

Беременность и роды у пациентки с муковисцидозом на фоне воспроизведенного CFTR-модулятора: первый клинический случай в Республике Казахстан

Ы.Ж.Кенжебаева¹, И.Ю.Мукатова², Е.Л.Амелина^{2,3} ✉, Г.К.Рапильбекова⁴, Т.В.Иванова-Разумова⁴, Е.Т.Тулетаев⁴

¹ Государственное коммунальное предприятие на праве хозяйственного ведения «Многопрофильная городская больница № 1» акимата города Астаны: 01000, Республика Казахстан, Астана, проспект Рахимжана Кошкарбаева, 66

² Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан: 010000, Республика Казахстан, Астана, ул. Бейбитшилик, 49А

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

⁴ Корпоративный Фонд “University Medical Center”: 010000, Республика Казахстан, Астана, пр. Туран, 32

Резюме

Назначение CFTR-модуляторов пациенткам с муковисцидозом (МВ) во время беременности, влияние этой терапии на здоровье матери и плода активно обсуждаются в международной медицинской литературе, посвященной МВ. Накапливаются клинические данные для выработки консенсусных рекомендаций по этому вопросу. **Целью** статьи явилось представление первого случая вынашивания беременности и родов на фоне лечения МВ CFTR-модулятором в Республике Казахстан. Это также первый опубликованный опыт применения воспроизведенного трехкомпонентного таргетного препарата элексафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор (Трилекс®, *Tuteur S.A.C.I.F.I.A.*, Аргентина) у больной МВ во время беременности. Освещены особенности течения заболевания до и после назначения патогенетической терапии. Продemonстрировано значительное клиническое улучшение: снижение частоты инфекционных обострений, улучшение показателей респираторной функции, прибавка массы тела. На фоне терапии наступила и успешно завершилась беременность. **Заключение.** Представленный случай продемонстрировал высокую клиническую эффективность и безопасность трехкомпонентной таргетной терапии МВ в целом и применяемого воспроизведенного препарата в частности. С учетом полученных данных целесообразно расширение числа пациентов с МВ, получающих таргетную терапию в Казахстане, как среди детей, так и среди взрослых. **Ключевые слова:** муковисцидоз, CFTR-модуляторы, бронхоэктазы, беременность, клинический случай.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при поддержке компании Общество с ограниченной ответственностью Медицинская исследовательская компания «МИК».

Этическая экспертиза. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. От пациентки получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

© Кенжебаева Ы.Ж. и соавт., 2025

Для цитирования: Кенжебаева Ы.Ж., Мукатова И.Ю., Амелина Е.Л., Рапильбекова Г.К., Иванова-Разумова Т.В., Тулетаев Е.Т. Беременность и роды у пациентки с муковисцидозом на фоне воспроизведенного CFTR-модулятора: первый клинический случай в Республике Казахстан. *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 561–567. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-561-567

Pregnancy and childbirth in a cystic fibrosis patient receiving a generic CFTR modulator: the first clinical case in Republic of Kazakhstan

Yrysaldy Zh. Kenzhebayeva¹, Irina Y. Mukatova², Elena L. Amelina^{2,3} ✉, Gulmira K. Rapilbekova⁴, Tatyana V. Ivanova-Razumova⁴, Yernas T. Tuletaev⁴

¹ State-Owned Enterprise on Economic Management “Multidisciplinary City Hospital No.1” Akimat of Astana city: prosp. Rakhimzhana Koshkarbayeva 66, Astana, 01000, Republic of Kazakhstan

² Non-profit Joint Stock Company “Astana Medical University”, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan: ul. Beibitshilik 49a, Astana, 010000, Republic of Kazakhstan

³ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia

⁴ “University Medical Center” Corporate Fund: Turan av. 32, Astana, 010000, Republic of Kazakhstan

Abstract

The use of CFTR modulators in patients with cystic fibrosis (CF) during pregnancy and the impact of this therapy on the health of the mother and fetus are actively discussed in the international CF medical literature. Clinical data are accumulating to build consensus recommendations on this issue. **The aim** of the article is to present the first case of pregnancy and childbirth during CF treatment with a CFTR modulator in the Republic of Kazakhstan. This is also the first published experience of using the generic triple combination targeted medication elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor (Trilexa®, *Tuteur* S.A.C.I.F.I.A., Argentina) in a patient with CF during pregnancy. The clinical course of the disease before and after the initiation of pathogenetic therapy are highlighted. Significant clinical improvement was observed, including a reduction in the frequency of infectious exacerbations, improved lung function, and weight gain. Pregnancy occurred during targeted therapy and was successfully carried to term. **Conclusion.** The presented case illustrates the high clinical efficacy and safety of the three-component targeted CF therapy in general and the used generic medication in particular. Considering the obtained data, it is advisable to expand the number of patients with CF receiving targeted therapy in Kazakhstan, both children and adults.

Key words: cystic fibrosis, CFTR modulators, bronchiectasis, pregnancy, clinical case.

Conflict of interest. The authors did not declare any conflict of interest.

Funding. The article was published with the support of the Medical Research Company MIC LLC.

