



Таргетная терапия в лечении муковисцидоза у детей

©А.В. Бурлуцкая¹, В.Ю. Брисин², А.В. Статова¹, О.Ю. Зенкина¹, Ю.В. Писоцкая^{1*}

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

²Детская краевая клиническая больница, Краснодар, Россия

* Ю.В. Писоцкая, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, ms.pisotskaya2017@gmail.com

Поступила в редакцию 28 августа 2023 г. Исправлена 5 октября 2023 г. Принята к печати 18 октября 2023 г.

Резюме

Мутация в гене *CFTR* нарушает работу одноименного белка, который располагается на поверхности апикальной мембраны эпителиальных клеток и функционирует как хлорный канал. Открытие патогенетических лекарств – CFTR-модуляторов является достижением в терапии муковисцидоза.

Цель работы: Анализ современных научных работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных таргетной терапии муковисцидоза у детей. В статье также освещены историческая справка о муковисцидозе, эволюция в диагностике и лечении данной патологии, механизмы воздействия таргетной терапии при лечении муковисцидоза.

Ключевые слова: CFTR-модуляторы, дети, гены, мутация

Цитировать: Бурлуцкая А.В., Брисин В.Ю., Статова А.В., Зенкина О.Ю., Писоцкая Ю.В. Таргетная терапия в лечении муковисцидоза у детей. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;8(4):142–147. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-142-147>

Targeted Therapy for Cystic Fibrosis in Children

©Alla V. Burlutskaya¹, Viktor Yu. Brisin², Anastasia V. Statova¹,
Oksana Yu. Zenkina¹, Julia V. Pisotskaya^{1*}

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

²Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russian Federation

* Julia V. Pisotskaya, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, ms.pisotskaya2017@gmail.com

Received: August 28, 2023. Received in revised form: October 5, 2023. Accepted: October 18, 2023.

Abstract

A mutation in the *CFTR* gene causes the malfunctioning of the CFTR protein that is located on the apical membrane of epithelial cells and functions as a chloride channel. The discovery of CFTR modulators is an advance in cystic fibrosis treatment.

Objective: To analyze modern Russian and foreign literature on targeted therapy for cystic fibrosis in children. We also describe the history of cystic fibrosis, evolution in its diagnosis and treatment, and mechanisms behind targeted therapy for cystic fibrosis.

Keywords: CFTR modulators, children, genes, mutation

Cite this article as: Burlutskaya AV, Brisin VYu, Statova AV, Zenkina OYu, Pisotskaya JV. Targeted therapy for cystic fibrosis in children. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;8(4):142–147. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-142-147>



Муковисцидоз (МВ) или кистозный фиброз – тяжелое генетическое заболевание, которое передается по аутосомно-рецессивному типу, характеризуется поражением всех экзокринных желез, а также жизненно важных органов и систем [1, 2]. История изучения заболевания началась в 1905 г., когда австрийский иммунолог К. Landsteiner впервые описал деструктивные изменения в поджелудочной железе у двух детей с меконияльной непроходимостью. На связь патологии поджелудочной железы и наличие аномально вязкого секрета в бронхах обратили внимание G. Fanconi и соавт. (1936) [3]. Название «mucoviscidosis» заболевание получило в начале 1940-х гг., когда многие специалисты выявляли так называемые «пробки» из мокроты у пациентов с длительным кашлем, что стало ключевым симптомом данного состояния. Обнаружение патологии потовых желез, как источника потери соли и обезвоживания, стало настоящим открытием. В это время было предложено исследование на определение концентрации Cl^- и Na^+ в потовой жидкости, однако оно создавало угрозу гипертермии, так как для получения больших объемов потовой жидкости для анализа применяли способ обертывания тела пленкой. Только в 1959 г. Гибсоном и Куком был предложен способ определения концентрации хлоридов пота биохимическим методом, что на сегодняшний день является «золотым стандартом» диагностики МВ.

