{I:III} = 0,176$ $p_{II:III} = 0,144$	$p_{I:II} = 0,136$ $p_{I:III} = 0,153$ $p_{II:III} = 0,784$	—

При оценке функции внешнего дыхания выявлено, что на старте исследования значения $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $СОС_{25-75}$ были статистически значимо ниже в группах I и II, чем контрольной (III). Через 12 мес. терапии в группе I показатели $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $СОС_{25-75}$ значимо повысились ($p = 0,000$) и достигли нормальных значений; в группе II не выявлено достоверных изменений показателей ФВД. В группе III на фоне отсутствия проведения таргетной терапии отмечалась тенденция к снижению $ОФВ_1$ ($p < 0,067$) и ФЖЕЛ ($p < 0,057$) (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели функции внешнего дыхания (%) у детей групп исследования
в динамике наблюдения, М±SD**

Группа	ОФВ ₁		ФЖЕЛ		СОС ₂₅₋₇₅		p (F)
	Старт	Через 12 мес.	Старт	Через 12 мес.	Старт	Через 12 мес.	
	1	2	3	4	5	6	
I (n = 35)	67,57±22,42	85,46±20,07	69,96±19,83	85,08±17,54	92,06±40,48	116,07±38,16	$p_{1:2} = 0,000$ $p_{3:4} = 0,000$ $p_{5:6} = 0,000$
II (n = 23)	62,43±23,52	61,31±18,18	66,62±21,58	68,02±14,99	86,09±38,69	78,57±37,62	$p_{1:2} = 0,687$ $p_{3:4} = 0,723$ $p_{5:6} = 0,177$
III (n = 23)	77,45±22,49	73,25±22,49	79,61±21,88	75,37±20,10	100,36±28,59	92,76±36,27	$p_{1:2} = 0,067$ $p_{3:4} = 0,057$ $p_{5:6} = 0,126$
p (F)	$p_{I:II} = 0,918$ $p_{I:III} = 0,001$ $p_{II:III} = 0,027$	$p_{I:II} = 0,016$ $p_{I:III} = 0,177$ $p_{II:III} = 0,035$	$p_{I:II} = 0,679$ $p_{I:III} = 0,001$ $p_{II:III} = 0,031$	$p_{I:II} = 0,016$ $p_{I:III} = 0,266$ $p_{II:III} = 0,084$	$p_{I:II} = 0,469$ $p_{I:III} = 0,053$ $p_{II:III} = 0,256$	$p_{I:II} = 0,030$ $p_{I:III} = 0,381$ $p_{II:III} = 0,158$	—

В ходе анализа частоты функциональных нарушений легких в зависимости от степени тяжести отклонения ОФВ₁ (в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [19]) установлено, что общее количество детей со сниженными показателями ОФВ₁ достоверно снизилось в группе I ($p = 0,003$), через 12 мес. терапии число таких детей статистически значимо чаще встречалось в группе II, чем группе I ($p = 0,000$).

Определено, что показатели обструкции средней степени тяжести значимо чаще имели место в группе II как на старте ($p = 0,040$), так и после 12 мес. лечения, в сравнении с группой I ($p = 0,011$). Остальные степени обструкции в соответствии с показателем ОФВ₁ не различались в исследуемых группах до и после лечения (табл. 3).

Таблица 3

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

Снижение ОФВ ₁	Группа I		Группа II		p (F)
	Старт (n = 35)	Через 12 мес. (n = 31)	Старт (n = 23)	Через 12 мес. (n = 23)	
	1	2	3	4	
Общее количество	25 (71,43)	10 (32,26)	17 (73,91)	20 (86,96)	$p_{1:2} = 0,003$ $p_{1:3} = 1,000$ $p_{3:4} = 0,459$ $p_{2:4} = 0,000$
Легкая степень (ОФВ ₁ 79–70 % от должного)	7 (20,00)	4 (12,90)	3 (13,04)	8 (34,78)	$p_{1:2} = 0,521$ $p_{1:3} = 0,725$ $p_{3:4} = 0,165$ $p_{2:4} = 0,096$

