



Научные обзоры / Scientific reviews

© КОНДАКОВА Ю. А., ВОРОНКОВА А. Ю., ЗЫРЯНОВ С. К., БОНДАРЕВА И. Б.

УДК 615.33:616-056.7

DOI: 10.20333/2500136-2019-2-5-13

ФАРМАКОКИНЕТИКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Ю. А. Кондакова¹, А. Ю. Воронкова^{2,3}, С. К. Зырянов⁴, И. Б. Бондарева⁴

¹Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи, Новосибирск 630007, Российская Федерация.

²Медико-генетический научный центр, Москва 115478, Российская Федерация

³Московский областной консультативно-диагностический центр для детей, Москва 141009, Российская Федерация

⁴Российский университет дружбы народов, Москва 117198, Российская Федерация

Резюме. Муковисцидоз (МВ) является одним из самых частых наследственных мультисистемных заболеваний. В патогенезе повреждения легких лежит развитие хронического микробно-воспалительного процесса на фоне грубого нарушения мукоцилиарного клиренса. Адекватная и своевременная антибактериальная терапия инфекционного процесса во многом определяет прогноз заболевания. Для выбора эффективного режима дозирования антибактериальных препаратов необходимо учитывать патофизиологические особенности муковисцидоза, которые обуславливают уникальность фармакокинетики (ФК) у этой категории пациентов. В обзоре описано значимое влияние возраста на ФК процессы, такие как: абсорбция, распределение, биотрансформация и элиминация. Раскрыто влияние факторов, влияющих на фармакокинетику антибактериальных препаратов при муковисцидозе в детском возрасте (транзит по пищеварительной трубке, состояние билиарной системы, процессы биотрансформации и т. д.). Изучение фармакокинетики антибактериальных препаратов у детей, больных МВ, позволит повысить эффективность проводимого лечения, снизить риски антибиотикорезистентности и в целом улучшить прогноз.

Ключевые слова: муковисцидоз, фармакокинетика, абсорбция, распределение, биотрансформация, элиминация, антибактериальные препараты, детство.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Кондакова ЮА, Воронкова АЮ, Зырянов СК, Бондарева ИБ. Фармакокинетика антибактериальных препаратов при муковисцидозе в детском возрасте. *Сибирское медицинское обозрение.* 2019;(2):5-13. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-5-13

PHARMACOKINETICS OF ANTI-BACTERIAL PREPARATIONS IN CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN

Yu. A. Kondakova¹, A. Yu. Voronkova^{2,3}, S. K. Zyryanov⁴, I. B. Bondareva⁴

¹Municipal Children's Clinical Emergency Hospital, Novosibirsk 630007, Russian Federation

²Medical Genetic Research Center, Moscow 115478, Russian Federation

³Moscow Regional Consultative Diagnostic Center for Children, Moscow 141009, Russian Federation

⁴Peoples' Friendship University of Russia, Moscow 117198, Russian Federation

Abstract. Cystic fibrosis (CF) is one of the most frequent hereditary multisystem disease. Pathogenesis of lung damage includes development of chronic microbial-inflammatory process on the background of severe violation of mucociliary clearance. Proper and timely antibiotic therapy of infectious process determines the disease prognosis greatly. To select an effective antibacterial drugs dosing regimen, it is necessary to take into account pathophysiological features of cystic fibrosis, which determine the unique pharmacokinetics (PK) in this category of patients. The review describes significant effect of age on such PK processes as: absorption, distribution, biotransformation, and elimination. The influence of factors affecting pharmacokinetics of antibacterial drugs in cystic fibrosis in childhood (transit through digestive tube, state of biliary system, biotransformation processes, etc.) is disclosed. Studying pharmacokinetics of antibacterial drugs in children with CF will increase the effectiveness of treatment, reduce the risks of antibiotic resistance, and improve the overall prognosis.

Key words: cystic fibrosis, pharmacokinetics, absorption, distribution, biotransformation, elimination, antibacterial drugs, childhood.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Kondakova YuA, Voronkova AYU, Zyryanov SK, Bondareva IB. Pharmacokinetics of anti-bacterial preparations in cystic fibrosis in children. *Siberian Medical Review.* 2019;(2):5-13. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-5-13

Муковисцидоз (МВ) является распространенным аутосомно-рецессивным заболеванием, вызванным нарушением функции муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) [1]. Нарушение в работе CFTR приводит к образованию густого, обезвоженного секрета сразу в нескольких системах органов, однако изменения в бронхолегочной системе оказывают наибольшее влияние на

течение заболевания и являются основной причиной смертности [1, 2]. Прогрессирующее угасание легочной функции связано с развитием хронической бактериальной инфекцией, воспалением, периодическими обострениями бронхолегочного процесса, необратимой обструкцией дыхательных путей и, в конечном итоге, формированием бронхоэктазии [1, 2]. При МВ для лечения поражения легких используются

муколитические препараты, действие которых направлено на разжижение и эвакуацию секрета (дорназа-альфа, ацетилцистеин, гипертонический раствор, бронхолитики, маннитол) и препараты, направленные на регуляцию воспалительного процесса (азитромицин, глюкокортикостероиды). Особое место в терапии микробно – воспалительного процесса дыхательного тракта при МВ занимают антибактериальные препараты. Среднетяжелые обострения бронхолегочного процесса требуют назначения пероральных и/или ингаляционных препаратов. Для купирования тяжелых обострений используются внутривенные лекарственные формы. По данным Национального регистра больных МВ 2016 г, у детей ингаляционные антибиотики применялись в 45,23 %, внутривенные – 58,31 %, пероральные – в 65,56 % случаев. Все указанные лекарственные формы антибиотиков имеют высокую эффективность для купирования симптомов обострения и достижения контроля над бактериальной инфекцией [3, 4, 5]. Однако исследования показали, примерно 25 % детей, получавших антибактериальную терапию по поводу обострения, не смогли вернуться к 90 % значению $ОФВ_1$ до обострения [4]. Одной из причин, приводящей к отсутствию достаточной эффективности антибактериальной терапии у детей при МВ, является недостаток фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) исследований. Зачастую, из-за ограниченности клинических данных, ФК параметры прогнозируются на основании данных, полученных у взрослых пациентов. В недавнем обзоре 1081 зарегистрированных исследований у детей с различной патологией показано, что только 24 % протокола включают измерения ФК параметров, 74 % ФК исследований были проведены у детей старше 2 лет [6]. В педиатрических исследованиях обычно участвует меньшее число субъектов по сравнению с испытаниями на взрослых, существуют сложности с забором образцов крови у детей как этического, так и технического плана, отсутствуют доступные лекарственные формы пероральных препаратов для детей [7]. Однако, в настоящее время разрабатываются инновационные протоколы и программные пакеты для ФК/ФД исследований, адаптированные для педиатрической популяции, внедряются методы забора образцов крови в виде микропроб и соответствующие для них биоанализаторы. Данные уже проведенных ФК/ФД исследований, а также работ, посвященных подробному изучению всех звеньев патогенеза МВ, могут быть использованы для создания новых, более совершенных ФК/ФД моделей и разработки качественных, адаптированных для детей протоколов исследований. Настоящий обзор дополняет последние публикации, посвященные проблеме ФК при МВ [5, 8]. Особое внимание уделено особенностям фармакокинетики у детей при МВ, представлено описание патофизиологических особенностей, которые могут влиять на ФК у этих пациентов. Также обсуждаются существующие проблемы и расхождения в полученных экспериментальных данных и возможности

преодоления ограничения применения ФК/ФД исследований в педиатрической когорте больных МВ.