В 70-е годы XX в. муковисцидоз описывали как гетерогенное заболевание, поражающее дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт и мужскую репродуктивную систему. Ген *CFTR* – регулятор трансмембранной проводимости (муковисцидозный трансмембранный регулятор, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) открыли только в 1989 г. Позже стали известны патогенез и причины этого заболевания [3, 4]. Было выявлено, что дефект в гене связан с мутациями регулятора трансмембранной проводимости, который кодирует одноименный белок. Этот белок регулирует транспорт ионов хлора через мембраны клеток, что в свою очередь приводит к выделению чрезмерно вязкого секрета и в дальнейшем вызывает обструкцию каналов и дисфункцию органов [5, 6].

Обнаружено почти 2 тыс. геномных мутаций, ответственных за развитие симптомов МВ. Наиболее распространенные из них в России: F508del (52,79%), CFTR~~dele2,3~~ (6,32%), E92K (2,65%), 2184insA (2,02%), 3849 + 10kbC > T (1,65%), 2143delT (1,65%), G542X (1,33%), N1303K (1,33%), W1282X (1,11%), L138ins (1,06%).

В Российской Федерации частота муковисцидоза по данным ФГБНУ «Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова» составляет 1 на 9 тыс. новорожденных. Среди народов Кавказа муковисцидоз встречается гораздо чаще – 1 случай на 2500 жи-

ворождений. По разным оценкам, муковисцидозом страдают от 70 до 100 тыс. человек во всем мире. Тяжесть заболевания и вариабельность клинической картины зависят от разнообразия генетических мутаций и разного характера их проявлений [7].

Нарушается транспорт ионов хлора через слизистую бронхиального дерева, вследствие чего вязкая слизь обтурирует дыхательные пути – это играет ключевую роль в патогенезе хронического воспаления легких и дыхательной недостаточности при МВ. Сначала происходят изменения в бронхиальном дереве и носовых пазухах, также наблюдается изменение панкреатического сока и желчи (сгущение). Вследствие этих процессов накапливаемая мокрота вызывает воспаление и обструкцию, повреждая дыхательные пути. Это ухудшает функциональную способность легких. Сгущение панкреатического сока приводит к экзокринной недостаточности поджелудочной железы, воспалительным заболеваниям кишечника, поражению ткани поджелудочной железы и развитию в последующем МВ-ассоциированного сахарного диабета [8].

Ранняя диагностика заболевания обеспечивает своевременное начало терапии и повышает ее эффективность. Генетическое консультирование семьи направлено на рождение здорового ребенка, а пренатальная диагностика МВ способствует улучшению прогноза для жизни больного ребенка.

Диагностический поиск включает в себя несколько этапов: это и преимплантационная диагностика, и неонатальный скрининг, и проведение исследований при наличии клинических проявлений, а также генетическое исследование родственников пациента для исключения МВ [9]. ДНК-диагностика помогает сделать прогноз при развитии экзокринной недостаточности поджелудочной железы, это важно при назначении заместительной терапии панкреатическими ферментами, а также при поиске редких мутаций обеспечить выбор таргетного препарата.

Интенсивное изучение гена *CFTR* привело к открытию новых подходов в лечении МВ. Самым значимым из них является современная терапия, направленная на восстановление структуры и функции белка CFTR [10].

Симптоматическая терапия при МВ и сегодня играет важную роль в жизни больного, способствуя устранению основных патогенетических звеньев: разжижению вязкой слизи, уменьшению бактериального воспаления в бронхиальном дереве, компенсации функции поджелудочной железы. Одним из направлений в терапии МВ рассматриваются противовоспалительные препараты:

Азитромицин в основном влияет на провоспалительный фактор некроза опухоли- α , снижая его выработку.

Успешно используемые при бронхиальной астме антагонисты лейкотриеновых рецепторов также нашли свое применение у больных МВ. Их действие также направлено на уменьшение уровня провоспалительных цитокинов в крови.

Андекаликсимаб сейчас проходит IIb стадию исследований. Он является антителом к матриксной металлопротеиназе 9, обладая противовоспалительным эффектом. Однако при очень тяжелых формах МВ применение этого препарата ограничено. Это связано с тем, что базовый уровень ОФВ1 для применения этого препарата находится в пределах 40–80% [11, 12].