Окончание табл. 3

Снижение ОФВ ₁	Группа I		Группа II		<i>p</i> (<i>F</i>)
	Старт (<i>n</i> = 35)	Через 12 мес. (<i>n</i> = 31)	Старт (<i>n</i> = 23)	Через 12 мес. (<i>n</i> = 23)	
	1	2	3	4	
Умеренная степень (ОФВ ₁ 60–69 % от должного)	9 (25,71)	3 (9,68)	2 (8,69)	4 (17,39)	$p_{1:2} = 0,117$ $p_{1:3} = 0,172$ $p_{3:4} = 0,665$ $p_{2:4} = 0,443$
Средняя степень (ОФВ ₁ 50–59 % от должного)	3 (8,57)	0 (0)	7 (30,43)	5 (21,74)	$p_{1:2} = 0,241$ $p_{1:3} = 0,040$ $p_{3:4} = 0,738$ $p_{2:4} = 0,011$
Тяжелая степень (ОФВ ₁ 35–49 % от должного)	3 (8,57)	2 (6,45)	4 (17,39)	0 (0)	$p_{1:2} = 1,000$ $p_{1:3} = 0,418$ $p_{3:4} = 0,109$ $p_{2:4} = 0,502$
Крайне тяжелая степень (ОФВ ₁ <35 % от должного)	3 (8,57)	1 (3,23)	1 (4,35)	3 (13,04)	$p_{1:2} = 0,616$ $p_{1:3} = 1,000$ $p_{3:4} = 0,608$ $p_{2:4} = 0,301$

Среднее содержание показателя потового теста на старте терапии в группе I составило (107,27±15,47) ммоль/л, размах значений — 98,0–118,0 ммоль/л. Через 12 мес. терапии хлориды пота статистически значимо снизились до (62,74±21,06) ммоль/л ($p < 0,000$). У 11/35 (35,48 %) пациентов отмечена нормализация потового теста. В группе II среднее содержание уровня хлоридов пота на старте терапии составило (120,26±13,99) ммоль/л, размах значений — 109,0–134,0 ммоль/л. Через 12 мес. терапии выявлена лишь тенденция к снижению хлоридов пота до (103,22±5,65) ммоль/л ($p < 0,093$). При этом нормализации значений не произошло ни в одном случае (табл. 4).

Необходимо подчеркнуть, что в группе I выявлены достоверно более низкие показатели хлоридов пота как на старте исследования ($p < 0,005$), так и через 12 мес. наблюдения ($p < 0,028$).

Таблица 4

Динамика потовой пробы (ммоль/л) на фоне приема CFTR-модуляторов в течение 12 мес., $M \pm SD$

Группа	Старт	Через 12 мес.	<i>p</i> (<i>F</i>)
I (<i>n</i> = 35)	107,27±15,47	62,74±21,06	<0,000
II (<i>n</i> = 23)	120,26±13,99	103,22±5,65	0,093
<i>p</i> (<i>F</i>)	<0,005	<0,028	—

Исследование холестатической функции печени показало, что на старте значения ОБ, ЩФ и ГГТП были сопоставимы и не различались во всех группах. Через 12 мес. мониторинга выявлено значимое повышение ОБ в группе I ($p < 0,000$); в группе II, напротив, ОБ стал более низким ($p < 0,016$), чем на старте; в контрольной группе (III) выявлена лишь тенденция к повышению ОБ ($p < 0,073$). Во всех 3 группах Ме уровня ОБ не превышала нормативных значений, но через 12 мес. уровень ОБ был статистически значимо выше в группе I,

чем группах II и III (контрольной) (табл. 5). При этом в группе I количество детей с повышенным ОБ имело тенденцию к повышению: с 4/35 (11,43 %) до 9/35 (29,03 %), ($p < 0,073$). В группах II и III количество детей с повышенным ОБ значительно не менялось: с 2/23 (9,00 %) до 0/23 ($p < 0,149$) и с 2/23 (8,70 %) до 4/23 (17,00 %) соответственно ($p < 0,413$).

В группе I отмечена тенденция к снижению ЩФ через 12 мес. лечения ($p = 0,085$), при этом нормализация показателя не была достигнута; группе II отмечены достоверное снижение ($p = 0,000$) и нормализация уровня ЩФ; контрольной группе (III) уровень ЩФ не менялся и оставался выше нормативных значений (табл. 4). Количество пациентов с высокой ЩФ в группах I и II значительно снизилось: с 27/35 (77,14 %) до 17/35 (54,84 %) ($p < 0,050$) и с 17/23 (74,00 %) до 3/23 (13,00 %) ($p < 0,001$) соответственно. В контрольной группе количество детей с гиперфосфатаземией не менялось ($p < 0,502$).