Ethical review. This study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association. The patient provided written informed consent to participate in the study.

© Kenzhebayeva Y.Zh. et al., 2025

For citation: Kenzhebayeva Y.Zh., Mukatova I.Y., Amelina E.L., Rapiibekova G.K., Ivanova-Razumova T.V., Tuleutaev Y.T. Pregnancy and childbirth in a cystic fibrosis patient receiving a generic CFTR modulator: the first clinical case in Republic of Kazakhstan. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 561–567 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-32-4-561-567

Муковисцидоз (МВ) — это редкое моногенное генетическое заболевание, передаваемое по аутосомно-рецессивному типу, обусловленное мутацией гена *CFTR*. Клинические проявления МВ определяются поражением органов дыхания, системы пищеварения, нарушением функции потовыводящих протоков, а также бесплодием у большинства мужчин и снижением фертильности у женщин.

Благодаря патогенетической терапии с использованием CFTR-модуляторов в последние годы существенно улучшились прогноз и качество жизни пациентов. В связи с этим такие вопросы взрослой жизни, как партнерские отношения, брак и деторождение, стали более актуальными для пациентов с МВ. Теперь врачам, занимающимся МВ, необходимо решать но-

вые проблемы, такие как фертильность, планирование семьи, беременность и послеродовая реабилитация.

Первая беременность у больной МВ описана в 1960 г. Тогда пациентка с МВ умерла вскоре после родов [1]. После этого в литературе стало регистрироваться все большее число случаев благополучно завершившихся беременностей и родов у женщин с МВ. Согласно регистру пациентов с МВ (США), годовое число беременностей увеличилось с 230 в 2009 г. до 310 в 2019 г. В 2020 г. это число почти удвоилось, было зарегистрировано в общей сложности 619 беременностей, что, несомненно, связано с первым годом применения в США трехкомпонентной таргетной терапии CFTR-модулятором элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор (рис. 1) [2–4].

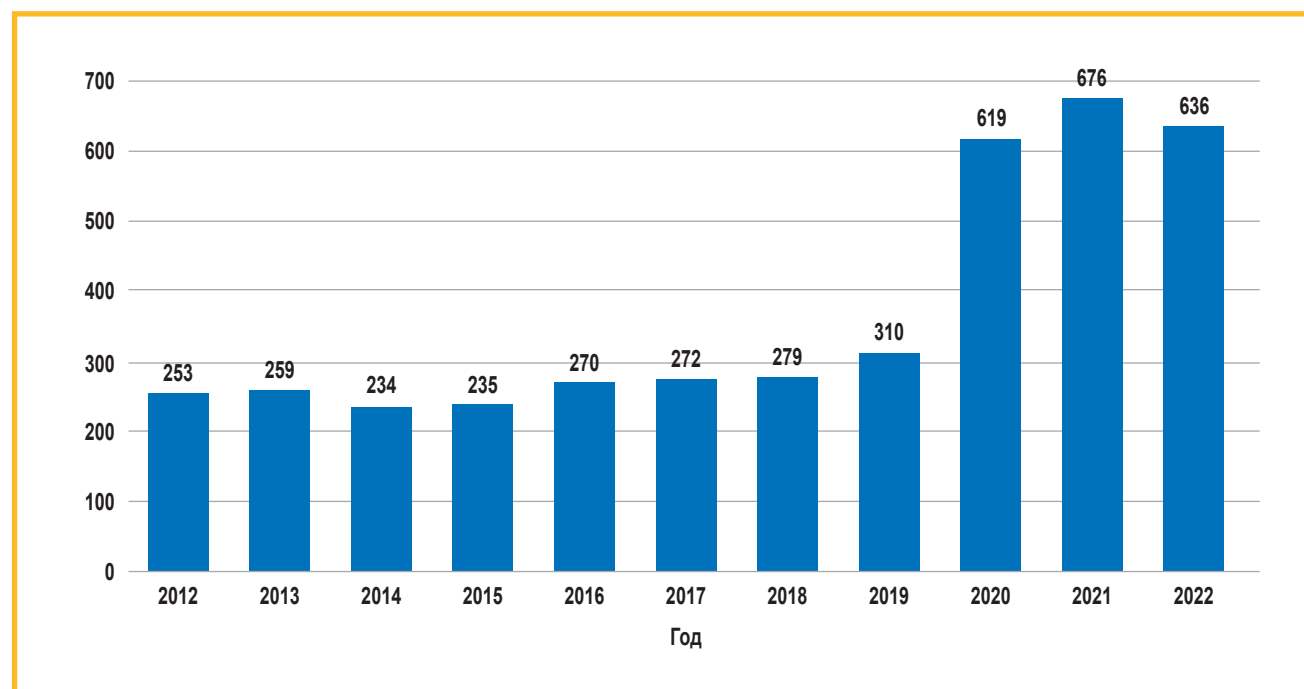


Рис. 1. Число беременностей у женщин с муковисцидозом (2012–2022) [3]

Figure 1. Number of pregnancies in women with cystic fibrosis (2012 – 2022) [3]

С 2023 г. в Республике Казахстан первые больные МВ ($n = 40$) начали получать патогенетическую терапию МВ, направленную на устранение первопричины заболевания на уровне хлорного канала — белка CFTR. Первым примененным трехкомпонентным CFTR-модулятором стал воспроизведенный таргетный препарат элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор (Трилекса®, *Tuteur S.A.C.I.F.I.A.*, Аргентина). Продemonстрирована безопасность и эффективность этого препарата как среди взрослых пациентов [5, 6], так и среди детей [7].