Также проводятся различные исследования других препаратов, обладающих противовоспалительным эффектом, таких как: ингибитор эластазы AZD9668, альфа-1 антитрипсин, СТХ-4430, JBT-101 [13–15].

Несмотря на то что в разработке противовоспалительной терапии были достигнуты некоторые результаты, все еще существует множество вопросов, связанных с определением наиболее эффективной дозы [16–18].

Кроме того, в лечении МВ также используются известные препараты, которые показали свою эффективность – это дезоксирибонуклеаза, которая используется ингаляционно, гипертонический солевой раствор, ацетилцистеин, амброксола гидрохлорид и др. Кроме того, для того чтобы удалить мокроту из дыхательных путей пациентам необходимо проводить кинезитерапию, включая специальные упражнения дыхательной гимнастики. Важным направлением лечения больных МВ является антибактериальная терапия, ведутся исследования, направленные на разработку новых антибактериальных препаратов, эффективных комбинаций уже применяемых препаратов, новых молекул для лечения инфекций [19, 20].

На сегодняшний день есть список Всемирной организации здравоохранения с актуальными микроорганизмами и антибиотикорезистентностью для разработки антибактериальных препаратов [21, 22].

Благодаря достижениям медицинской науки открытие в 2012 г. препаратов, направленных на восстановление синтеза, транспорта к мембране или работы неполноценного белка МВТР стало важным событием для новой терапии МВ и явилось началом эпохи таргетной терапии муковисцидоза [23, 24]. Модуляторы представляют собой небольшие молекулы, имеющие способность доставки нужного количества белка CFTR или улучшения его функции [25]. Необходимо отметить, что эффективность модуляторов зависит от вида мутации. Было установлено в ряде случаев, что таргетные препараты улучшают функцию легких, уменьшают частоту обострений бронхолегочного процесса, способствуют положительной динамике массы тела и роста [26, 27].

По своей функции все модуляторы делятся на потенциаторы, которые способствуют открытию канала; корректоры, переносящие белок на мембрану; стабилизаторы, которые задерживают CFTR в плазме мембраны; усилители, увеличивающие количество вариантов CFTR. В настоящее время используются 2 класса модуляторов – это потенциаторы и корректоры + потенциаторы [28, 29].

Потенциатор ивакафтор стал первым модулятором, одобренным для применения в 2012 г. Он эффективен у пациентов с мутацией G551D, приводящей к ограничению способности открытия CFTR-канала. Данный модулятор может быть назначен пациентам с 4-месячного возраста. Вторым таргетным препаратом стал лумакафтор/ивакафтор. Он применяется у больных гомозиготных по F508del с 2-х лет. Позже Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) открыты комбинированные препараты элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор и ивакафтор/тезакафтор. Элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор применяется у пациентов с одной из 177 мутаций, включая F508del с 6-и лет [30–32].

Обеспечение таргетными препаратами детей с МВ в Российской Федерации началось в 2021 г. при помощи Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими, в том числе редкими заболеваниями «Круг добра».

Два исследования (TRAFFIC/TRANSPORT) проводились в течение двух лет в Европе, Австралии и Северной Америке, целью которых было изучение эффективности и безопасности таргетного препарата лумакафтор/ивакафтор. Было выяснено, что показатели функции легких улучшились на 15-й день после назначения препарата и составили от 4,3 до 6,7% по ОФВ1. Улучшение ОФВ1 на 5% отмечали 39–46% пациентов, получавших лумакафтор/ивакафтор (в разных режимах дозирования), от 24 до 27% пациентов – на 10% или выше. Частота обострений была значительно ниже в обеих группах, получавших лумакафтор/ивакафтор, чем в группе плацебо и составила 30% и ниже в группе лумакафтора (600 мг/д) и 39% и ниже в группе лумакафтора (400 мг) каждые 12 ч. На 61% снизилась частота обострений, требующих госпитализации, на 56% – частота обострений, требующих внутривенной антибактериальной терапии. ОФВ1 и частота легочных обострений остаются важными для оценки новых методов лечения муковисцидоза, так как являются сильными факторами выживаемости. Изменение ИМТ у пациентов, которые перешли из TRAFFIC/TRANSPORT в исследование PROGRESS, носило стабильно позитивный характер. Среди нежелательных явлений, о которых чаще всего сообщалось в группах лумакафтора/ивакафтора, отмечены преимущественно со стороны органов дыхания,