При оценке значений ГГТП обнаружены статистически значимое снижение и нормализация показателя в группах I и II: с $(28,68 \pm 41,87)$ до $(16,09 \pm 11,53)$ МЕ/л ($p = 0,043$) и с $(24,65 \pm 25,15)$ до $(19,69 \pm 32,89)$ МЕ/л ($p = 0,002$) соответственно. В группе контроля за время исследования показатель ГГТП оставался стабильно в пределах нормативных значений.

Число пациентов с повышенным уровнем ГГТП значительно снизилось на фоне терапии CFTR-модуляторами: с 20/35 (57,14 %) до 8/35 (25,81 %), ($p < 0,010$) в группе I и с 14/23 (61,00 %) до 4/23 (17,00 %), ($p < 0,003$) в группе II. В контрольной группе (III), наоборот, доля пациентов с повышенными значениями ГГТП незначительно увеличилась с 3 (13,00 %) до 7 (30,40 %) ($p = 0,153$).

Таблица 5

Биохимические показатели холестаза у детей групп исследования в динамике наблюдения

Показатель (референсный диапазон)	Группа в динамике лечения			Me [Q_1 ; Q_3]	p (F)
ОБ (5,0–21,0 мкмоль/л)	I ($n = 35$)	1	Старт	8,3 [6,5; 10,4]	$p_{1:2} = 0,000$ $p_{3:4} = 0,029$ $p_{5:6} = 0,073$ $p_{2:4} = 0,000$ $p_{2:6} = 0,005$ $p_{4:6} = 0,016$
		2	Через 12 мес.	13,4 [9,6; 24,6]	
	II ($n = 23$)	3	Старт	7,4 [5,5; 9,0]	
		4	Через 12 мес.	5,5 [4,8; 8,1]	
	III ($n = 23$)	5	Старт	7,0 [5,8; 10,5]	
		6	Через 12 мес.	7,8 [5,8; 22,0]	
ЩФ (119–193 МЕ/л)	I ($n = 35$)	1	Старт	251,5 [197,0; 333,6]	$p_{1:2} = 0,085$ $p_{3:4} = 0,000$ $p_{5:6} = 0,176$ $p_{2:4} = 0,011$ $p_{2:6} = 0,658$ $p_{4:6} = 0,064$
		2	Через 12 мес.	212,0 [172,4; 326,1]	
	II ($n = 23$)	3	Старт	291,2 [240,3; 376,8]	
		4	Через 12 мес.	177,5 [157,6; 191,1]	
	III ($n = 23$)	5	Старт	280,0 [197,7; 399,0]	
		6	Через 12 мес.	243,7 [167,2; 309,0]	
ГГТП (5–15 МЕ/л)	I ($n = 35$)	1	Старт	16,0 [11,0; 20,0]	$p_{1:2} = 0,043$ $p_{3:4} = 0,002$ $p_{5:6} = 0,546$ $p_{2:4} = 0,036$ $p_{2:6} = 0,906$ $p_{4:6} = 0,362$
		2	Через 12 мес.	13,0 [10,0; 17,0]	
	II ($n = 23$)	3	Старт	17,0 [11,0; 27,0]	
		4	Через 12 мес.	11,0 [8,0; 15,0]	
	III ($n = 23$)	5	Старт	11,0 [10,0; 14,0]	
		6	Через 12 мес.	13,0 [9,0; 17,0]	

Панкреатическая эластаза кала достоверно увеличилась лишь в группе I — с 15,0 [15,0; 155,0] до 21,0 [15,0; 335,50] мкг/г ($p < 0,049$). 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 мес. наблюдения ($p < 0,198$). В контрольной группе (III), наоборот, отмечено статистически незначимое снижение эластазы в кале с 15,0 [15,0; 152,0] до 15,0 [15,0; 15,0] мкг/г ($p < 0,109$).

Частота встречаемости тяжелой панкреатической недостаточности на фоне терапии CFTR-модуляторами достоверно не изменялась: в группе I незначительно снизилась — с 74,29 % ($n = 26/35$) до 68,57 % ($n = 24/35$) ($p = 0,792$). В группе II выявлена тенденция к снижению — с 95,70 % ($n = 22/23$) до 78,30 % ($n = 18/23$) ($p < 0,080$). В контрольной группе (III), наоборот, частота тяжелой панкреатической недостаточности несколько повысилась — с 73,90 % ($n = 17/23$) до 82,60 % ($n = 19/23$) ($p = 0,722$).