Целью настоящей работы явилась демонстрация первого случая вынашивания беременности и родов на фоне лечения МВ CFTR-модулятором в Республике Казахстан, который является также первым опубликованным опытом применения воспроизведенного трехкомпонентного таргетного препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у больной МВ во время беременности.

Клиническое наблюдение

Пациентка Р. 2003 года рождения, место жительства — Астана (Казахстан).

С ноября 2023 г. — с момента установки диагноза МВ — наблюдается у пульмонолога (Государственное коммунальное предприятие на праве хозяйственного ведения «Многопрофильная городская больница № 1» акимата города Астаны, Казахстан).

Пациентка поступила под наблюдение с жалобами на ежедневный продуктивный кашель, эпизоды одышки при физической нагрузке, частые обострения хронического бронхита (до 8 раз в год), при которых требовалось назначение антибактериальной терапии. Симптоматика прогрессировала в течение последних лет, при этом сни-

жались толерантность к физической нагрузке и качество жизни в целом.

Согласно анамнезу, с раннего детства пациентка страдала от частых респираторных инфекций, которые разрешались на фоне курсов антибактериальной терапии. В возрасте 16 лет (2019) в связи с хроническим кашлем и рентгенографическими изменениями было заподозрено туберкулезное поражение легких, однако при диагностическом обследовании (в т. ч. при бактериоскопии и посеве мокроты на микобактерии) этот диагноз не подтвердился.

В феврале 2022 г. выполнена верхняя лобэктомия справа по поводу бронхоэктазов, что привело к кратковременной стабилизации состояния пациентки. Однако в дальнейшем частота инфекционных эпизодов возросла, респираторные симптомы сохранялись и прогрессировали. В 2023 г. установлен диагноз бронхиальная астма средней степени тяжести, проводилась терапия ингаляционными бронходилататорами. Частые обострения бронхолегочного процесса продолжались, сопровождалась кашлем с гнойной мокротой и симптомами интоксикации.

Семейный анамнез отягощен: двое sibсов умерли в первый год жизни: один от бронхолегочной, второй — от почечной патологии. У младшей сестры 13 лет отмечаются схожие респираторные симптомы, однако обследование на МВ у нее не проводилось в связи с несогласием родителей.

При осмотре обращали на себя внимание низкие показатели массы тела (49 кг) при росте 167 см, что соответствует индексу массы тела $16,7 \text{ кг} / \text{м}^2$; при аускультации грудной клетки выявлены множественные разнотональные хрипы в легких; частота дыхательных движений — 22 в минуту, сатурация гемоглобина кислородом — 92–93 % в покое, частота сердечных сокращений — 96 в минуту, артериальное давление — 115 / 75 мм рт. ст. Показатели спирометрии: нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному типу (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) — $1,64 \text{ л}$ ($50 \%_{\text{долж.}}$); форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — $2,5 \text{ л}$ ($68 \%_{\text{долж.}}$); $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$ — 0,6) (рис. 2).