большинство из них были легкой и средней степени тяжести, включали одышку и стеснение в груди. Нужно принять во внимание, что нежелательные явления в группах пациентов, получавших лумакафтор/ивакафтор, в основном были и проявлениями МВ. Нежелательные явления, связанные с респираторными симптомами, возникали как правило в течение 1–2-х дней после начала терапии и обычно разрешались в течение первых 2–3-х недель терапии [33–35].

Обсуждение

Е.И. Кондратьева и соавт. (2022) добились первых результатов применения таргетных препаратов у российских пациентов. Были использованы два препарата элексафтор/тезакафтор/ивакафтор и ивакафтор/лумакафтор. Оценка проводилась через 3 мес. после начала лечения. В 1-ю группу вошли 23 пациента гомозиготные по F508del. Им был назначен ивакафтор/лумакафтор в дозировке 125 мг/200 мг – 2 таблетки 2 раза в день. Во 2-ю группу вошли 20 пациентов, гетерозиготных по F508del, а также другие варианты гена *CFTR*. Им назначен элексафтор/тезакафтор/ивакафтор в дозировке 100 мг/50 мг/75 мг (2 таблетки утром) и ивакафтор 150 мг вечером. При анализе эффективности препарата ивакафтор/лумакафтор в 1-й группе было значимое увеличение массы тела и роста, снижение проводимости пота. При оценке безопасности нежелательные побочные явления появились у 47,8% пациентов [36].

В отличие от препарата ивакафтор/лумакафтор при анализе эффективности препарата элексафтор/тезакафтор/ивакафтор было показано увеличение следующих показателей: массы тела, ИМТ, ФЖЕЛ, ОФВ1 и хлоридов пота. нежелательные побочные явления наблюдались у 30% пациентов.

Также некоторые исследования были направлены на оценку применения препарата ивакафтор у пациентов с мутацией G551D [37, 38].

Заключение

Таргетная терапия применяется у пациентов с муковисцидозом гомозиготных по мутации F508del в гене *CFTR* с целью патогенетического лечения, повышения количества активного белка CFTR на поверхности клеток экзокринных желез, повышения легочной функции, снижения частоты легочных обострений и замедления прогрессирования заболевания. При назначении таргетной терапии у детей с муковисцидозом необходимо контролировать активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови, исследовать уровень общего билирубина в крови перед началом лечения и каждые 3 мес. в течение первого года терапии, а затем один раз в год проводить исходное и последующие обследования органа зрения на предмет катаракты.

Эффективность терапии следует оценивать через 6 мес. по снижению числа обострений, потребности в антибактериальной терапии, функциональным тестам (потовая проба), показателям спирометрии, ИМТ.

Для достоверной оценки безопасности и эффективности модуляторов требуется немало времени, однако в последнее время проводится все больше исследований, направленных на изучение таргетной терапии МВ. Необходимым является изучение и открытие новой симптоматической терапии, поскольку у таких пациентов также наблюдаются проблемы психоэмоционального характера. Благодаря новым технологиям и усовершенствованию знаний медицинских и научных работников будет возможно улучшить качество жизни пациентов с муковисцидозом.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: А.В. Бурлуцкая, В.Ю. Брисин, А.В. Статова

