

УДК 616.211-002.2-053-036.1+616.24:615.357
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-3-86-92>

Влияние таргетной терапии муковисцидоза на течение хронического риносинусита у ребенка: первый российский опыт

Д. П. Поляков^{1,2}, А. А. Погодина³, Е. И. Кондратьева^{4,5}, А. Ю. Воронкова^{4,5}, А. С. Петров⁵

¹ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии
Федерального медико-биологического агентства, Москва, 123182, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова,
Москва, 117997, Россия

³ Клинико-диагностический центр МЕДСИ, Москва, 123242, Россия

⁴ Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова, Москва, 115522, Россия

⁵ Научно-исследовательский клинический институт детства
Министерства здравоохранения Московской области, Центр муковисцидоза, Москва, 141009, Россия

Муковисцидоз – самое частое наследственное заболевание, характеризующееся полиорганным поражением экзокринных желез, одним из проявлений которого является хронический риносинусит (ХРС), зачастую полипозно-гнойный. Часть пациентов с данным заболеванием требуют многократных хирургических вмешательств на околоносовых пазухах. С появлением таргетной терапии, внутриклеточно корректирующей структуру и функцию мутантного белка и направленной, прежде всего, на лечение проявлений со стороны легких и поджелудочной железы, было отмечено и положительное влияние на течение ХРС. В статье приводится обзор этапов развития данного направления лечения муковисцидоза, а также приводится одно из первых в России подобных клинических наблюдений.

Ключевые слова: муковисцидоз, кистозный фиброз, хронический риносинусит, назальный полипоз, таргетная терапия, элексакафтор.

Для цитирования: Поляков Д. П., Погодина А. А., Кондратьева Е. И., Воронкова А. Ю., Петров А. С. Влияние таргетной терапии муковисцидоза на течение хронического риносинусита у ребенка: первый российский опыт. *Российская оториноларингология*. 2023;22(3):86–92. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-3-86-92>

Effect of targeted therapy for cystic fibrosis on course of pediatric chronic rhinosinusitis: first russian experience

D. P. Polyakov^{1,2}, A. A. Pogodina³, E. I. Kondrat'eva^{4,5}, A. Yu. Voronkova^{4,5}, A. S. Petrov⁵

¹ National Medical Research Center for Otorhinolaryngology,
Federal Medical and Biological Agency, Moscow, 123182, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russia

³ Clinical Diagnostic Center MEDSI, Moscow, 123242, Russia

⁴ Academician Bochkov Medical Genetic Research Center, Moscow, 115522, Russia

⁵ Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region,
Center for Cystic Fibrosis, Moscow, 141009, Russia

Cystic fibrosis is the most common hereditary disease characterized by multiple organ damage to the exocrine glands, one of the manifestations of which is chronic rhinosinusitis (CRS), often polyposis-purulent. A part of patients with this disease require multiple surgical interventions on the paranasal sinuses. With the arrival of targeted therapy, which intracellularly corrects the structure and function of the mutant protein and is directed primarily at treating manifestations of the lungs and pancreas, a positive effect on the course of CRS was also noted. The review of stages of development of this direction of treatment of cystic fibrosis is provided in the article, and also one of the Russia's first similar clinical observations is given.

Keywords: cystic fibrosis, chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, targeted therapy, elexacaftor.

Ключевые слова: муковисцидоз, кистозный фиброз, хронический риносинусит, назальный полипоз, таргетная терапия, элексакафтор.

For citation: Polyakov D. P., Pogodina A. A., Kondrat'eva E. I., Voronkova A. Yu., Petrov A. S. Effect of targeted therapy for cystic fibrosis on course of pediatric chronic rhinosinusitis: first russian experience. *Russian Otorhinolaryngology*. 2023;22(3):86-92. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-3-86-92>

Муковисцидоз (МВ, кистозный фиброз) – ауто-сомно-рецессивное заболевание, связанное с мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) и характеризующееся нарушением работы желез внешней секреции, вследствие чего происходят образование густой слизи и нарушение нормальной работы мукоцилиарного клиренса во внутренних органах и системах, в том числе в полости носа и околоносовых пазухах (ОНП).