Факторы, влияющие на фармакокинетику антибактериальных препаратов при муковисцидозе в детском возрасте

Условно, все факторы, которые могут оказывать влияние на ФК процессы: абсорбции, биотрансформации, распределения и элиминации, можно разделить на 3 группы:

1. Факторы, не связанные с МВ: возраст, пол, наличие различных полиморфизмов генов трансформации 1 и 2 фазы, сопутствующая патология (например, целиакия);
2. Факторы, ассоциированные с МВ: генотип и клинический статус (например, наличие или отсутствие БЭН, синдрома короткой кишки, гастроэзофагального рефлюкса, цирроза печени, легочного сердца и др.);
3. Межлекарственное взаимодействие.

Ниже представлено описание влияния этих факторов на каждый из ФК процессов.

Абсорбция

pH желудочно-кишечного тракта. В настоящее время отсутствует четкое представление об онтогенезе желудочного pH и влияния pH на всасывание лекарств [7]. Влияние МВ на pH желудка остается неизученным. Есть данные о повышенной базальной и/или индуцированной секреции соляной кислоты [9, 10], причиной гиперацидности может быть высокая частота дуоденогастрального рефлюкса [11]. В работе M. Barraclough и C. J. Taylor у детей с МВ получены результаты, подтверждающие постпрандиальную гиперацидность в двенадцатиперстной кишке [12], что связано с уменьшенной секрецией бикарбоната клетками кишечника, поджелудочной железы, печени и желчного пузыря, что приводит к уменьшению объема желчи, поступающей в кишечник и снижению ее pH. Однако, в исследовании K. Hallberg значения pH желудка у больных МВ не отличались от здоровых субъектов [13]. В дополнение к этим данным Sidani et al. доказали, что при наличии мутации F508del (p.Phe508del) в гомозиготном состоянии, происходит нарушение секреции соляной кислоты и это подтверждает регулируемую роль белка CFTR в поддержании определенного pH желудка [14]. CFTR не является доминирующим хлорным каналом в секреции соляной кислоты, так как экспрессия этого белка в желудочно-кишечном тракте низкая, в том числе на париетальных клетках, но следует учитывать, что эти данные получены при исследовании взрослых [15]. Уровень pH кишечника при МВ также изучен недостаточно. J. Gilbert et al. в своем исследовании изучили pH по всей длине тонкой кишки у 42 здоровых людей, в возрасте от 20 до 30 лет и 6 пациентов с МВ в возрасте 8-16 лет с помощью pH-чувствительных радиотелеметрических капсул. При муковисцидозе уровень pH в проксимальном отделе тонкого кишечника был ниже, чем у здоровых людей [16]. Низкий уровень pH двенадцатиперстной кишки может

препятствовать растворению кислотостойкого покрытия капсулы или таблетки, что может привести к замедлению всасывания препарата, как это продемонстрировано на примере панкреатических ферментов [17]. Также хорошо известно, что снижение всасывания лекарств - слабых кислот происходит при повышении pH (щелочная среда), а лекарства - слабые основания хуже всасываются в кислой среде [18]. Это, безусловно, следует учитывать при назначении пероральных антибактериальных препаратов. Например, Ципрофлоксацин имеет большую скорость всасывания в кислой среде, в то время как одновременный прием с пищей или с антацидами может снижать пиковую концентрацию препарата в крови и удлинять период ее достижения. Это может повлиять на эффективность терапии этим препаратом, так как он относится к антибиотикам с дозозависимым эффектом.

Объем желудка. Schmidt et al. проведена работа по изучению желудочного сока у детей с МВ. В исследовании приняли участие 10 детей с МВ, возраста от 1,5 до 11 лет. Выявлена повышенная вязкость и уменьшенный объем желудочного сока по сравнению со здоровыми детьми [19]. Объем желудка является ключевым фактором, определяющим растворимость препарата [7]. Согласно биофармацевтической классификации лекарственных средств (BCS), к высоко-растворимым лекарственным средствам относятся те, у которых максимальная единица дозы растворима в 250 мл воды, соответствующей начальному объему желудка. При нормализации на кг массы тела объем содержимого желудка натошак в целом одинаков у детей и взрослых, тогда как доза препарата может отличаться. В результате некоторые лекарства имеют класс растворимости, который изменяется с возрастом. Например, амоксициллин, хлорамфеникол, эритромицин, цефалексин, триметроприм постепенно переходят из класса с низкой растворимостью у детей в возрасте 6 месяцев в класс с высокой растворимостью у взрослых [20]. Таким образом, можно ожидать, что при МВ будет более низкая растворимость препаратов и как следствие снижение их эффективности. Решением этой проблемы может стать назначение лекарственной формы Солютаб [21].

Моторно-эвакуаторная функция желудочно-кишечного тракта. Желудочно-кишечная моторика изменена при МВ. Данные исследований противоречивы. Постпрандиальная скорость опорожнения желудка может быть увеличена по сравнению со здоровыми людьми [22, 23], так и снижена с повышением частоты нарушений со стороны пищеварительной трубки в старшем возрасте [23, 24, 25]. Согласно результатам мета-анализа 49 опубликованных клинических исследований с участием детей без МВ, было показано, что возраст не является значимой ковариатой для снижения моторно-эвакуаторной функции, однако получена взаимосвязь с типом пищи [26]. Также у детей с МВ наблюдается высокая частота рефлюксов пищеварительной трубки [27, 28]. Кроме того, при МВ

у детей имеет место замедление транзита содержимого в тонкой кишке [29]. Замедление моторики ЖКТ может приводить к удлинению T max и влиять на уровень пиковой концентрации лекарств [30].