Написание статьи: Ю.В. Писоцкая, В.Ю. Брисин, А.В. Статова, О.Ю. Зенкина

Исправление статьи: Ю.В. Писоцкая, А.В. Статова

Утверждение окончательной версии: А.В. Бурлуцкая

Author contributions

Concept and design: Burlutskaya, Brisin, Statova

Manuscript drafting: Pisotskaya, Brisin, Statova, Zenkina

Manuscript revising: Pisotskaya, Statova

Final approval of the version to be published: Burlutskaya

Литература/References

1. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Российское респираторное общество, Российское трансплантологическое общество, Ассоциация детских врачей Московской области. *Кистозный фиброз (муковисцидоз): Клинические рекомендации*. 2020.
2. The Union of Pediatricians of Russia, Association of Medical Genetics, Russian Respiratory Society, Russian Transplant Society, Association of Children's Doctors of the Moscow. *Cystic Fibrosis: Clinical Guidelines*. 2020. (In Russ.).
3. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Ефремова А.С. и др. Состояние здоровья близнецов с генотипом F508del/R334W при муковисцидозе и возможности таргетной терапии. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(3):74–82. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-3-74-82>
4. Kondratyeva EI, Voronkova AY, Efremova AS, et al. Health status of twins with cystic fibrosis and F508del/R334W genotype: opportunities of targeted therapy. *Voprosy praktičeskoj pediatrii*. 2022;17(3):74–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-3-74-82>
5. Чагай Н.Б., Хайт Г.Я., Вдовина Т.М., Шафорост А.А. Муковисцидоз как полиэндокринное заболевание (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(2):28–39. PMID: 34004101. PMCID: PMC8926149. <https://doi.org/10.14341/probl12694>
6. Chagay NB, Khayt GY, Vdovina TM, Shaforost AA. Cystic fibrosis being a polyendocrine disease (review). *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2021;67(2):28–39. (In Russ.). PMID: 34004101. PMCID: PMC8926149. <https://doi.org/10.14341/probl12694>

4. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021;31(2):226–236. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236>
- Kutsev SI, Izhevskaya VL, Kondratyeva EI. Targeted therapy for cystic fibrosis. *Pulmonologiya*. 2021;31(2):226–236. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236>
5. Симонова О.И., Горинова Ю.В., Черневич В.П. Муковисцидоз: прорыв в терапии XXI века. *Российский педиатрический журнал*. 2020;23(1):35–41. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-1-35-41>
- Simonova OI, Gorinova YV, Chernovich VP. Cystic fibrosis: a breakthrough in 21st-century therapy. *Russian Pediatric Journal*. 2020;23(1):35–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-1-35-41>
6. Черменский А.Г., Гембицкая Т.Е., Орлов А.В., Махмутова В.Р. Применение таргетной терапии лумакафтором/ивакафтором у больных муковисцидозом. *Медицинский совет*. 2022;16(4):98–106. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-98-106>
- Chermensky AG, Gembitskaya TE, Orlov AV, Makhmutova VR. The use of targeted therapy lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Meditsinskiy sovet*. 2022;16(4):98–106. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2022-16-4-98-106>
7. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Российское респираторное общество, Российское трансплантологическое общество, Ассоциация детских врачей Московской области. *Кистозный фиброз (муковисцидоз): Клинические рекомендации*. 2021.
- The Union of Pediatricians of Russia, Association of Medical Genetics, Russian Respiratory Society, Russian Transplant Society, Association of Children's Doctors of the Moscow. *Cystic Fibrosis: Clinical Guidelines*. 2021. (In Russ.).
8. Graeber SY, Vitzthum C, Mall MA. Potential of intestinal current measurement for personalized treatment of patients with cystic fibrosis. *J Pers Med*. 2021;11(5):384. PMID: 34066648. PMCID: PMC8151208. <https://doi.org/10.3390/jpm11050384>
9. Petrova NV, Kashirskaya NY, Vasilyeva TA, et al. Analysis of CFTR mutation spectrum in ethnic Russian cystic fibrosis patients. *Genes (Basel)*. 2020;11(5):554. PMID: 32429104. PMCID: PMC7288340. <https://doi.org/10.3390/genes11050554>
10. Kondratyeva E, Bukharova T, Efremova A, et al. Health characteristics of patients with cystic fibrosis whose genotype includes a variant of the nucleotide sequence c.3140-16T>A and functional analysis of this variant. *Genes (Basel)*. 2021;12(6):837. PMID: 34071719. PMCID: PMC8229552. <https://doi.org/10.3390/genes12060837>
11. Pinto MC, Silva IAL, Figueira MF, Amaral MD, Lopes-Pacheco M. Pharmacological modulation of ion channels for the treatment of cystic fibrosis. *J Exp Pharmacol*. 2021;(13):693–723. PMID: 34326672. PMCID: PMC8316759. <https://doi.org/10.2147/JEP.S255377>
12. Graeber SY, Vitzthum C, Mall MA. Potential of intestinal current measurement for personalized treatment of patients with cystic fibrosis. *J Pers Med*. 2021;11(5):384. PMID: 34066648. PMCID: PMC8151208. <https://doi.org/10.3390/jpm11050384>
13. Berkers G, van Mourik P, Vonk AM, et al. Rectal organoids enable personalized treatment of cystic fibrosis. *Cell Rep*. 2019;26(7):1701–1708.e3. PMID: 30759382. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.068>
14. Ramalho AS, Fürstová E, Vonk AM, et al.; Belgian Organoid Project. Correction of CFTR function in intestinal organoids to guide treatment of cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2021;57(1):1902426. PMID: 32747394. <https://doi.org/10.1183/13993003.02426-2019>
15. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: a disease with a new face. *Acta Paediatr*. 2020;109(5):893–899. PMID: 31899933. <https://doi.org/10.1111/apa.15155>
16. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front Pharmacol*. 2016;7:275. PMID: 27656143. PMCID: PMC5011145. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00275>
17. Mall MA, Mayer-Hamblett N, Rowe SM. Cystic fibrosis: emergence of highly effective targeted therapeutics and potential clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(10):1193–1208. PMID: 31860331. PMCID: PMC7233349. <https://doi.org/10.1164/rccm.201910-1943SO>
18. Fajac I, Wainwright CE. New treatments targeting the basic defects in cystic fibrosis. *Presse Med*. 2017;46(6 Pt 2):165–175. PMID: 28554723. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.01.024>
19. Shaw M, Khan U, Clancy JP, et al; PROSPECT Investigators of the Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network. Changes in LCI in F508del/F508del patients treated with lumacaftor/ivacaftor: results from the prospect study. *J Cyst Fibros*. 2020;19(6):931–933. PMID: 32513528. PMCID: PMC9125683. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.05.010>
20. Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, et al. Progression of lung disease in preschool patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1216–1225. PMID: 27943680. PMCID: PMC5439018. <https://doi.org/10.1164/rccm.201610-2158OC>
21. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, et al; French Cystic Fibrosis Reference Network study group. Clinical response to lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis according to baseline lung function. *J Cyst Fibros*. 2021;20(2):220–227. PMID: 32591294. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.06.012>
22. Clancy JP, Cotton CU, Donaldson SH, et al. CFTR modulator therotyping: current status, gaps and future directions. *J Cyst Fibros*. 2019;18(1):22–34. PMID: 29934203. PMCID: PMC6301143. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.05.004>
23. Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD010966. PMID: 30070364. PMCID: PMC6513216. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub2>
24. Schwarz C, Sutharsan S, Epaud R, et al. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis who stopped lumacaftor/ivacaftor due to respiratory adverse events. *J Cyst Fibros*. 2021;20(2):228–233. PMID: 32586736. PMCID: PMC9187869. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.06.001>
25. Nichols AL, Davies JC, Jones D, Carr SB. Restoration of exocrine pancreatic function in older children with cystic fibrosis on ivacaftor. *Paediatr Respir Rev*. 2020;35:99–102. PMID: 32386958. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.04.003>
26. Mainz JG, Arnold C, Hentschel J, Tabori H. Effects of ivacaftor in three pediatric siblings with cystic fibrosis carrying the mutations G551D and F508del. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2018;54(4):232–234. PMID: 29103672. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.09.012>
27. Megalaa R, Gopalareddy V, Champion E, Goralski JL. Time for a gut check: pancreatic sufficiency resulting from CFTR modulator use. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(8):E16–E18. PMID: 31066218. <https://doi.org/10.1002/ppul.24353>
28. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al; VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809–1819. PMID: 31697873. PMCID: PMC7282384. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908639>
29. Misgault B, Chatron E, Reynaud Q, et al. Effect of one-year lumacaftor-ivacaftor treatment on glucose tolerance abnormalities

in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2020;19(5):712–716. PMID: 32201160. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.03.002>