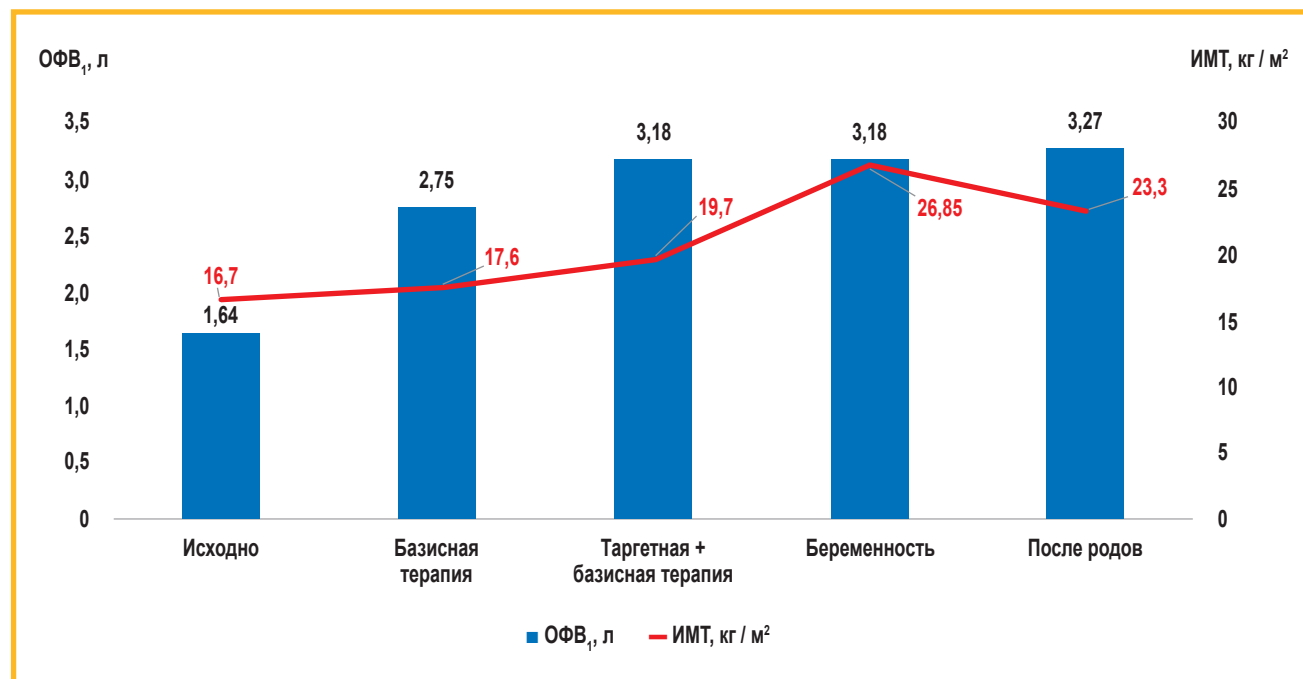


Рис. 2. Динамика объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и индекса массы тела пациентки за весь период наблюдения
Примечание: ОФВ_1 — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИМТ — индекс массы тела.

Figure 2. Forced expiratory volume in 1 second and body mass index of the patient over the entire observation period

Пациентке выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и средостения. **Заключение:** по данным КТ от 03.05.24 — картина расширения бронхов III–IV порядков с формированием множественных цилиндрических и варикозных бронхоэктазов, многие из которых имеют содержимое и перифокальную инфильтрацию, а так-

же множественные участки инфильтрации легочной ткани, преимущественно в нижней доле правого легкого, состояние после правосторонней верхней лобэктомии (рис. 3).

Выявлена внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы — уровень эндогенной эластазы-1 в стуле снижен до 16,28 мкг / г (норма > 200 мкг / г).