Состояние гепатобилиарного тракта. Белок CFTR – оказывает регуляторное влияние на «хлорные каналы» и секрецию бикарбонатов холангиоцитами через AE2-опосредованный ионообмен Cl^- / HCO_3^- и Na^+ / HCO_3^- . Через данные механизмы желчные кислоты влияют на секрецию бикарбонатов. Желчь становится вязкой, развивается гепатоцеллюлярный и канальцевый холестаз, что приводит к уменьшению количества или даже отсутствию желчи в кишечнике [31]. Гиперацидность в 12-перстной кишке способствует преципитации желчи. Это может препятствовать образованию мицелл и как следствие нарушение абсорбции липидов. Преципитация желчных солей может также уменьшить общий пул желчи и печень не в состоянии полностью компенсировать чрезмерные потери через энтерогепатическую циркуляцию, что усугубляется из-за снижения резорбции желчных кислот из подвздошной кишки [32]. Прием антибактериальных препаратов, подавляя кишечную микрофлору, также приводит к угнетению энтерогепатической циркуляции желчных кислот [31]. Соли желчных кислот имеют решающее значение для всасывания в кишечнике жирорастворимых ксенобиотиков, способствуя их растворимости и скорости растворения [30]. Хотя клинических данных мало, ожидается, что эти соединения продемонстрируют нарушение кишечной абсорбции у пациентов с МВ.

Ферменты поджелудочной железы. Экзокринная функция поджелудочной железы является фактором, определяющим всасывание лекарственных препаратов в кишечнике. Дефицит панкреатических ферментов может повлиять на абсорбцию лекарств, чувствительных к гидролизу, как на примере пролекарств. Например, неполное и длительное поглощение хлорамфеникола пальмитата после перорального введения новорожденным вследствие уменьшенного внутридуоденального гидролиза [7]. Однако, в проведенном исследовании с участием взрослых больных МВ, принимающих адекватную дозу панкреатических ферментов, не выявлено нарушения биодоступности и скорости абсорбции на примере азитромицина в сравнении с здоровыми [33].

Изменение кишечной стенки. Дисфункция CFTR в желудочно-кишечном тракте возникает раньше в онтогенезе и присутствует у всех пациентов, независимо от генотипа. Традиционное эндоскопическое исследование показало, что двенадцатиперстная кишка МВ была морфологически нормальной, но в биоптированных тканях отмечались повышенные уровни нескольких воспалительных маркеров. Более поздняя работа с использованием капсульной эндоскопии показала, что морфологические нарушения, включая отек, эритему, разрывы слизистой оболочки и изъязвления, возникают в тощей и подвздошной кишке у > 60 % пациентов с МВ. Хотя прямых клинических

данных мало, ожидается, что эти изменения продемонстрируют нарушение кишечной абсорбции у пациентов с МВ [34].

Проницаемость кишечной стенки. В исследовании Grzegorzczuk et al. впервые показано, что повышение кишечной проницаемости связано с генотипом пациента; те пациенты, которые были гомозиготными или гетерозиготными по F508del (p.Phe508del), имели значительно повышенную кишечную проницаемость по сравнению с пациентами с не идентифицированными генотипами, у которых значения проницаемости находились в пределах нормального диапазона. Повышенная кишечная проницаемость наблюдается только у пациентов с недостаточностью поджелудочной железы, что указывает на связь между секрецией поджелудочной железы и кишечной проницаемостью. Повышение кишечной проницаемости не было связано с приемом панкреатических ферментов [35]. Исследований, посвященных изучению влияния повышенной проницаемости кишечной стенки на ФК антибактериальных препаратов при МВ, не проводилось, но это следует учитывать при дальнейших ФК исследованиях у этой категории больных.

Кишечная микробиота. Кишечная микробиота выполняет различные важные функции, некоторые из которых влияют на распределение лекарств, например, формирование кишечного барьера, метаболизма желчных солей, моторики желудочно-кишечного тракта и лекарственного обмена [36]. У детей раннего возраста с МВ, кишечный дисбиоз приводит к обогащению бактериальных генов деградирующими липидами при дефиците синтеза специфических микробных малых молекул, известных как короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), которые оказывают протективное действие на эпителиальные клетки и иммунные реакции слизистой оболочки ЖКТ. Эти изменения в микробиоте коррелируют с уровнем стеатореи 1 типа и показателями воспаления. Также есть убедительные доказательства роли микробиоты ЖКТ в развитии ассоциированной с МВ болезни печени, что связано с проникновением профибротических бактериальных факторов в портальное кровообращение с формированием портального фиброза. Высказываются предположения, что патогенная микробиота ЖКТ способствует развитию БЭН при МВ [37], вероятно повышение веса тела при МВ после терапии антибиотиками связано с подавлением патогенной микрофлоры [38]. Таким образом, состояние микробиоты кишечника может опосредованно влиять на ФК препаратов.

Метаболизм лекарственных препаратов ферментами кишечной стенки. Ферменты цитохрома Р-450 экспрессируются в стенке кишечника, но меньше, чем в печени, и могут потенциально снизить пероральную биодоступность широкого спектра лекарств. На СYP3A4/5 приходится 80 % всех кишечных цитохромов, при этом его экспрессия снижается от двенадцатиперстной кишки к подвздошной кишке. В исследованиях показано, что низкая

биодоступность эритромицина связана с метаболизмом первого прохождения в кишечной стенке с участием СYP3A4 [39]. Онтогенез печеночных ферментов, метаболизирующих лекарственные средства, был тщательно документирован у здоровых детей [40]. Данных об онтогенезе кишечных метаболизирующих ферментов гораздо меньше, вероятно, из-за нехватки качественных образцов кишечной ткани у детей. В уникальном исследовании T. N. Johnson et al. проведено изучение биоптатов слизистой 12-перстной кишки у 9 детей с диагнозом целиакия, 18 пациентов с МВ в возрасте 1-16 лет, 10 пациентов с аллергией к белкам коровьего молока и непереносимостью глютена, контрольная группа 10 здоровых детей. В результатах получены повышения кишечной активности СYP3A4 с возрастом и заметным снижением активности при нелеченной целиакии. Экспрессия СYP3A4 при МВ не отличалась от здоровых людей [41]. Это позволяет предположить, что онтогенез цитохромов при МВ в детском возрасте подвержен тем же закономерностям, что и при отсутствии данной патологии. Метаболизм лекарственных препаратов в стенке кишечника связан не только с семейством цитохромов, но включает и другие ферменты, которые менее изучены. Глутатион-S-трансфераза (GST) экспрессируется в печени, а также по всей длине тонкой кишки. Последующие исследования *in vitro* показали, что кишечный GSTA1-1 участвует в метаболизме бусульфана при прохождении через кишечную стенку, причем активность выше у детей в возрасте до 5 лет, чем в старшем возрасте [42]. В работе Feuillet-Fieux уровень активности GST не отличался между 36 МВ и 9 здоровыми детьми (544 ± 147 нмоль / мин / мл против 510 ± 111 нмоль / мин / мл соответственно), также не было выявлено влияние возраста и пола на активность этого фермента [43]. Интересны результаты работы G. Bergamini, в которой изоферменты GSTT1, GSTM1 и GSTP1 выступают, как индукторы окислительного стресса, как следствие их высокой активности при МВ. Азитромицин в данном исследовании снижал экспрессию GSTT1 и GSTM1 в культуре клеток с аномальным CFTR до уровня клеток с нормальным геном МВ как на уровне мРНК, так и на уровне продукции белка [44]. Эти данные необходимо учитывать при одновременном назначении различных лекарственных препаратов и азитромицина при МВ. Ферменты глюкуронизации (UGT) высоко экспрессируются в кишечной стенке и ответственны за снижение пероральной биодоступности некоторых лекарств, однако исследований, посвященных кишечной форме данного фермента при МВ, не проводилось. В работе G. L. Kearns сообщается о повышенной активности ферментов глюкоронизации при МВ на примере фуросемида, лоразепама и парацетамола [45]. M. Tachibana et al. доказали участие изоферментов этого семейства UGT1A1, 1A3 и 1A9 в биотрансформации фторхинолонов на уровне микросом печени у людей без МВ [46]. Можно предположить, что кишечная форма UGT с повышенной