Мутации гена CFTR в гомозиготном состоянии приводят к нарушению синтеза белка, формирующего хлорный канал в мембранах эпителиальных клеток, через который происходит пассивный транспорт ионов хлора. Этот белок называют «муковисцидозным» трансмембранным белком-переносчиком, в англоязычной литературе – белок CFTR. Мутации в гене препятствуют нормальному синтезу белка CFTR, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала для анионов хлора [1] и, как следствие приводят к нарушению транспорта хлоридов и бикарбонатов через поверхности эпителиальных клеток, что является основным патогенетическим механизмом развития МВ. Неправильный перенос ионов приводит к уменьшению объема жидкости на поверхности слизистой оболочки (в том числе дыхательных путей), что впоследствии нарушает нормальную работу мукоцилиарного клиренса и полиорганной дисфункции, включая прогрессирующее поражение легких, внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы, нарушение нормального функционирования верхних дыхательных путей (развитие хронического риносинусита с полипозом и без), нарушения пищеварения и работы половой системы [2].

В связи с клиническими проявлениями хронического риносинусита (ХРС) снижается качество жизни пациентов, но самое главное – ОНП становятся резервуаром для патогенных микроорганизмов, откуда происходит нисходящее инфицирование бронхов и легких, что приводит к увеличению количества госпитализаций в связи с обострениями и в конечном итоге к сокращению продолжительности жизни пациентов. Агрессивное течение ХРС с выраженным гнойно-полипозным воспалением, ремоделированием костных структур зачастую требуют хирургического лечения в объеме расширенных вариантов

эндоскопической полисинусотомии, у многих пациентов – повторного в связи с частым и быстрым рецидивированием.

Достижения в создании новых технологий терапии проявлений и осложнений МВ позволили значительно увеличить продолжительность жизни пациентов. Исследования гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), самого белка CFTR и его функции раскрыли новые возможности персонализированного подхода в терапии больных МВ.

Наиболее значимым результатом развития фармакотерапии МВ является современная стратегия, направленная на восстановление структуры и нормальной функции CFTR. В настоящее время различают генную терапию и терапию, направленную на коррекцию последствий конкретных мутаций гена CFTR [3].

Генная терапия

После идентификации гена CFTR появилась надежда, что инсерция нормальной копии гена восстановит функцию CFTR у больных МВ. Нормализация активности CFTR должна быть осуществлена до развития необратимых функциональных и структурных изменений, однако на пути реализации этой задачи есть ряд серьезных ограничений.

Разрабатывалось несколько систем переноса генов – эффективных векторов, однако оказалось, что в дыхательном тракте существует значительно больше препятствий для успешной генной терапии, чем в большинстве других органов. Надежды, связанные с этим направлением лечения, не оправдались в связи с низким уровнем переноса генной конструкции в эпителиальные клетки, невысоким уровнем и преходящим характером экспрессии гена, развитием иммунного ответа на белок вектора, а также развитием местных и системных воспалительных реакций [4]. В то же время на сегодняшний день ясно, что транспорт гена CFTR возможен и частичная коррекция его дефекта в респираторном тракте также может быть осуществлена без серьезных нежелательных явлений. В настоящее время требуются доказательства, что транспорт гена CFTR в верхние и нижние дыхательные пути приведет к клиническому улучшению. Поиск решений существующих проблем на этот счет активно ведется Фондом кистозного фиброза [5].

Терапия с помощью РНК-технологий

В настоящее время разрабатывается ингаляционная терапия для доставки нормальной мРНК CFTR в легкие. Это позволило бы клеткам дыхательных путей экспрессировать нормально функционирующий белок CFTR, независимо от конкретной мутации гена CFTR индивидуума. Особый интерес представляет новый препарат MRT5005, который позволяет восстановить функцию CFTR путем доставки правильных копий матричной РНК (содержит в себе генетические инструкции для производства белков), кодирующей образование CFTR в дыхательном тракте. Оценка безопасности и переносимости однократных и многократно возрастающих доз препарата MRT5005 является предметом исследований в настоящее время [6].