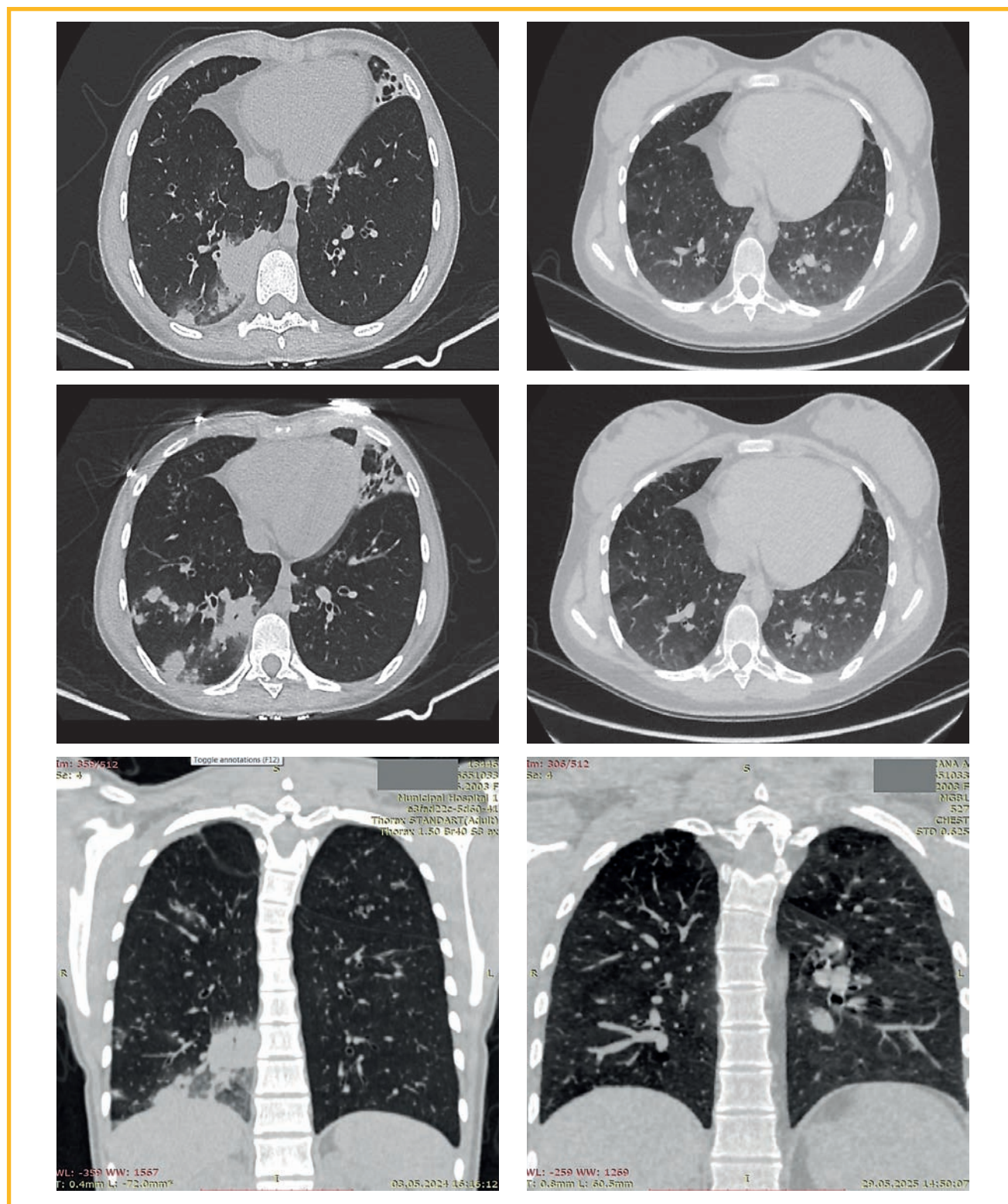


Рис. 3. Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки в динамике: слева — до начала таргетной терапии в мае 2024 г., справа — после родоразрешения, на фоне таргетной терапии в мае 2025 г.

Figure 3. Fragment of a computed tomography scan of the chest organs in dynamics: on the left — before the start of targeted therapy (May 2024); on the right — after pregnancy, against the background of targeted therapy (May 2025)

Проведено комплексное обследование пациентки.

При микробиологическом исследовании мокроты выявлен рост *Pseudomonas aeruginosa*. Проведен потовый тест на аппарате «Нанодакт»: проводимость пота эквивалентна 110–111,0 ммоль / л NaCl (пограничные значения – 60–80 ммоль / л, более 80 ммоль / л – положительный результат, подтверждающий диагноз МВ). По результатам молекулярно-генетического исследования выявлен патологический генетический вариант F508del в гене *CFTR* в гомозиготном положении, что также является подтверждением диагноза МВ.

Таким образом, несмотря на длительное и характерное течение заболевания, диагноз МВ был установлен только в 2023 г.: МВ, множественные двусторонние бронхоэктазы, хроническое инфицирование дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa*, состояние после лобэктомии правого легкого (февраль 2022 г.), хронический риносинусит, гипоксемическая дыхательная недостаточность. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Белково-энергетическая недостаточность.

Генотип *CFTR* – F508del / F508del.

Пациентке была назначена комплексная базисная терапия, включающая ингаляции 7%-ным гипертоническим раствором NaCl, муколитическую терапию с применением дорназы альфа (Тигераза), ферментную заместительную терапию панкреатином в виде минимикросфер с рН-чувствительной оболочкой (Креон), антибактериальную терапию внутривенными, таблетированными и ингаляционными препаратами в соответствии с антибиотикограммой *P. aeruginosa*, нутритивную поддержку (специализированное пероральное питание (сипинг)), продолжена бронхолитическая терапия (ипратропия бромид / фенотерол), назначена дыхательная кинезитерапия.

На фоне проводимой базисной терапии отмечена положительная динамика клинических и функциональных показателей: уменьшился кашель, улучшился дренаж мокроты, мокрота стала более светлая, масса тела увеличилась на 1,5 кг, индекс массы тела (ИМТ) увеличился до 17,6 кг / м²; сохранялась одышка при физической нагрузке, сатурация гемоглобина кислородом – 95 % в покое при нагрузке – 92–93 %, частота сердечных сокращений – 90 в минуту. Улучшились функциональные показатели, по данным спирометрии ОФВ₁ – 2,55 л (75 %_{дож.}); ФЖЕЛ – 3,46 л (89 %_{дож.}); ОФВ₁ / ФЖЕЛ – 0,73 (см. рис. 2).

С учетом генотипа *CFTR* в июне 2024 г. инициирована патогенетическая терапия, назначена тройная комбинация CFTR-модуляторов элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор (Трилекса®, Tuteur S.A.C.I.F.I.A., Аргентина) в рекомендованных дозах.

Через 2 мес. после начала патогенетической терапии зафиксировано значительное клиническое улучшение: уменьшение кашля, количества мокроты, одышки, увеличение толерантности к физической нагрузке (сатурация гемоглобина кислородом – 96 % в покое при нагрузке – 95 %), также отмечалось увеличение массы тела на 2 кг, увеличение ИМТ с 17,6 до 19 кг / м². Концентрация хлоридов пота снизилась с 111 до 62 ммоль / л, показатель ОФВ₁ увеличился с 2,55 л до 3,27 л (96 %_{дож.}) (см. рис. 2).

Беременность и роды

В августе 2024 г., через 2 мес. после начала терапии CFTR-модуляторами у пациентки наступила спонтанная беременность.

Международный опыт применения CFTR-модуляторов свидетельствует о положительном влиянии патогенетиче-

ской терапии на фертильность пациенток с МВ. Отмечено, что при терапии этими препаратами снижается вязкость и повышается рН цервикальной слизи, способствуя созданию более благоприятной фертильной среды в репродуктивных путях.