активностью при МВ будет оказывать влияние на метаболизм ряда антибактериальных препаратов.

Транспортеры кишечной стенки. Транспортеры являются мембраносвязанными белками, играющими главную роль в клеточном поглощении и эффективном транспорте тысячи эндогенных и экзогенных соединений. Многочисленные транспортеры, принадлежащие к семейству ABC-переносчиков (белки, содержащие АТФ связывающий домен) или суперсемейству ионных переносчиков, экспрессируются в кишечнике и являются важными детерминантами фармакокинетики пероральных лекарственных средств [47]. Р-гликопротеин или белок множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR1 или P-gp), безусловно, является наиболее изученным кишечным транспортером и значимо влияет на пероральную биодоступность различных лекарств, особенно тех, которые обладают плохой растворимостью и низкой пассивной диффузионной проницаемостью. Нет возрастных различий в экспрессии Р-гликопротеина в кишечнике у новорожденных, младенцев, детей и взрослых [48]. Некоторые данные литературы подтверждают гипотезу о том, что может быть согласованное регулирование CFTR и MDR1 (P-gp) генов. CFTR и P-gp имеют обратные паттерны эпителиальной экспрессии в определенных тканях как *in vitro*, так и в естественных условиях. Экспрессия P-gp связана с соответствующим снижением экспрессии белка CFTR и наоборот. Структурное и функциональное сходство между CFTR и P-gp дополнительно подтверждают гипотезу, что экспрессия P-gp может быть положительной у пациентов с МВ. Оба белка CFTR и P-gp являются членами семейства ABC- транспортеров, они имеют аналогичные структуры и молекулярные массы и оба белка расположены в апикальной мембране эпителиальных клеток. Гены, которые кодируют белки, находятся в хромосоме 7q (CFTR 7q.31, MDR1 7q.21) и имеют аналогичные промоторы. Таким образом, каналы CFTR и P-gp функционально связаны [49]. Отсутствие нормально функционирующего CFTR у пациентов с МВ может быть компенсировано активацией P-gp, что в свою очередь вызывает повышение клиренса лекарств, которые являются субстратами Р-гликопротеина. В исследовании М. Susanto и В. Venet на культурах клеток показано, что триметоприм и диклоксациллин, имеют повышенный общий клиренс у пациентов с МВ, являются субстратами Р-gp, в то время как клиренс сульфаметоксазола и цефсулодина не менялся, известно, что эти препараты не являются субстратами Р-гликопротеина [50].

Биотрансформация

Количество препарата, прошедшего без изменений стенку кишечника, затем печеночным кровотоком доставляется к печени, где подвергается дальнейшему метаболизму и билиарной экскреции. Связанное с МВ заболевание печени (МВЗП) поражает около 30 % пациентов [51]. Экспрессия гена CFTR в гепатобилиарной системе встречается только в эпителии желчных протоков и желчного пузыря. Нарушение работы

белка CFTR приводит к секреции вязкой, густой желчи, что является причиной холестатических изменений. Накопление гидрофильных, токсичных желчных кислот напрямую повреждает гепатоцит. Измененный состав желчи и замедление ее оттока приводит к повреждению холангиоцитов и перидуктальному воспалению, пролиферации желчных протоков и перипортальному фиброзу. Активация печеночных звездчатых клеток (основных «виновников» фиброза печени) и повышенная выработка коллагена также стимулирует эпителий желчных протоков для выделения цитокинов, таких, как трансформация фактор роста-β (TGF-β), которые усиливают процессы фиброза. В результате происходит развитие очагового, а затем мультилобулярного цирроза с сопутствующей портальной гипертензией. Считается, что эта проблема касается примерно 2–8 % пациентов с муковисцидозом. У детей старшего возраста и взрослых развитию билиарного цирроза может предшествовать жировой гепатоз и холестатический гепатит. [51]. Бесспорно, эти изменения имеют влияние на ФК препаратов. При холестатических изменениях происходит снижение экспрессии печеночного CYP7A1, обладающего защитным механизмом, ограничивающим выработку желчных кислот при холестазах. Снижение экспрессии и функции нескольких транспортеров желчных кислот в печени, включая Na (+) – зависимый таурохолатный котранспортирующий полипептид, и членов семейства транспортеров органических анионов OATP, которые ограничивают токсическое воздействие на печень путем уменьшения проникновения желчных кислот в гепатоциты. Кроме того, при возникновении холестаза, индукция белков множественной лекарственной устойчивости (MRP), таких как MRP3 и MRP4, усиливает выведение желчных кислот из гепатоцитов в циркулирующую кровь для удаления почками. Эти адаптивных изменений в регуляции мембранных транспортеров могут ограничивать воздействие лекарств и других ксенобиотиков в печени при холестазах, но увеличивать системное и почечное воздействие [52, 53]. Известно, что экспрессия и активность CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4 имели тенденцию к снижению с увеличением степени выраженности жирового гепатоза. В другом исследовании было выявлено, что активность ферментов CYP2A6 и CYP2C9 была значительно увеличена на поздних стадиях жирового гепатоза [54]. Холестаз и жировой гепатоз не являются специфичным поражением печени и можно предположить, что подобные изменения в активности ферментативных систем имеют место и при МВ. В обзоре Rey сообщалось о повышении печеночного клиренса многих, но не всех лекарств у пациентов с МВ. Что может быть связано с избирательной повышенной активностью CYP 1A2 у детей с МВ возраста от 2 до 6 лет и CYP2C8, в то время как другие изоформы CYP, такие как CYP2C9 и CYP3A4, по активности сопоставимы со здоровым контролем. Также представлены данные о повышенной активности ферментов биотрансформации фазы II:

глюкуронилтрансферазы, ацетилтрансферазы (NAT1) и сульфотрансферазы [8]. В более позднем исследовании М. Kennedy с участием 24 детей, больных МВ возраста от 3 до 8 лет, не выявлено влияния МВ на активность CYP1A2, NAT-2, XO и CYP2D6 [55]. С. S. Dalbøge et al. исследовали ФК параметры у 21 взрослого пациента с МВ после приема кларитромицина. Полиморфизмы CYP3A не могли объяснить большую вариабельность фармакокинетики кларитромицина [56]. В недавнем исследовании был изучен генетический полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков при муковисцидозе (первая фаза: CYP2C9*3 (rs1057910; c.1075A>C; I359L), CYP2C9*2 (rs1799853; c.430C>T; R144C), CYP2C19*2 (rs4244285; c.681G>A), CYP2C19*3 (rs4986893; c.636G>A; W212X), CYP2D6*4 (rs3892097; c.1846G>A), CYP3A4*3 (rs4986910; M445T; c.1334T>C), CYP3A4*1B (rs2740574; c.-392C>T); вторая фаза: делеционный полиморфизм генов *GSTT1* и *GSTM1*; *GSTP1* (c.313A>G); *GCLC* (GAG TNR); *NAT2* (c.191G>A, c.282C>T, c.341T>C, 434A>C, c.481C>T, c.590G>A, c/803A>G, c.845A>C, c.857G>A)[57]. Проведена оценка влияния изучаемых полиморфных вариантов генов на ответ больных муковисцидозом при проведении антибактериальной терапии, предрасположенность к тяжелому хроническому процессу в легких и частоте развития неблагоприятного фармакологического ответа. Исследование проведено на двух славянских популяциях России и Беларуси, в исследование было включено 222 больных. Установлено, что пациенты с генотипом СТ гена *CYP3A4 *1B* (-392C>T) характеризуются потребностью в частой внутривенной антибактериальной терапии и у них чаще наблюдается снижение функции легких, что свидетельствует о тяжести заболевания. Пациентам с генотипом ТТ и СТ гена *NAT2* (481 C>T) чаще требовалась антибактериальная терапия и у них чаще наблюдались нежелательные побочные реакции (НПР). В тоже время, полученные результаты демонстрируют, что у пациентов носителей генотипа ТТ гена *NAT2* (282C>T) и генотипа АА гена *NAT2* (590G>A) ниже риск колонизации патогенной флорой. Носители генотипа АС гена (*CYP2C9*3* I359L (c.1075A>C) чаще имели сохранную функцию легких, но у них была склонность к развитию НПР. Полученные результаты могут играть роль в прогнозировании течения заболевания и ответа на проводимую антибактериальную терапию [57]. Анализ литературы показывает, что исследования в этом направлении должны быть продолжены.

Распределение

Для описания процесса распределения лекарственного препарата в организме в фармакокинетике используется кажущийся объем распределения (Vd). Vd – напрямую отражает процесс установления равновесного распределения препарата в организме. Объем распределения (Vd) часто выше у пациентов с МВ, чем у здоровых субъектов. Это указывает на большее распределение лекарств в тканях организма

и поэтому при МВ существует потребность в более высоких дозах препаратов для достижения сопоставимых концентрации в сыворотке [30]. Эта разница, в первую очередь, результат низкого нутритивного статуса пациентов с МВ, что сопровождается повышенным соотношением мышечной массы тела к жировой ткани. Когда пациенты с МВ и без этой патологии были сопоставимы по росту и весу, то различий в Vd не наблюдалось, что подтверждено результатами исследования ФК азтреонама у взрослых пациентов МВ [58]. При проведении ретроспективного популяционного исследования ФК тобрамицина у взрослых и детей с МВ было получено, что средний объем распределения на кг массы тела у детей составляет 0,363 л / кг по сравнению с 0,294 у взрослых пациентов (p <0,001). Это означает, что для одной и той же целевой пиковой концентрации в сыворотке пациенты в детском возрасте нуждаются в среднем на 20 % более высокой дозе (в мг / кг массы тела) по сравнению с взрослыми. Кроме того, коэффициент вариации объема распределения препарата на кг веса тела является большим (22 % в детской популяции и 15 % во взрослой популяции), что еще больше увеличивает разницу между индивидуумами в диапазоне дозирования тобрамицина (мг / кг) при получении сопоставимых целевых пиковых уровней концентрации в сыворотки. Интересно отметить, что у детей с МВ в этом исследовании кажущийся объем распределения был значительно выше при назначении тобрамицина один раз в день по сравнению с трехкратным применением [59].

Элиминация

В ранних публикациях сообщается о повышении как ренального и печеночного клиренса для различных групп антибиотиков, в том числе аминогликозидов, бета-лактамов, ципрофлоксацина и триметоприма у пациентов с МВ разного возраста, но не младше 4 лет [60]. Проведено несколько исследований для понимания причины ускорения клиренса. В своем обзоре Rey et al. сообщают результаты доплеровского исследования, в котором выявлено повышение скорости печеночного кровотока у пациентов старше 12 лет, что, по мнению авторов, способствует повышению печеночного клиренса. Вероятно, это будет иметь значение при применении препаратов с высоким индексом печеночной экстракции (отношение печеночного клиренса к печеночному кровотоку) [30]. В ретроспективном перекрестном исследовании С. Prestidge у детей с МВ в возрасте от 2 до 18 лет было выявлено наличие клубочковой гиперfiltrации у значительной части пациентов [61]. В ряде работ сообщается о повышении тубулярной секреции некоторых антибиотиков у больных с МВ [62]. Также увеличение клиренса может быть связано с повышением обмена веществ в покое. R. W. Shepherd et al. сравнили расход энергии в покое между группами пациентов с МВ и здоровыми людьми соответствующего возраста. Среднее значения расхода энергии в покое было значительно выше у детей с МВ. Не было

выявлено связи между показателями расхода энергии и состоянием питания или функцией легких у пациентов с МВ [63].