Коррекция генетического варианта F508del с помощью метода CRISP/Cas9

В настоящее время появились методы редактирования генома, которые позволяют перманентно исправить мутации в генах. Использование CRISP/Cas9 для направленного редактирования геномов является перспективным направлением в современной генной инженерии. В основе наиболее часто используемого метода геномного редактирования лежит создание двуцепочечного разрыва ДНК с помощью «программируемой» нуклеазы (Cas9), специфичность действия которой достигается использованием направляющей РНК – короткой молекулы, комплементарной таргетной последовательности ДНК. Терапия представляет собой новый белково-РНК-комплекс, который предназначен для изменения генетических мутаций, вызывающих заболевания, путем исправления самих мутаций [7]. Однако на данный момент доля успешно скорректированных мутаций в различных клеточных культурах слишком мала, поэтому данное направление является лишь перспективой для дальнейших исследований в генной инженерии [8–13].

CFTR-модуляторы

На сегодняшний день полная замена мутантного гена нормальной копией невозможна, но учеными идентифицированы малые молекулы, способные модифицировать мутантный CFTR таким образом, что его функция становится близка к нормальной. Возможность лекарственной коррекции определяется классом мутации и в настоящее время является наиболее горячей темой для обсуждений среди ученых по всему миру.

Эффективность CFTR-модуляторов определяется способностью молекул увеличивать количество белка CFTR на поверхности эпителиальной клетки и/или усиливать его функцию.

CFTR-модуляторы подразделяются на несколько видов, каждый из которых активен в отношении определенных классов мутаций. Различают

потенциаторы, корректоры, амплификаторы (усилители), стабилизаторы. В клинической практике в настоящее время возможно использование только корректоров и потенциаторов, другие виды CFTR-модуляторов в настоящее время находятся на разных стадиях разработки.

Корректоры позволяют мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране.

Потенциаторы позволяют восстановить (активировать) функции ионного канала, образованного мутантным белком CFTR (мутации III–IV классов). Мишенью данных препаратов являются молекулы мутантного белка CFTR, расположенные в апикальной мембране [3].

CFTR-модуляторы первого поколения

Первым одобренным к применению в 2012 году препаратом является потенциатор ивакафтор – Калидеко®. Применяется у пациентов со специфической мутацией G551D, которая приводит к ограничению способности открытия CFTR-канала. Ивакафтор соответственно потенцирует работу канала, приводя к увеличению способности его к открытию [14]. В настоящее время список мутаций в гене CFTR, отвечающих на введение препарата ивакафтор, расширен до 97, но тем не менее ивакафтор является неэффективным у больных, гомозиготных по самой частой мутации гена – F508del, так как данная мутация нарушает процессинг белка, снижая его суммарное количество на поверхности эпителиальных клеток, а ивакафтор, в свою очередь, является лишь потенциатором действия [15].

Вторым CFTR-модулятором и первым препаратом для пациентов, гомозиготных по мутации гена F508del, стал препарат Оркамби®, представляющий собой комбинацию ивакафтора и лумакафтора, который, в свою очередь, позволяет корректировать дефект процессинга, вызванный мутацией F508del, и положительно влияет на миграцию зрелого белка к поверхности клеток [16]. Однако, несмотря на то что комбинация препаратов ивакафтор/лумакафтор в 2015 году была одобрена FDA США для клинического использования, реальная клиническая эффективность находится на стадии изучения.

Третьим CFTR-модулятором является препарат Симдеко® – комбинация ивакафтора и тезакафтора, которая показала большую эффективность в клинической практике, чем описанный выше препарат Оркамби® [17].