При сравнении числа обострений бронхолегочного процесса, потребовавших госпитализации и проведения парентеральной антибактериальной терапии, выявлено, что в течение 12 мес., предшествующих назначению тройной терапии, 28/35 (80,00 %) пациентов группы I нуждались в госпитализации, а на фоне проведения таргетной терапии потребность сохранялась лишь у 8/35 (22,90 %) ($p = 0,000$). До назначения двойной терапии 16/23 (69,57 %) пациентам группы II требовалось проведение парентеральной антибактериальной терапии в условиях стационара, а на фоне терапии потребность в госпитализации сохранилась лишь у 1/23 (4,30 %) ($p = 0,000$).

За 12 мес. наблюдения в контрольной группе (III) в 11/23 (47,83 %) случаях наблюдалось обострение бронхолегочного процесса, потребовавшее лечения в условиях стационара, в то время как в группах I и II — 8/35 (22,90 %) и 1/23 (4,30 %) соответственно. Таким образом, применение двойной терапии снижало ОР обострений бронхолегочного процесса, требовавших госпитализации, в 11 раз — ОР [95 % ДИ] = 11,000 [1,543–78,395] ($p_{\text{II; III}} = 0,001$); при тройной терапии обнаруживалась четкая тенденция к снижению ОР бронхолегочных обострений в 2 раза — ОР [95 % ДИ] = 2,090 [0,995–4,400] ($p_{\text{I; III}} = 0,084$; $p_{\text{I; II}} = 0,073$).

Обсуждение

В ряде российских и зарубежных исследований показано положительное влияние приема CFTR-модуляторов на нутритивный статус пациентов с муковисцидозом [22–24]. Результаты нашей работы подтверждают положительное влияние применения CFTR-модуляторов на показатели физического развития. Так, в ходе анализа ИМТ у детей, использовавших элексафтор/тезафтор/ивакафтор, обнаружено значимое увеличение к 12 мес. терапии ($p = 0,000$). Одновременно с этим, не установлено отчетливого влияния двойной терапии и отсутствия проведения таргетной терапии на нутритивный статус детей. В то же время не выявлено статистически значимых различий по показателю ИМТ между группами с таргетной терапией и группой с ее отсутствием в конечной точке исследования (через 12 мес. наблюдения).

Результаты настоящего исследования по оценке ФВД лишь частично совпадают с данными зарубежных работ, демонстрирующих улучшение функционирования органов дыхания на фоне приема CFTR-модуляторов [25–27]. Нами выявлено, что только прием элексафтор/тезафтор/ивакафтор способствовал статистически значимому повышению показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ, СОС_{25–75} и достижению нормальных значений у пациентов с му-

ковисцидозом, в то время как использование ивакафтор/лумакафтор не приводило к достоверному улучшению указанных показателей. Однако через 12 мес. терапии между обеими группами таргетного лечения и контрольной группой статистически значимых различий достигнуто не было в значениях ФВД. Этот факт можно объяснить тем, что на старте исходно пациенты групп таргетной терапии имели более тяжелые нарушения ФВД — значения $ОФВ_1$, $ФЖЕЛ$, $СОС_{25-75}$ в этих группах были существенно ниже, чем в контрольной. В то же время в исследовании показано, что при отсутствии таргетного лечения повышалась частота бронхиальной обструкции, в отличие от пациентов, принимавших CFTR-модулятор.

Одним из ключевых критериев эффективности терапии с использованием CFTR-модуляторов является снижение частоты госпитализаций пациентов, связанных с потребностью в проведении парентеральной антибактериальной терапии [28, 29]. Нами установлено, что частота бронхолегочных обострений, потребовавших госпитализации, уменьшалась, приводя к снижению риска госпитализации в 11 раз на двойной терапии ($p < 0,001$) и тенденции снижения риска госпитализаций на тройной терапии в 2 раза ($p = 0,084$).

Одним из патогенетических эффектов CFTR-модуляторов является восстановление функции хлорных каналов в клетках экзокринных желез [13, 30]. В нашем исследовании показано, что уже через 6 мес. терапии элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор наблюдалось значимое снижение хлоридов пота, причем у 35,48 % пациентов отмечено достижение нормального уровня, который оставался стабильным в течение 12 мес. наблюдения. При назначении ивакафтор/лумакафтор выявлена лишь тенденция к снижению хлоридов пота и отсутствие их нормализации.

Результаты этого исследования показали, что применение таргетной терапии способно оказывать статистически значимое влияние на внешнесекреторную функцию поджелудочной железы с уменьшением доли детей с тяжелой степенью ее недостаточности. Эти результаты согласуются с рядом проведенных ранее работ [23, 31].