Заключение

Обзор показал, что большинство ФК исследований проводилось с участием взрослых пациентов, однако целый ряд факторов определяет уникальность ФК антибактериальных препаратов у детей. С целью оптимизации антибактериальной терапии при МВ у детей необходимо продолжить исследования по изучению факторов, влияющих на ФК процессы. Для выявления причин, обуславливающих высокий общий клиренс и низкие концентрации препаратов в плазме крови, а впоследствии снижение эффективности антибактериальной терапии необходимо внедрение лекарственного мониторинга. Учитывая этические и технические сложности, требуется применение инновационных протоколов исследований, адаптированных для небольших групп участников исследований, а также использование альтернативных венепункции методов для сбора образцов крови (например, забор микропроб из пальцев). Таким образом, во время внедрения персонализированных подходов к терапии, необходимо разрабатывать индивидуальные схемы подбора антибактериальной терапии при муковисцидозе с применением доступных методов контроля для повышения эффективности терапии.

Статья выполнена при частичном финансировании научной темы «Персонализированная антибактериальная терапия в педиатрии» № ААА-А-А18-118081390037-3

Литература/References

- Капранов НИ, Каширская НЮ. Муковисцидоз. М.:МЕДПРАКТИКА-М; 2014. 672 с. [Kapranov NI, Kashirskaya NYu. Cystic fibrosis (Mucoviscidosis). Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2014, p. 672. (In Russian)]
- Шерман ВД, Каширская НЮ, Кондратьева ЕИ, Воронкова АЮ, Капранов НИ, Амелина ЕЛ, Красовский СА, Петрова НВ, Поляков АВ, Иващенко ТЭ, Павлов АЕ, Зинченко РА, Гинтер ЕК, Куцев СИ, Одинокова ОН, Назаренко ЛП, Ашерова ИК, Гембицкая ТЕ, Ильенкова НА, Каримова ИП, Мерзлова НБ, Намазова-Баранова ЛС, Неретина АФ, Никонова ВС, Орлов АВ, Протасова ТА, Семькин СЮ, Сергиенко ДФ, Симонова ОИ, Шабалова ЛА. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия раздел «Диагностика муковисцидоза» (печатается с сокращением). *Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского*. 2017; 96 (2): 90-98. [Sherman VD, Kashirskaya NY, Kondratyeva EI, Voronkova AY, Kapranov NI, Amelina EL, Krasovskiy SA, Petrova NV, Polyakov AV, Ivaschenko TE, Pavlov AE, Zinchenko RA, Ginter EK, Kutsev SI, Odinokova ON, Nazarenko LP, Asherova IK, Gembitskaya TE, Ilyenkova NA, Karimova IP, Merzlova NB, Namazova-Baranova LS, Neretina AF, Nikonova VS, Orlov AV, Protasova TA, Semykin SY, Sergienko DF, Simonova OI, Shabalova LA. Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, treatment section «Diagnosis of cystic fibrosis» (published in shorter version). *Pediatrics. Journal named after G.N.Speransky*. 2017; 96 (2): 90-98. (In Russian)]

- Dalhoff A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aerosolized antibacterial agents in chronically infected cystic fibrosis patients. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014; 27(4): 753-82. DOI:10.1128/cmr.00022-14

- Hoppe JE, Wagner BD, Accurso F, Zemanick ET, Saggiel SD. Characteristics and outcomes of oral antibiotic treated pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018;17(6):760-768. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.05.015

- Zobell JT, Young DC, Waters CD, Ampofo K, Stockmann C, Sherwin CM, Spigarelli MG Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: VI. Executive summary. *Pediatric Pulmonology*. 2013; 48(6): 525-537. DOI:10.1002/ppul.22757

- Viergever RF, Rademaker CM, Ghersi D. Pharmacokinetic research in children: an analysis of registered records of clinical trials. *BMJ Open*. 2011; 1(1): e000221. DOI:10.1136/bmjopen-2011-000221

- Nicolas J-M, Bouzom F, Hugues C, Ungell A-L. Oral drug absorption in pediatrics: the intestinal wall, its developmental changes and current tools for predictions. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*. 2017; 38(3): 209-230. DOI:10.1002/bdd.2052

- Rey E, Trluyer J-M, Pons G. Drug Disposition in Cystic Fibrosis. *Clinical Pharmacokinetics*. 1998; 35(4): 313-329. DOI:10.2165/00003088-199835040-00004

- Cox KL, Isenberg JN, Ament ME. Gastric acid hypersecretion in cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1982; (1): 559-565

- Rožmanić V, Tješić-Drinković D, Banac S, Ahel V, Tješić-Drinković D, Peršić M, Votava-Raić A. Gastroesophageal reflux and gastric hyperacidity in cystic fibrosis patients. *Pediatrics Today*. 2010; 6(1): 45-52.

- Hallberg K, Fändriks L, Strandvik B. Duodenogastric bile reflux is common in cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2004; 38(3): 312-6.

- Barraclough M, Taylor CJ. Twenty-Four Hour Ambulatory Gastric and Duodenal pH Profiles in Cystic Fibrosis: Effect of Duodenal Hyperacidity on Pancreatic Enzyme Function and Fat Absorption. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1996; 23(1): 45-50.

- Hallberg K, Abrahamsson H, Dalenbäck J. Gastric secretion in cystic fibrosis in relation to the migrating motor complex. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2001; (36): 121-127.

- Sidani SM, Kirchhoff P, Socrates T, Stelter L, Ferreira E, Caputo C, Roberts KE, Bell RL, Egan ME, Geibel JP. ΔF508 mutation results in impaired gastric acid secretion. *Journal of Biological Chemistry*. 2007; 282(9): 6068-6074. DOI:10.1074/jbc.m608427200

- Li L, Somerset S. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: Challenges for nutrition therapy. *Digestive and Liver Disease*. 2014; 46(10): 865-874. DOI:10.1016/j.dld.2014.06.011

- Gilbert J, Kelleher J, Littlewood J M, Evans D F. Ileal pH in Cystic Fibrosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1988; 23(143): 132-134. DOI:10.3109/00365528809090233

- Taylor CJ, Hillel PG, Ghosal S. Gastric emptying and intestinal transit of pancreatic enzyme supplements in cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood*. 1999; (80): 149-52.