После проведения многочисленных исследований были сделаны выводы о том, что комбинированная терапия (лумакафтор/ивакафтор и тезакафтор/ивакафтор) приводит к одинаковым небольшим улучшениям клинических результатов у людей с МВ, влияющих на качество жизни,

повышение дыхательной функции и снижение частоты обострений со стороны дыхательной системы [18].

CFTR-модуляторы второго поколения

Первым одобренным в ряде стран в 2019 году препаратом является Трикафта[®], который представляет собой тройную комбинацию модуляторов – элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор. Появление нового корректора элексакафтора значительно повысило эффективность терапии и позволило улучшить профиль безопасности [19]. Клинические исследования продемонстрировали значительное улучшение функции легких и снижение частоты обострений со стороны органов дыхательной системы [20].

В работах зарубежных авторов было показано, что тройная комбинация модуляторов улучшает симптомы хронического риносинусита у пациентов с муковисцидозом, а именно ведет к значительной редукции размеров полипов. Поскольку CFTR обильно экспрессируется в слизистой оболочке ОНП, предполагается, что эффекты улучшения функции хлорных каналов распространяются на синоназальную область [22].

Так как основное внимание исследователей приковано к эффектам таргетной терапии в отношении состояния легких и поджелудочной железы, к настоящему времени имеется относительно небольшое число работ, посвященных влиянию подобного лечения на течение ХРС [22–24].

В РФ препарат Трикафта[®] (элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор) был одобрен в январе 2021 года и с 2021 года более 700 детей с муковисцидозом обеспечены им за счет благотворительного фонда «Круг Добра» (председатель попечительского совета – главный внештатный оториноларинголог МЗ РФ и ФМБА РФ, директор ФГБУ НМИЦО ФМБА России, член-корр. РАН Н. А. Дайхес).

Приведенное ниже клиническое наблюдение является одним из первых в России и демонстрирует эффективность тройной таргетной терапии в отношении ХРС на фоне муковисцидоза у ребенка.

Пациентка 2007 г. р. с диагнозом: муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение. Хронический обструктивный гнойный бронхит. ДН 0–1 ст. Хронический полипозный пансинусит, назальный полипоз III степени по Johanson. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени тяжести. Синдром холестаза. Нарушение толерантности к глюкозе. Микробиологический диагноз: хроническая стафилококковая инфекция; хронический высев *P. aeruginosa*. Генетический диагноз: компаунд-гетерозигота по delF508/3667insTCAA. Диагноз был установлен в возрасте 1 года 4 месяцев.

С момента верификации диагноза получала полный объем терапии в соответствии с консенсусными документами. Терапия полипозно-гной-

ного риносинусита включала ирригационные процедуры, интраназальные глюкокортикостероиды, ингаляционную муколитическую (постоянно) и антибактериальную (курсовую) терапию. Несмотря на проводимую терапию, отмечалась неуклонная прогрессия всех проявлений заболевания, в том числе нарастание назальной обструкции, объема гнойного отделяемого из носа, степени назального полипоза.

В возрасте 14 лет (10.11.2021) начата таргетная терапия препаратом Трикафта[®] (тезакафтор/ивакафтор 100/50/75 мг по 2 таблетки внутрь утром) и ивакафтором по 150 мг вечером. В первые сутки приема препарата отмечено увеличение количества отделяемой мокроты, далее кашель и отхождение мокроты не отмечали.

В короткие сроки после начала лечения повысилась толерантность к физической нагрузке, улучшились показатели ФВД. При осмотре выявлен регресс симптомов дыхательной недостаточности – «часовых стекол» и «барабанных палочек» на дистальных фалангах рук и ног.

В посевах мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам от декабря 2021 и мая 2022 роста синегнойной палочки не выявлено (до старта терапии – хронический высев при каждом исследовании).

Динамика проявлений ХРС представлена следующим образом.