Сохранение в полном объеме комплексного лечения МВ является основным методом профилактики осложнений во время беременности. Пациентка продолжала прием тройной комбинированной терапии и комплексного базисного лечения, за исключением некоторых препаратов, несущих риск лекарственного ущерба для плода (такowymi были признаны антибактериальные препараты группы фторхинолонов – левофлоксацин и цiproфлоксацин) из-за патологии хрящевой ткани на животных моделях [8]. Также было ограничено использование аминогликозидов в связи с возможным нефротоксичным и ототоксичным воздействием на плод.

Муколитическая терапия, в первую очередь дорназа альфа (Тигераза), во время беременности была продолжена. Терапия микросферическими ферментами с рН-чувствительной оболочкой проводилась в течение всех триместров беременности в соответствии с увеличением рациона в это время.

В период беременности отмечался набор массы тела согласно срокам, максимальная масса тела составила 74 кг, ИМТ увеличился до 26,85 кг / м².

В течение беременности у пациентки отмечены 2 эпизода обострения хронической респираторной инфекции, был назначен противосинегнойный β-лактамы антибактериальный препарат цефтазидим, имеющий достаточную историю безопасного применения во время беременности у пациенток с МВ.

Терапия воспроизведенным CFTR-модулятором элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор также была продолжена. По результатам клинических наблюдений и наблюдательных исследований, проведенных после октября 2019 г., когда Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration* – FDA, США) был одобрен комбинированный препарат элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор, сделан предварительный вывод о безопасности CFTR-модуляторов во время беременности с точки зрения неблагоприятных исходов и тератогенности [9]. В то же время прекращение приема CFTR-модуляторов связано с тяжелым обострением заболевания, зарегистрирован 1 случай смерти пациентки, связанный с внезапным прекращением таргетной терапии [10].

Лабораторные показатели оставались в пределах нормальных значений, в т. ч. трансаминазы, билирубин (май 2025 г.: аланинаминотрансфераза – 19 ед. / л, аспаратаминотрансфераза – 18 ед. / л, билирубин прямой – 7 мкмоль / л, билирубин общий – 18 мкмоль / л), что демонстрирует удовлетворительный профиль безопасности проводимой терапии.

Роды произошли в срок (на 38-й неделе), 3 апреля 2025 г., через естественные родовые пути. Родился здоровый мальчик: масса тела – 3 550 г, длина тела – 53 см, по шкале Апгар – 8–9 баллов. Признаков врожденной патологии, в т. ч. со стороны дыхательной и пищеварительной систем, не выявлено.

Поскольку мать больна МВ, ребенок является облигатным носителем одной из мутаций матери, при этом фенотипически он здоров. Неонатальный скрининг с анализом иммунореактивного трипсина в данном случае неинформативен в связи с приемом CFTR-модуляторов матерью во время беременности. К маю 2025 г. ребенку 1,5 мес., он находится исключительно на грудном вскармливании, мать

продолжает прием базисной и таргетной терапии, состояние ребенка удовлетворительное, признаков патологии нет.

В мае 2025 г. пациентка продолжает прием тройной терапии, масса тела составляет 65 кг (ИМТ — 23,3 кг / м²), ОФВ₁ — 3,27 л (96 %_{дож.}) (см. рис. 2), концентрация хлоридов пота — 80 ммоль / л. По данным КТ органов грудной клетки в мае 2025 г. отмечена положительная динамика в виде разрешения участков инфильтрации легочной ткани в нижней доле правого легкого (см. рис. 3).

Обсуждение

По данным представленного клинического наблюдения продемонстрировано весьма характерное течение МВ, диагностированного тем не менее во взрослом возрасте. «Тяжелый» генотип *CFTR* определяет классическую клиническую картину МВ с формированием множественных бронхоэктазов, развитием хронической синегнойной инфекции верхних и нижних дыхательных путей, панкреатической недостаточностью. Несмотря на наличие характерной клинической картины и семейного анамнеза, диагноз был установлен только во взрослом возрасте, что подчеркивает необходимость информирования о МВ врачей Казахстана, в первую очередь, педиатров, терапевтов и пульмонологов, а также включения МВ в программу неонатального скрининга в Республике Казахстан.

Несмотря на тяжелое состояние пациентки в начале тройной патогенетической терапии, ее назначение привело к быстрому и выраженному клиническому улучшению: почти двукратно увеличились показатели ОФВ₁, нормализовались показатели насыщения гемоглобина кислородом, стабилизировался нутритивный статус, улучшилось репродуктивное здоровье.

Результатом улучшения общего соматического состояния и локального улучшения фертильной среды в репродуктивных путях стало наступление и благополучное течение беременности.

Оценка безопасности терапии в период беременности имеет особое значение. Несмотря на ограниченность накопленных данных, существующие наблюдения, включая данный случай, свидетельствуют об удовлетворительном профиле безопасности CFTR-модуляторов как для матери, так и для плода. Однако для оценки отдаленных результатов и разработки обоснованных клинических рекомендаций необходимо дальнейшее накопление данных.

Заключение

По результатам представленного клинического наблюдения проиллюстрированы высокие клиническая эффективность и безопасность трехкомпонентной таргетной терапии в целом и применяемого воспроизведенного препарата в частности. Достигнуто значительное улучшение функции легких, нутритивного статуса и качества жизни пациентки, позволившее пациентке благополучно выносить и родить здорового ребенка.