18. Белоусов ЮБ, Гуревич КГ. Клиническая фармакокинетика – практика дозирования лекарств. М.: Литтерра; 2005. 288 с. [Belousov YuB, Gurevich KG. Clinical Pharmacokinetics – Practice dosing of drugs. Moscow: Litterra; 2005. 288 p. (In Russian)]
19. Schmidt KD, Abiodun P, Tolckmitt W. Viscosity and electrolyte concentrations in gastric juice from cystic fibrosis children compared to healthy children. *European Journal of Pediatrics*. 1981; 136(2): 193–197. DOI:10.1007/bf00441923
20. Shawahna R. Pediatric Biopharmaceutical Classification System: Using Age-Appropriate Initial Gastric Volume. *The AAPS Journal*. 2016; 18(3): 728–736. DOI:10.1208/s12248-016-9885-2
21. Chan DS, Demers DM, Bass JW. Antimicrobial liquid formulations: a blind taste comparison of three brands of penicillin VK and three brands of amoxicillin. *Annals of Pharmacotherapy*. 1996; 30 (2): 130–132.
22. Collins CE, Francis JL, Thomas P, Henry RL, O'Loughlin EV. Gastric emptying time is faster in cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1997; 25(5): 492–8.
23. Bentur L, Hino B, Shamir R, Elias N, Hartman C, Eschach-Adiv O, Berkowitz D. Impaired gastric myoelectrical activity in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2006; 5(3): 187–191. DOI:10.1016/j.jcf.2006.03.003
24. Corral JE, Dye CW, Mascarenhas MR, Barkin JS, Salathe M. Is Gastroparesis Found More Frequently in Patients with Cystic Fibrosis? A Systematic Review. *Scientifica*. 2016 (2016); 1–11. DOI:10.1155/2016/2918139
25. Cucchiara S, Raia V, Minella R, Frezza T, De Vizia B, De Ritis G. Ultrasound measurement of gastric emptying time in patients with cystic fibrosis and effect of ranitidine on delayed gastric emptying. *The Journal of Pediatrics*. 1996; 128(4): 485–488. DOI:10.1016/s0022-3476(96)70358-x
26. Bonner JJ, Vajjah P, Abduljalil K, Jamei M, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT, Johnson TN. Does age affect gastric emptying time? A model-based metaanalysis of data from premature neonates through to adults. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*. 2015; (36): 245–257. DOI:10.1002/bdd.1937
27. Hallberg K, Fändriks L, Strandvik B. Duodeno-gastric bile reflux is common in cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2004, 38(3): 312–6.
28. Dziekiewicz MA, Banaszekiewicz A, Urzykowska A, Lisowska A, Rachel M, Sands Albrecht P. Gastroesophageal Reflux Disease in Children with Cystic Fibrosis. *Ventilatory Disorders*. 2004; (873): 1–7. DOI:10.1007/5584_2015_154
29. Rovner AJ, Schall JI, Mondick JT, Zhuang H. Delayed Small Bowel Transit in Children With Cystic Fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013; 57(1): 81–84. DOI:10.1097/mpg.0b013e318290d112
30. Сергиенко ВИ, Джеллифф Р, Бондарева ИБ. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. М.: РАМН; 2003. 208 с. [Sergienko VI, Dzhelliff R, Bondareva IB. Applied pharmacokinetics: key points and clinical application. Moscow: RAMS; 2003. 208 p. (In Russian)]
31. Ильченко АА. Желчные кислоты в норме и при патологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010,(4): 3. [Il'chenko AA. Bile acids in health and disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010,(4): 3. (In Russian)]
32. O'Brien S, Mulcahy H, Fenlon H, O'Broin A, Casey M, Burke A, FitzGerald MX, Hegarty JE. Intestinal bile acid malabsorption in cystic fibrosis. *Gut*. 1993; 34 (8):1137–41.
33. Beringer P, Huynh KMT, Kriengkauykiat J, Bi L, Hoem N, Louie S, Gill M. Absolute Bioavailability and Intracellular Pharmacokinetics of Azithromycin in Patients with Cystic Fibrosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005; 49(12): 5013–5017. DOI:10.1128/aac.49.12.5013-5017.2005
34. De Lisle RC, Borowitz D. The Cystic Fibrosis Intestine. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2013; 3(9): a009753–a009753. DOI:10.1101/cshperspect.a009753
35. Hallberg K, Grzegorzczak A, Larson G. Intestinal Permeability in Cystic Fibrosis in Relation to Genotype. Original Articles. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1997; 25(3): 290–295.
36. Sousa T, Paterson R, Moore V, Carlsson A, Abrahamsson B. The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008; 363(1-2): 1–25. DOI:10.1016/j.ijpharm.2008.07.009
37. Rogers GB, Narkewicz MR. The CF gastrointestinal microbiome: Structure and clinical impact. *Pediatric Pulmonology*. 2016; 51(44): 35–44. DOI:10.1002/ppul.23544
38. Dror T, Dickstein Y, Dubourg, Paul M. Microbiota manipulation for weight change. *Microbial Pathogenesis*. 2017; (106): 146–161. DOI:10.1016/j.micpath.2016.01.002
39. Johnson TN, Thomson M. Intestinal Metabolism and Transport of Drugs in Children: The Effects of Age and Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008; 47(1), 3–10. DOI:10.1097/mpg.0b013e31816a8cca
40. Anderson GD, Lynn AM. Optimizing Pediatric Dosing: A Developmental Pharmacologic Approach. *Pharmacotherapy*. 2009; 29(6): 680–690. DOI:10.1592/phco.29.6.680
41. Johnson TN, Tanner MS, Taylor CJ, Tucker GT. Enterocytic CYP3A4 in a paediatric population: developmental changes and the effect of coeliac disease and cystic fibrosis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2002; 51(5): 451–460. DOI:10.1046/j.1365-2125.2001.01370.x
42. Gibbs JP, Liacouras CA, Baldassano RN, Slattery JT. Up-regulation of glutathione S-transferase activity in enterocytes of young children. *Drug Metabolism and Disposition*. 1999; (27): 1466–1469.
43. Feuillet-Fieux MN, Nguyen-Khoa T, Lorient MA, Kelly M, de Villartay P, Sermet I, Verrier P, Bonnefont JP, Beaune P, Lenoir G, Lacour B. Glutathione S-transferases related to *P. aeruginosa* lung infection in cystic fibrosis children: preliminary study. *Clinical Biochemistry*. 2009; 42(1-2):57–63. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2008.09.116
44. Bergamini G, Cigana C, Sorio C, Peruta MD, Pompella A, Corti A, Melotti P. Effects of Azithromycin on Glutathione S-Transferases in Cystic Fibrosis Airway Cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2009; 41(2): 199–206. DOI:10.1165/rcmb.2008-0013oc
45. Kearns GL. Hepatic Drug Metabolism in Cystic Fibrosis: Recent Developments and Future Directions. *Annals of Pharmacotherapy*. 1993; 27(1): 74–79. DOI:10.1177/106002809302700117