Доказана положительная роль CFTR-модуляторов в улучшении показателей, характеризующих холестатическую функцию печени в виде снижения и нормализации ЩФ и ГГТП. При этом более выраженный эффект в снижении частоты гиперфосфатаземии продемонстрирован у пациентов, получавших ивакафтор/лумакафтор.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют дифференцированно подходить к назначению вариантов таргетной терапии с учетом генетических и клинических особенностей каждого пациента с муковисцидозом, что отвечает целям и задачам персонализированной медицины.

Заключение

Применение терапии CFTR-модуляторами у детей с муковисцидозом снижало риск обострений бронхолегочного процесса, потребовавших госпитализации ($ОР = 2,09-11,0$). Применение тройной терапии, в сравнении с двойной, демонстрировало больший клинический эффект в улучшении нутритивного статуса, функционирования органов дыхания в виде статистически значимого увеличения показателей ФВД, снижении у всех пациентов и достижении нормальных значений у трети пациентов (35,5 %) хлоридов пота. Применение двойной терапии показало бóльшую эффективность в снижении показателей холестаза.

Список источников | References

1. Nichols D, Paynter A, Heltshe S, Donaldson S, Frederick C, Freedman S, et al. Clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: A Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2022;205(5):529–539. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1986OC>.
2. Lopez A, Daly C, Vega-Hernandez G, MacGregor G, Rubin JL. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2023;22(4):607–614. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.02.004>.
3. Matveev VS, Matveev SV, Orlov AV, Uspenskaya UK. Approaches to assessment of young children with cystic fibrosis rehabilitation programs' effectiveness. *Ural Medical Journal*. 2018;(7):153–158. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/YMRFAD>.
4. Larionova EE, Andrievskaya IY, Andreevskaya SN, Smirnova TG, Chernousova LN. Microbiological diagnosis of coincident mycobacterial infection in cystic fibrosis. *Ural Medical Journal*. 2018;(8):65–68. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/SDSJTA>.
5. Gramegna A, Contarini M, Bindo F, Aliberti S, Blasi F. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: The new paradigm to treat people with cystic fibrosis with at least one p.Phe508del mutation. *Current Opinion in Pharmacology*. 2021;57:81–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.01.001>.
6. Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, Duckers J, MacGregor G, Tullis E, et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022;10(3):267–277. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00454-9](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00454-9).
7. Aoyama BC, Mogayzel PJ. Ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis in children under six years of age. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020;14(6):547–557. DOI: <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1741352>.
8. Paterson SL, Barry PJ, Horsley AR. Tezacaftor and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020;14(1):15–30. DOI: <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1682998>.
9. McNally P, Lester K, Stone G, Elnazir B, Williamson M, Cox D, et al. Improvement in lung clearance index and chest computed tomography scores with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment in people with cystic fibrosis aged 12 years and older — the RECOVER trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2023;208(9):917–929. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202308-1317OC>.
10. Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E, Ramsey B, et al. Phase 3 open-label clinical trial of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged 2–5 years with cystic fibrosis and at least one F508del allele. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2023;208(1):59–67. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0084OC>.
11. Casey M, Gabillard-Lefort C, McElvaney OF, McElvaney OJ, Carroll T, Heeney R, et al. Effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on airway and systemic inflammation in cystic fibrosis. *Thorax*. 2023;78 (8):835–839. DOI: <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219943>.
12. Sala MA, Jain M. Combination therapy with lumacaftor-ivacaftor in cystic fibrosis. Keeping it real. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;201(2):133–134. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201910-1894ED>.
13. Drummond D, Dana J, Berteloot L, Schneider-Futschik E, Chedevergne F, Bailly-Botuha C, et al. Lumacaftor-ivacaftor effects on cystic fibrosis-related liver involvement in adolescents with homozygous F508 del-CFTR. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(2):212–219. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.07.018>.
14. Al-Din Y, Dryden C, MacGregor G, Young D, Coelho C. Ivacaftor: Five-year outcomes in the West of Scotland cystic fibrosis population. *The Clinical Respiratory Journal*. 2023;17(5):473–477. DOI: <https://doi.org/10.1111/crj.13602>.
15. Bruscia EM. The effects of elexafactor/tezafactor/ivacaftor beyond the epithelium: Spurring macrophages to fight infections. *The European Respiratory Journal*. 2023;61(4):2300216. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00216-2023>.
16. Lowry S, Mogayzel PJ, Oshima K, Karnsakul W. Drug-induced liver injury from elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(2):e99–e101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.07.001>.
17. Mitropoulou G, Balmpouzis Z, Plojoux J, Dotta-Celio J, Sauty A, Koutsokera A. Effects of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor discontinuation in cystic fibrosis. *Respiratory Medicine and Research*. 2022;82:100972. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2022.100972>.
18. Bouazza N, Urien S, Foissac F, Choupeaux L, Lui G, Bournaud LF, et al. Lumacaftor/ivacaftor population pharmacokinetics in pediatric patients with cystic fibrosis: A first step toward personalized therapy. *Clinical Pharmacokinetics*. 2024;63(3):333–342. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40262-023-01342-3>.