При осмотре оториноларинголога от 28.10.2020 (до начала терапии) отмечается затруднение носового дыхания с двух сторон, справа сужение общего носового хода за счет медиализации стенки ВЧП, слева общий носовой ход obturated полипами, исходящим из остиомеатального комплекса, обильное гнойное отделяемое. По данным КТ ОНП от 06.10.2020 отмечаются тотальное снижение пневматизации за счет мягкотканного субстрата с содержанием неоднородных участков повышенной плотности верхнечелюстных, левой лобной, обеих клиновидных пазух, частичное затемнение клеток решетчатого лабиринта с обеих сторон, определяется полная обструкция общего носового хода слева (оценка по Lund-Mackay – 17 баллов). Подобная клиническая и рентгенологическая картина у пациентов с МВ обычно служит показанием к ринохирургическому лечению, однако в связи с перспективой начала таргетной терапии совместно с пациенткой и ее родителями было принято решение занять выжидательную позицию и оценить эффект предстоящего консервативного лечения.

Спустя 6 месяцев после старта таргетной терапии «ринологические» жалобы отсутствовали, при риноскопии и эндоскопическом осмотре полости носа общие и средние носовые ходы практически свободны (со скудным слизистым отделяемым), структуры остиомеатального комплекса

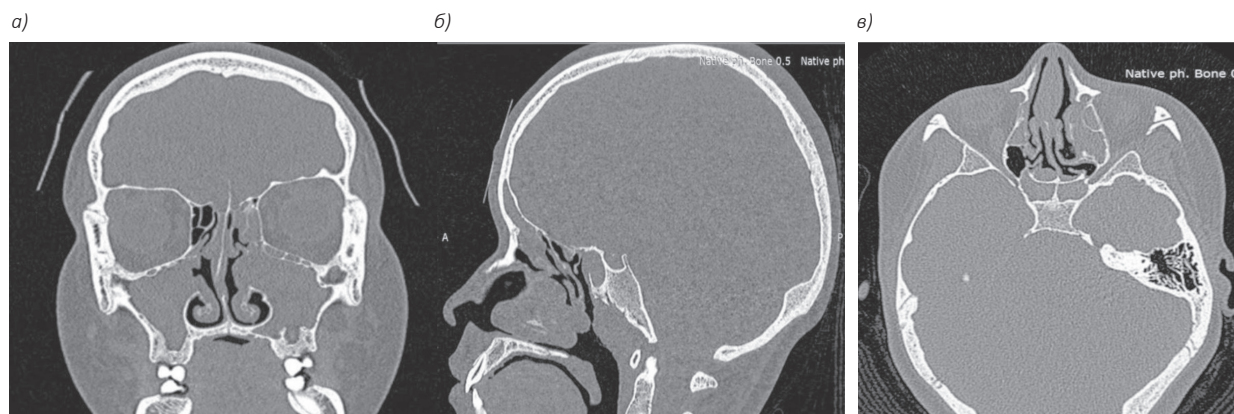


Рис. 1. КТ-картина околоносовых пазух до старта таргетной терапии: а – коронарная проекция; б – сагиттальная проекция; в – аксиальная проекция

Fig. 1. CT-scans of paranasal sinuses before starting of target therapy: а – coronal view; б – sagittal view; в – axial view



Рис. 2. КТ-картина околоносовых пазух через 6 месяцев после старта таргетной терапии: а – коронарная проекция; б – сагиттальная проекция; в – аксиальная проекция; приведены срезы, аналогичные рис. 1

Fig. 2. CT-scans of paranasal sinuses 6 months after starting of target therapy: а – coronal view; б – sagittal view; в – axial view; cuts similar to fig. 1

визуализируются, обращают на себя внимание расширенные соустья верхнечелюстных пазух, полное отсутствие назального полипоза.

На КТ ОНП от 13.05.2022 констатируется полное восстановление пневматизации всех групп околоносовых пазух, за исключением левой клиновидной, и сохранение пристеночного субстрата в верхнечелюстных пазухах толщиной менее 6 мм (4 балла по шкале Lund-Mackay). Также отчетливо прослеживаются широкие (более 10 мм) соустья верхнечелюстных пазух.