30. Bailey J, Rozga M, McDonald CM, et al. Effect of CFTR modulators on anthropometric parameters in individuals with cystic fibrosis: an evidence analysis center systematic review. *J Acad Nutr Diet*. 2021;121(7):1364–1378.e2. PMID: 32532673. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.03.014>

31. Giuliano KA, Wachi S, Drew L, et al. Use of a high-throughput phenotypic screening strategy to identify amplifiers, a novel pharmacological class of small molecules that exhibit functional synergy with potentiators and correctors. *SLAS Discov*. 2018;23(2):111–121. PMID: 28898585. PMCID: PMC5784457. <https://doi.org/10.1177/2472555217729790>

32. Li H, Valkenier H, Thorne AG, et al. Anion carriers as potential treatments for cystic fibrosis: transport in cystic fibrosis cells, and additivity to channel-targeting drugs. *Chem Sci*. 2019;10(42):9663–9672. PMID: 32055336. PMCID: PMC6984391. <https://doi.org/10.1039/c9sc04242c>

33. Ridley K, Condren M. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: the first triple-combination cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulating therapy. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(3):192–197. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.3.192>

34. Захезина АО. Оценка показателей внешнего дыхания у подростков. *Forcipe*. 2021;4(S1):132–133.

Zakhezina AO. Assessment of external respiration in adolescents. *Forcipe*. 2021;4(S1):132–133. (In Russ.).

35. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med*. 2017;15(1):84. PMID: 28449677. PMCID: PMC5408469. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1193-9>

36. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Шерман В.Д. и др. Первые результаты терапии двумя CFTR-модуляторами при муковисцидозе в детском возрасте. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2022;101(3):98–105. <https://doi.org/10.24110/0031-403x-2022-101-3-98-105>

Kondratyeva EI, Odinaeva ND, Sherman VD, et al. First results of treatment with two CFTR-modulators for cystic fibrosis in childhood. *Pediatrics Journal named after GN Speransky*. 2022;101(3):98–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403x-2022-101-3-98-105>

37. Elborn JS, Ahuja S, Springman E, Mershon J, Grosswald R, Rowe SM. EMPIRE-CF: a phase II randomized placebo-controlled trial of once-daily, oral acebilustat in adult patients with cystic fibrosis – study design and patient demographics. *Contemp Clin Trials*. 2018;72:86–94. PMID: 30056216. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2018.07.014>

38. Aalbers BL, de Winter-de Groot KM, Arets HGM, et al. Clinical effect of lumacaftor/ivacaftor in F508del homozygous CF patients with FEV₁ ≥ 90% predicted at baseline. *J Cyst Fibros*. 2020;19(4):654–658. PMID: 31924546. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.12.015>

Сведения об авторах

Бурлуцкая Алла Владимировна, д. м. н., заведующая кафедрой педиатрии № 2, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Брисин Виктор Юрьевич, врач-педиатр, пульмонолог, заведующий пульмонологическим отделением, Детская краевая клиническая больница (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0008-4947-5660>

Статова Анастасия Васильевна, к. м. н., доцент кафедры педиатрии № 2, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3632-1386>

Зенкина Оксана Юрьевна, ассистент кафедры педиатрии № 2, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0001-4834-6655>

Писоцкая Юлия Васильевна, ординатор кафедры педиатрии № 2, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0674-7194>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Alla V. Burlutskaia, Dr. Sci. (Med.), Head of Pediatrics Department No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Viktor Yu. Brisin, Pediatrician, Pulmonologist, Head of the Pulmonology Division, Children's Regional Clinical Hospital (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0008-4947-5660>

Anastasia V. Statova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at Pediatrics Department No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3632-1386>

Oksana Yu. Zenkina, Assistant Professor at Pediatrics Department No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0001-4834-6655>

Julia V. Pisotskaya, Resident, Pediatrics Department No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0674-7194>

Conflict of interest: none declared.