С учетом полученных данных целесообразно расширение числа детей и взрослых больных МВ, получающих таргетную терапию в Республике Казахстан.

Литература

1. Siegel B., Siegel S. Pregnancy and delivery in a patient with cystic fibrosis of the pancreas: report of a case. *Obstet. Gynecol.* 1960; 16: 438–440. Available at: https://journals.lww.com/greenjournal/citation/1960/16040/pregnancy_and_delivery_in_a_patient_with_cystic.8.aspx
2. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шугинин И.О. Муковисцидоз и беременность: клинико-генетические, функциональные и микробиологические характеристики пациенток. *Педиатрия им. Г.Н.Сперанского*. 2014; 93 (4): 38–43. Доступно на: https://pediatryjournal.ru/archive?show=336§ion=4018&returnurl=%2Fauthors%2Fshow3789%2FAmelina_E.L..html
3. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual data report 2022. Bethesda (Maryland): Cystic Fibrosis Foundation; 2023. Available at: https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2023-12/CFT_2022_Annual_Data_Report_Dec2023.pdf
4. Taylor-Cousar J.L., Mall M.A., Ramsey B.W. et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res.* 2019; 5 (2): 00082–02019. DOI: 10.1183/23120541.00082-2019.
5. Красовский С.А., Кагазезев Р.У. Опыт применения генерического препарата элексафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у пациентов. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 781–791. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-791.
6. Mukatova I., Amelina E., Kim S., Serikova A. P066 the first experience of triple targeted therapy in adult patients with cystic fibrosis in Kazakhstan. *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (Suppl. 1): S86. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.03.084.
7. Маршалкина Т.В., Жанузакова Н.Т., Мукатова И.Ю. и др. Первый опыт применения таргетной терапии у детей с муковисцидозом в Казахстане. *Наука и здравоохранение*. 2024; 26 (4): 7–14. DOI: 10.34689/SH.2024.26.4.001.
8. Kung K., Riond J.L., Wanner M: Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after intravenous and oral administration of enrofloxacin in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1993; 16 (4): 462–468. DOI: 10.1111/j.1365-2885.1993.tb00212.x.
9. Chouchana L., Collier M., Martin C. et al. CFTR modulators and pregnancy outcomes: Early findings from a nationwide cohort study *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (3): 469–475 10.1016/j.jcf.2025.03.002.
10. Trimble A.T., Donaldson S.H. Ivacaftor withdrawal syndrome in cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17: e13–16. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.09.006.

Поступила: 18.06.25

Принята к печати: 05.07.25

References

1. Siegel B., Siegel S. Pregnancy and delivery in a patient with cystic fibrosis of the pancreas: report of a case. *Obstet. Gynecol.* 1960; 16: 438–440. Available at: https://journals.lww.com/greenjournal/citation/1960/16040/pregnancy_and_delivery_in_a_patient_with_cystic.8.aspx
2. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Shuginin I.O. [Cystic fibrosis and pregnancy: clinical, genetic, functional and microbiological characteristics of patients]. *Pediatrya im. G.N.Speranskogo*. 2014; 93 (4): 38–43. Available at: https://pediatryjournal.ru/archive?show=336§ion=4018&returnurl=%2Fauthors%2Fshow3789%2FAmelina_E.L..html (in Russian).
3. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual data report 2022. Bethesda (Maryland): Cystic Fibrosis Foundation; 2023. Available at: https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2023-12/CFT_2022_Annual_Data_Report_Dec2023.pdf
4. Taylor-Cousar J.L., Mall M.A., Ramsey B.W. et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res.* 2019; 5 (2): 00082–02019. DOI: 10.1183/23120541.00082-2019.
5. Krasovskiy S.A., Kagazezhev R.U. [Using generic drug ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ ivacaftor in patients with cystic fibrosis in routine clinical practice]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 781–791. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-791 (in Russian).
6. Mukatova I., Amelina E., Kim S., Serikova A. P066 the first experience of triple targeted therapy in adult patients with cystic fibrosis in Kazakhstan. *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (Suppl. 1): S86. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.03.084.

7. Marshalkina T.V., Zhanuzakova N.T., Mukatova I.Y. et al. [The first results of targeted therapy in children with cystic fibrosis in Kazakhstan]. *Nauka i zdoravookhraneniye*. 2024; 26 (4): 7–14. DOI: 10.34689/SH.2024.26.4.001 (in Russian).
8. Kung K., Riond J.L., Wanner M: Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after intravenous and oral administration of enrofloxacin in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1993; 16 (4): 462–468. DOI: 10.1111/j.1365-2885.1993.tb00212.x.
9. Chouchana L., Collier M., Martin C. et al. CFTR modulators and pregnancy outcomes: Early findings from a nationwide cohort study *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (3): 469–475 10.1016/j.jcf.2025.03.002.
10. Trimble A.T., Donaldson S.H. Ivacaftor withdrawal syndrome in cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17: e13–16. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.09.006.