Формирование столь расширенных соустьев верхнечелюстных пазух (наподобие хирургической мегаантросомии) у пациентки, не подвергавшейся хирургическому лечению, по видимому, связано с истончением и некрозом их медиальных стенок в результате воспаления и механического сдавления.

Таким образом, данное клиническое наблюдение продемонстрировало высокую эффектив-

ность «тройной» таргетной терапии муковисцидоза, в отношении не только ее первостепенных целей – функции легких и поджелудочной железы, но и течения ХРС с полным регрессом назального полипоза и восстановлением или значительным улучшением пневматизации всех групп ОНП. Эти клинические эффекты можно гипотетически связывать с восстановлением функций слизистой оболочки, включая купирование вторичной цилиарной дискинезии, что требует дальнейшего пристального изучения. Внедрение в России таргетных препаратов для лечения муковисцидоза открывает новую страницу истории лечения этого тяжелого генетического заболевания и требует пересмотра показаний к хирургии ХРС и объема базисной интраназальной терапии у этой группы пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации в РФ: от 2021 года (KP372). https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/372_2
Clinical guidelines in the Russian Federation: Cystic fibrosis 2021 (In Russ.) https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/372_2 Clinical guidelines in the Russian Federation: Cystic fibrosis 2021 (In Russ.) https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/372_2
2. Van Devanter D. R., Kahle J. S., O'Sullivan A. K., Sikirica S., Hodgkins P. S. Cystic fibrosis in young children: a review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros.* 2016;15(2):147-157. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.09.008>
3. Кунцев С. И., Кондратьева Е. И., Гольдштейн Д. В. Перспективные направления в терапии болезни легких при муковисцидозе // Муковисцидоз. Под ред. Н. Ю. Каширской, Н. И. Капранова и Е. И. Кондратьевой. М.: Медпрактика-М, 2021. 680 с.
Kuntsev S. I., Kondrat'eva E. I., Gol'dshtein D. V. Perspektivnye napravleniya v terapii bolezni legkikh pri mukovistsidoze. *Mukovistsidoz.* Ed. N. Yu. Kashirskaya, N. I. Kapranov, E. I. Kondrat'eva. Moscow: Medpraktika-M, 2021. 680 p. (In Russ.)
4. Griesenbach U., Alton E. W. Progress in gene and cell therapy for cystic fibrosis lung disease. *Curr Pharm Des.* 2012;18(5):642-62. <https://doi.org/10.2174/138161212799315993>. PMID: 22229571
5. <https://www.cff.org/About-Us/>
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct03375047>
7. Lee C. M., Flynn R., Hollywood J. A., Scallan M. F., Harrison P. T. Correction of the $\Delta F508$ Mutation in the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene by Zinc-Finger Nuclease Homology-Directed Repair. *Biores Open Access.* 2012 Jun;1(3):99-108. <https://doi.org/10.1089/biores.2012.0218>. PMID: 23514673
8. Schwank G., Koo B. K., Sasselli V., Dekkers J. F., Heo I., Demircan T., Sasaki N., Boymans S., Cuppen E., van der Ent C. K., Nieuwenhuis E. E., Beekman J. M., Clevers H. Functional repair of CFTR by CRISPR/Cas9 in intestinal stem cell organoids of cystic fibrosis patients. *Cell Stem Cell.* 2013. Dec 5;13(6):653-658. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.11.002>. PMID: 24315439.
9. Firth A. L., Menon T., Parker G. S., Qualls S. J., Lewis B. M., Ke E., Dargitz C. T., Wright R., Khanna A., Gage F. H., Verma I. M. Functional Gene Correction for Cystic Fibrosis in Lung Epithelial Cells Generated from Patient iPSCs. *Cell Rep.* 2015 Sep 1;12(9):1385-1390. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.07.062>. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26299960; PMCID: PMC4559351.