46. Tachibana M. Acyl glucuronidation of fluoroquinolone antibiotics by the UDP-glucuronosyltransferase 1A subfamily in human liver microsomes. *Drug Metabolism and Disposition*. 2005; 33(6): 803–811. DOI:10.1124/dmd.104.003178
47. Estudante M, Morais JG, Soveral G, Benet LZ. Intestinal drug transporters: An overview. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2013; 65(10): 1340–1356. DOI:10.1016/j.addr.2012.09.042
48. Mooij MG, Schwarz UI, de Koning BAE, Leeder JS, Gaedigk R, Samsom JN, de Wildt SN. Ontogeny of Human Hepatic and Intestinal Transporter Gene Expression during Childhood: Age Matters. *Drug Metabolism and Disposition*. 2014; 42(8): 1268–1274. DOI:10.1124/dmd.114.056929
49. Bremer S, Hoof T, Wilke M, Busche R, Scholte B, Riordan Jr, Maass G, Tümmler B. Quantitative expression patterns of multidrug-resistance P-glycoprotein (MDR1) and differentially spliced cystic-fibrosis transmembrane-conductance regulator mRNA transcripts in human epithelia. *European Journal of Biochemistry*. 1992; 206(1):137-49. DOI:10.1111/j.1432-1033.1992.tb16911.x
50. Susanto M. Can the enhanced renal clearance of antibiotics in cystic fibrosis patients be explained by P-glycoprotein transport? *Pharmaceutical Research*. 2002; 19(4): 457-462. DOI:10.1023/a:1015191511817
51. Kobelska-Dubiel N. Liver disease in cystic fibrosis. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2014; 9(3): 136-41
52. Slitt AL, Allen K, Morrone J, Aleksunes LM, Chen C, Maher JM. Regulation of transporter expression in mouse liver, kidney, and intestine during extrahepatic cholestasis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. 2007; 1768(3): 637–647. DOI:10.1016/j.bbamem.2006.10.008
53. Canet MJ, Cherrington NJ. Drug disposition alterations in liver disease: extrahepatic effects in cholestasis and nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2014; 10(9): 1209-19.
54. Fisher CD, Lickteig AJ, Augustine LM, Ranger-Moore J, Jackson JP, Ferguson SS, Cherrington NJ. Hepatic cytochrome P450 enzyme alterations in humans with progressive stages of Non-alcoholic fatty liver disease. *Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals*. 2009; 37(10): 2087-94.
55. Kennedy M. Activities of cytochrome P450 1A2, N-acetyltransferase 2, xanthine oxidase, and cytochrome P450 2D6 are unaltered in children with cystic fibrosis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2004; 75(3): 163–171. DOI:10.1016/j.cpt.2003.10.005
56. Dalbøge CS, Nielsen XC, Dalhoff K, Alffenaar JW, Duno M, Buchard A, Høiby N. Pharmacokinetic variability of clarithromycin and differences in CYP3A4 activity in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014; 13(2): 179–185. DOI:10.1016/j.jcf.2013.08.008
57. Кондратьева ЕИ, Новоселова ОГ, Петрова НВ, Зинченко РА, Куцев СИ. Фармакогенетика и персонализированная антибактериальная терапия. Вестник Росздавнадзора. 2018; (2): 30-39. [Kondrat'eva EI, Novoselova OG, Petrova NV, Zinchenko RA, Kucev SI. *Pharmacogenetics and personalized antibiotic therapy*. *Vestnik Roszdavnadzora*. 2018; (2): 30-39. (In Russian)]
58. Vinks AA, van Rossem RN, Mathot RAA, Heijerman HGM, Mouton JW. Pharmacokinetics of Aztreonam in Healthy Subjects and Patients with Cystic Fibrosis and Evaluation of Dose-Exposure Relationships Using Monte Carlo Simulation. *Antimicrobial Agents and Chemotherap.* 2007; 51(9): 3049–3055. DOI:10.1128/aac.01522-06
59. Touw DJ, Knox AJ, Smyth A. Population pharmacokinetics of tobramycin administered thrice daily and once daily in children and adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2007; 6(5): 327–333. DOI:10.1016/j.jcf.2006.12.007
60. Touw DJ. Clinical pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis. *Pharmacy World and Science*. 1998; 20(4): 149–160. DOI:10.1023/a:1008634911114
61. Prestidge C, Chilvers MA, Davidson AGF, Cho E, McMahon V, White CT. Renal function in pediatric cystic fibrosis patients in the first decade of life. *Pediatric Nephrology*. 2010; 26(4): 605–612. DOI:10.1007/s00467-010-1737-1
62. Vinks AA, Den Hollander JG, Overbeek SE, Jelliffe RW. Population pharmacokinetic analysis of nonlinear behavior of piperacillin during intermittent or continuous infusion in patients with cystic fibrosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003; 47(2): 541-7. DOI: 10.1128/AAC.47.2.541-547.2003
63. Shepherd RW, Greer RM, McNaughton SA, Wotton M, Cleghorn GJ. Energy expenditure and the body cell mass in cystic fibrosis. *Nutrition 2001*; (17): 22–25. DOI:10.1016/s0899-9007(00)00470-6

Сведения об авторах

Кондакова Юлия Александровна, врач педиатр, Городской центр муковисцидоза; Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи; адрес: Российская Федерация, 630007, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 3; тел.: +7(383)2231694; e-mail: yulakondakova@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1768-845X>

Воронкова Анна Юрьевна, к.м.н., Медико-генетический научный центр; адрес: Российская Федерация, 115478, г. Москва, Москворечье, стр. 1; Московский областной консультативно-диагностический центр для детей; адрес: Российская Федерация, 141009, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1; тел.: +7(495) 1110303; e-mail: voronkova111@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8183-7990>

Зырянов Сергей Кенсариневич, д.м.н., профессор, Российский Университет Дружбы Народов; адрес: Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6; тел.: +7(495) 4345300; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Бондарева Ирина Борисовна, д.б.н., профессор, Российский Университет Дружбы Народов; адрес: Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6; тел.: +7(495) 4345300

Author information

Yulia A. Kondakova, pediatrician, Municipal Children's Clinical Emergency Hospital; Address: 3, Krasny Prospekt, Novosibirsk, Russian Federation 630007; Phone: +7(383)2231694; e-mail: yulakondakova@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1768-845X>

Anna Yu. Voronkova, Cand.Med.Sci., Medical Genetic Research Center; Address: Moskvorechie 1, Moscow, Russian Federation 115478; Moscow Regional Consultative Diagnostic Center for Children; Address: 24A, build.1, Comintern Str., Moscow region, Mytishchi, Russian Federation 141009; Phone: +7(495) 1110303; e-mail: voronkova111@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8183-7990>

Sergey K. Zyryanov, Dr.Med.Sci., professor, Peoples' Friendship University of Russia; Address: 6, Miklukho-Maklaya, Moscow, Russian Federation 117198; Phone: +7(495) 4345300; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Irina B. Bondareva, Dr.Biol.Sci., Professor, Peoples' Friendship University of Russia; Address: 6, Miklukho-Maklaya, Moscow, Russian Federation, 117198; Phone: +7(495) 4345300

Поступила 08.01.2019 г.
Принята к печати 13.02.2019 г.
Received 08 January 2019
Accepted for publication 13 February 2019