Received: June 18, 2025

Accepted for publication: July 05, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Кенжебаева Ырысалды Жаксылыковна — врач-пульмонолог, исполняющая обязанности заведующей отделением пульмонологии Государственного коммунального предприятия на праве хозяйственного ведения «Многопрофильная городская больница № 1» акимата города Астаны; тел.: (747) 850-86-76; e-mail: ykenzebaeva@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9314-2473>)

Yrissaldy Zh. Kenzhebaeva, Pulmonologist, Acting Head of the Pulmonology Department State-Owned Enterprise on Economic Management “Multidisciplinary City Hospital No.1” Akimat of Astana city; tel.: (747) 850-86-76; e-mail: ykenzebaeva@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9314-2473>)

Мукатова Ирина Юрьевна — д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней № 3 Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан; тел.: (701) 535-9679; e-mail: irinamukatova24@gmail.com (SPIN-код: 7960-0093; Scopus Author ID: 57221914378; Web of Science Researcher ID: ABB-8448-2021; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5804-8643>)

Irina Yu. Mukatova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Medicine No.3, Non-profit Joint Stock Company “Astana Medical University”, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; tel.: (701) 535-9679; e-mail: irinamukatova24@gmail.com (SPIN-код: 7960-0093; Scopus Author ID: 57221914378; Web of Science Researcher ID: ABB-8448-2021; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5804-8643>)

Амелина Елена Львовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; аффилированный профессор Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан; тел.: (701) 535-96-79; e-mail: eamelina@mail.ru (SPIN: 6341-4662; Author ID: 7003985681; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Affiliated Professor, Not Joint Stock Company “Astana Medical University”; tel.: (701) 535-96-79; e-mail: eamelina@mail.ru (SPIN: 6341-4662; Author ID: 7003985681; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Рапильбекова Гульмира Курбановна — д. м. н., медицинский директор Корпоративного Фонда “University Medical Center”; тел.: (701) 731-28-48; e-mail GulmiraR74@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6770-858X>)

Gulmira K. Rapilbekova, Doctor of Medicine, Medical Director, “University Medical Center” Corporate Fund; tel.: (701) 731-28-48; e-mail GulmiraR74@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6770-858X>)

Иванова-Разумова Татьяна Владимировна — к. м. н., магистр делового администрирования, директор клинко-академического департамента педиатрии Корпоративного Фонда “University Medical Center”; тел.: (701) 533-43-26; e-mail: t.ivanova-razumova@umc.org.kz (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6471-1587>)

Tatyana V. Ivanova-Razumova, Candidate of Medicine, Master of Business Administration, Head of Department of Pediatrics, “University Medical Center” Corporate Fund; tel.: (701) 533-43-26; e-mail: t.ivanova-razumova@umc.org.kz (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6471-1587>)

Тулеутаев Ернас Тулеутаевич — д. м. н., магистр делового администрирования, руководитель республиканского центра орфанных заболеваний Корпоративного Фонда “University Medical Center”; тел.: (701) 349-13-14; e-mail: ernas@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7473-8193>)

Yernas T. Tuleutaev, Doctor of Medicine, Master of Business Administration, Head of the Republican Center for Orphan Diseases of the “University Medical Center” Corporate Fund; tel.: (701) 349-13-14; e-mail: ernas@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7473-8193>)

Участие авторов

Кенжебаева Ы.Ж. — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, существенный вклад в написание статьи, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи

Мукатова И.Ю. — идея статьи, существенный вклад в получение данных, интерпретацию полученного материала, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Амелина Е.Л. — идея статьи, существенный вклад в концепцию исследования, формализация задачи, анализ данных, интерпретацию результатов и написание статьи, внесение существенных правок, одобрение финальной версии рукописи

Рапильбекова Г.К. — существенный вклад в получение данных, интерпретацию результатов, внесение в рукопись правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Иванова-Разумова Т.В. — существенный вклад в получение, анализ данных, коррекция текста, внесение правок в рукопись с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Тулеутаев Е.Т. — существенный вклад в получение, анализ данных, интерпретацию результатов, коррекция текста, внесение правок с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Kenzhebaeva Y.Zh. — significant contribution to collection and analysis of the data and interpreting the results, significant contribution to writing the article, editing, approving the final version of the manuscript

Mukatova I.Yu. — idea of the article, significant contribution to collection and interpretation of the data, making significant edits to the manuscript to enhance the scientific value of the article, approving the final version of the manuscript

Amelina E.L. — idea of the article, significant contribution to the concept of the study, formalizing the task, data analysis, interpreting the results and writing the article, making significant edits, approving the final version of the manuscript

Rapilbekova G.K. — significant contribution to data collection, interpreting the results, making edits to the manuscript to enhance the scientific value of the article, approving the final version of the manuscript

Ivanova-Razumova T.V. — significant contribution to collection and analysis of the data, proofreading the text, making edits to the manuscript to enhance the scientific value of the article, approving the final version of the manuscript

Tuleutaev Y.T. — significant contribution to collection and analysis of the data, interpreting the results, proofreading the text, making edits to improve the scientific value of the article, approving the final version of the manuscript.

All authors made a significant contribution to the analysis and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.