10. Bednarski C., Tomczak K., Vom Hövel B., Weber W. M., Cathomen T. Targeted Integration of a Super-Exon into the CFTR Locus Leads to Functional Correction of a Cystic Fibrosis Cell Line Model. *PLoS One.* 2016 Aug 15;11(8):e0161072. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161072>. PMID: 27526025; PMCID: PMC4985144.
11. Pires C., Schmid B., Petrus C., Poon A., Nimsanor N., Nielsen T. T., Waldemar G., Hjerminde L. E., Nielsen J. E., Hyttel P., Freude K. K. Generation of a gene-corrected isogenic control cell line from an Alzheimer's disease patient iPSC line carrying a A79V mutation in PSEN1. *Stem Cell Res.* 2016 Sep;17(2):285-288. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2016.08.002>. Epub 2016 Aug 7. PMID: 27879212.
12. Ruan J., Hirai H., Yang D., Ma L., Hou X., Jiang H., Wei H., Rajagopalan C., Mou H., Wang G., Zhang J., Li K., Chen Y. E., Sun F., Xu J. Efficient Gene Editing at Major CFTR Mutation Loci. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2019 Jun 7;16:73-81. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.02.006>. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30852378; PMCID: PMC6409404.
13. Смирнихина С. А., Кондратьева Е. В., Анучина А. А. Моделирование муковисцидоза в клеточной культуре HEK293T и разработка способа коррекции мутации F508del. *Медицинские новости Северного Кавказа.* 2020; 15(2):158–162. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15038>
Smirnikhina S. A., Kondratieva E. V., Anuchina A. A. Simulation of cystic fibrosis in HEK293T cell culture and development of a method for correcting the F508del mutation. *Medical News of North Caucasus.* July 2020;15(2):158-162. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15038>
14. Ramsey B. W., Davies J., McElvaney N. G., Tullis E., Bell S. C., Dřevínek P., Griesse M., McKone E. F., Wainwright C. E., Konstan M. W., Moss R., Ratjen F., Sermet-Gaudelus I., Rowe S. M., Dong Q., Rodriguez S., Yen K., Ordoñez C., Elborn J. S.; VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011 Nov 3;365(18):1663-1672. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105185>. PMID: 22047557; PMCID: PMC3230303.
15. Van Goor F., Hadida S., Grootenhuis P. D., Burton B., Stack J. H., Straley K. S., Decker C. J., Miller M., McCartney J., Olson E. R., Wine J. J., Frizzell R. A., Ashlock M., Negulescu P. A. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Nov 15;108(46):18843-18848. <https://doi.org/10.1073/pnas.1105787108>. Epub 2011 Oct 5. PMID: 21976485; PMCID: PMC3219147.
16. Cain C. Cystic fibrosis two-step. *Science-Business eXchange* 5, 192 (2012). <https://doi.org/10.1038/scibx.2012.192>
17. Clancy J. P., Cotton C. U., Donaldson S. H., Solomon G. M., VanDevanter D. R., Boyle M. P., Gentzsch M., Nick J. A., Illek B., Wallenburg J. C., Sorscher E. J., Amaral M. D., Beekman J. M., Naren A. P., Bridges R. J., Thomas P. J., Cutting G., Rowe S., Durmowicz A. G., Mense M., Boeck K. D., Skach W., Penland C., Joseloff E., Bihler H., Mahoney J., Borowitz D., Tugle K. L. CFTR modulator therotyping: Current status, gaps and future directions. *J Cyst Fibros.* 2019 Jan;18(1):22-34. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.05.004>. Epub 2018 Jun 20. PMID: 29934203; PMCID: PMC6301143.
18. Southern K. W., Patel S., Sinha I. P., Nevitt S. J. A systematic Cochrane Review of correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2019 Apr;30:25-26. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2019.01.003>. Epub 2019 Feb 7. PMID: 31128877.