19. Mall MA, Burgel PR, Castellani C, Davies JC, Salathe M, Taylor-Cousar JL. Cystic fibrosis. *Nature Reviews. Disease Primers*. 2024;10(1):53. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00538-6>.
20. Shaughnessy CA, Zeitlin PL, Bratcher PE. Net benefit of ivacaftor during prolonged tezacaftor/elexacaftor exposure in vitro. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(4):637–643. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.02.011>.
21. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*. 2005;26(5):948–968. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>.
22. McElvaney OJ, Heltshe SL, Odem-Davis K, West NE, Sanders DB, Fogarty B, et al. Impact of lumacaftor/ivacaftor and tezacaftor/ivacaftor on treatment response in pulmonary exacerbations of F508del/F508del cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2023;22(5):875–879. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.06.012>.
23. Ridley K, Condren M. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: The first triple-combination cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulating therapy. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2020;25(3):192–197. DOI: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.3.192>.
24. Levitte S, Fuchs Y, Wise R, Sellers ZM. Effects of CFTR modulators on serum biomarkers of liver fibrosis in children with cystic fibrosis. *Hepatology Communications*. 2023;7(2): e0010. DOI: <https://doi.org/10.1097/HC9.000000000000010>.
25. Kondratyeva E, Efremova A, Melyanovskaya Y, Voronkova A, Polyakov A, Bulatenko N, et al. Evaluation of the complex p. [Leu467Phe; Phe508del] CFTR allele in the intestinal organoids model: Implications for therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(18):10377. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231810377>.
26. Chevalier B, Hinzpeter A. The influence of CFTR complex alleles on precision therapy of cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020;19(Suppl 1): S15–S18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.12.008>.
27. Sheikh S, Britt RD Jr, Ryan-Wenger NA, Khan AQ, Lewis BW, Gushue C, et al. Impact of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on bacterial colonization and inflammatory responses in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2023;58(3):825–833. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.26261>.
28. Cavinato L, Luly FR, Pastore V, Chiappetta D, Sangiorgi G, Ferrara E, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor corrects monocyte microbicidal deficiency in cystic fibrosis. *The European Respiratory Journal*. 2023; 61(4):2200725. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00725-2022>.
29. Shanthikumar S, Ranganathan S, Neeland MR. Ivacaftor, not ivacaftor/lumacaftor, associated with lower pulmonary inflammation in preschool cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2022;57(10):2549–2552. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.26063>.
30. Munck A, Kerem E, Ellemunter H, Campbell D, Wang LT, Ahluwalia N, et al. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for minimal function CFTR mutations. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020; 19(6):962–968. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.04.015>.
31. Middleton PG, Simmonds NJ. Reversal of cystic bronchiectasis with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *The European Respiratory Journal*. 2024;64(3):2400929. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00929-2024>.

Информация об авторах

Юлия Олеговна Васенёва  — ассистент кафедры госпитальной педиатрии, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; врач-педиатр, пульмонолог детского консультативно-диагностического центра, Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия.

E-mail: yulya.vasenyova@yandex

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8869-108X>

Ирина Вениаминовна Вахлова — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, директор института педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: peditria@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

Олег Юрьевич Аверьянов — главный врач, Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия.

E-mail: averianovoy@mis66.ru

Information about the authors

Yulia O. Vasenyova ✉ — Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Pediatrician-Pulmonologist of the Children's Consultative and Diagnostic Center, Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: yulya.vasenyova@yandex

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8869-108X>

Irina V. Vakhlova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Director of the Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: pediatria@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

Oleg Yu. Averyanov — Chief Physician, Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: averianovoy@mis66.ru

Рукопись получена: 31 декабря 2024. Одобрена после рецензирования: 27 января 2025. Принята к публикации: 21 апреля 2025.

Received: 31 December 2024. Revised: 27 January 2025. Accepted: 21 April 2025.