19. Mainz J. G., 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 Apr;54(4):232-234. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2017.09.012. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29103672.
20. Uluer A., Ramsey B. W., Taylor-Cousar J. L., Prais D., Horsley A., Robertson S. et al. VX445–Tezacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med*. 2018. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807120>
21. Stapleton A. L., Kimple A. J., Goralski J. L., Nouraei S. M., Branstetter B. F., Shaffer A. D., Pilewski J. M., Senior B. A., Lee S. E., Zemke A. C. Elexacaftor–Tezacaftor– Ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022 Sep;21(5):792-799. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.03.002>. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35300931; PMCID: PMC9470769.
22. Wucherpennig L., Triphan S. M. F., Wege S., Kauczor H. U., Heussel C. P., Schmitt N., Wuennemann F., Mayer V. L., Sommerburg O., Mall M. A., Eichinger M., Wielpütz M. O. Magnetic resonance imaging detects improvements of pulmonary and paranasal sinus abnormalities in response to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022 Apr 7:S1569-1993(22)00088-1. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.03.011>. Epub ahead of print. PMID: 35400600.
23. Gómez C. M., Palacios A. C. M., Blázquez O. S., Carnero P. V. M., Arenas M. E. P., Ivanova S. M., Maiz M. R. V. Ethmoidal mucocele causing proptosis in a pediatric patient with cystic fibrosis: A case report. *J Cyst Fibros*. 2022 Sep;21(5):878-880. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.02.016>. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35246383.
24. Shakir S., Echevarria C., Doe S., Brodli M., Ward C., Bourke S. J. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor improve Gastro-Oesophageal reflux and Sinonasal symptoms in advanced cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022 Sep;21(5):807-810. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.06.003>. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35718668.

Информация об авторах

Поляков Дмитрий Петрович – кандидат медицинских наук, заведующий детским оториноларингологическим отделением, ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства (123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2); доцент, кафедра оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова; e-mail: polyakovdp@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>

✉ **Погодина Алина Александровна** – врач-оториноларинголог, Клинико-диагностический центр «МЕДСИ» (123242, Москва, ул. Красная Пресня, д. 16); e-mail: pogodinaalina915@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5164-534>

Кондратьева Елена Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова; заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы, Института высшего и дополнительного профессионального образования «МГНЦ»; заместитель директора по науке, Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области (115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1); e-mail: elenafpk@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>

Воронкова Анна Юрьевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова (115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1); e-mail: voronkova111@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8183-7990>

Петров Алексей Сергеевич – врач-оториноларинголог, консультант отделения муковисцидоза, Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области; врач экстренной оториноларингологической помощи, Детская городская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы (141009, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24А, с. 1); e-mail: ENTpetrov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8907-1910>

Information about authors

Dmitrii P. Polyakov – MD Candidate, Head of the Pediatric Otorhinolaryngology Department, Leading Researcher, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency (2, 30, Volokolamsk highway, Moscow, Russia, 123182, 30, 2); Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Continuing Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; e-mail: polyakovdp@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>

✉ **Alina A. Pogodina** – Otorhinolaryngologist, MEDSI Clinical and Diagnostic Center (16, Krasnaya Presnya str., Moscow, Russia, 123242); e-mail: pogodinaalina915@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5164-534>

Elena I. Kondrat'eva – MD, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of respiratory diseases, Academician Bochkov Medical Genetic Research Center (1, Moskvorechye str., Moscow, Russia, 115522); Deputy Director, Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region; e-mail: elenafpk@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>

Anna Yu. Voronkova – MD Candidate, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Academician Bochkov Medical Genetic Research Center (1, Moskvorechye str., Moscow, Russia, 115522); e-mail: voronkova111@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8183-7990>

Aleksei S. Petrov – Otorhinolaryngologist, Consultant of the Cystic Fibrosis Department, Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region; e-mail: ENTpetrov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8907-1910>

Статья поступила 15.11.2022

Принята в печать 15.05.2023