

Применение таргетной терапии лумакафтором/ивакафтором у больных муковисцидозом

А.Г. Черменский^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1487-4182>, Tchernemski@mail.ru

Т.Е. Гембицкая¹, <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>

А.В. Орлов^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0002-2069-7111>

В.Р. Махмутова³, <https://orcid.org/0000-0002-1105-1204>

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Городская многопрофильная больница №2; 194354, Россия, Санкт-Петербург, пер. Учебный, д. 5

⁴ Детская городская больница Святой Ольги; 194156, Россия, Санкт-Петербург, Земледельческая ул., д. 2

Резюме

Принятая базисная терапия муковисцидоза (МВ) до последнего времени являлась симптоматической и направленной на замедление патологических процессов в основном со стороны респираторной системы и желудочно-кишечного тракта, обусловленных дефектом гена *МВТР*. Новые стратегические возможности появились с 2012 г. и были направлены на исправление дефекта гена или его продукта. Мутация в гене муковисцидоза нарушает работу белка муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР, или CFTR в английской транскрипции), который располагается на поверхности апикальной мембраны эпителиальных клеток и функционирует как хлорный канал. Базисным достижением для новой терапии МВ стало открытие малых молекул, восстанавливающих процессы синтеза, транспорта к мембране или работу неполноценного белка МВТР. Эффективность лекарственных средств, восстанавливающих функцию *МВТР*, связана со способностью молекул обеспечить доставку адекватного количества белка CFTR на поверхность эпителиальной клетки и/или улучшить его функциональную активность. Среди них в клинической практике выделяют корректоры и потенциаторы для фармакологического модулирования ионного транспорта. Корректоры – лекарственные вещества, позволяющие мутантному белку МВТР пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране (при мутациях II класса). Действие потенциаторов направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком МВТР (мутации III–IV классов). Целью данной статьи является анализ литературных источников, результатов клинических испытаний по применению модуляторов МВТР, включающих сочетания потенциатора и корректора. Оценивалась их эффективность и безопасность. Использованы 20 литературных источников и приведено собственное клиническое наблюдение. Дана положительная оценка действия модулятора, сочетания потенциатора и корректора, его безопасности и хорошей переносимости. В заключении определены место и показания назначения препаратов данного класса, число больных в РФ, нуждающихся в подобном лечении.

Ключевые слова: лумакафтор, ивакафтор, *F508del*, ген *МВТР*, белок МВТР, модуляторы, потенциаторы, корректоры

Для цитирования: Черменский А.Г., Гембицкая Т.Е., Орлов А.В., Махмутова В.Р. Применение таргетной терапии лумакафтором/ивакафтором у больных муковисцидозом. *Медицинский совет*. 2022;16(4):98–106. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-98-106>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of targeted therapy lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis

Alexey G. Chermensky^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1487-4182>, Tchernemski@mail.ru

Tatiana E. Gembitskaya¹, <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>

Aleksander V. Orlov^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0002-2069-7111>

Victoriia R. Makhmutova³, <https://orcid.org/0000-0002-1105-1204>

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

³ City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5, Uchebnyi Lane, St Petersburg, 194354, Russia

⁴ St Olga Children's City Hospital; 2, Agricultural St., St Petersburg, 194156, Russia

Abstract

Accepted, basic therapy of cystic fibrosis (CF), until recently, was symptomatic and aimed at slowing down pathological processes, mainly from the respiratory system and gastrointestinal tract, caused by a defect in the *CFTR* gene. New strategic opportunities have emerged since 2012 and are aimed at correcting a defect in a gene or its product. A mutation in the cystic fibrosis gene

disrupts the function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein (CFTR or CFTR in English transcription), which is located on the surface of the apical membrane of epithelial cells and functions as a chloride channel. The basic achievement for the new CF therapy was the discovery of small molecules that restore the processes of synthesis, transport to the membrane, or the functioning of the defective CFTR protein. The effectiveness of drugs that restore CFTR function is related to the ability of the molecules to deliver an adequate amount of the CFTR protein to the surface of the epithelial cell and/or improve its functional activity. Among them, correctors and potentiators for pharmacological modulation of ion transport are distinguished in clinical practice. Correctors are medicinal substances that allow the mutant CFTR protein to pass through the system of intracellular quality control and take the correct location on the apical membrane (with class II mutations). The action of potentiators is aimed at restoring (activating) the function of the ion channel formed by the mutant CFTR protein (class III–IV mutations). The purpose of this article is to analyze the literature sources, the results of clinical trials on the use of CFTR modulators, including combinations of a potentiator and a corrector. Their effectiveness and safety were evaluated. Literature sources (20) are used and own clinical observation is given. A positive assessment of the action of the modulator, the combination of a potentiator and a corrector, its safety and good tolerability is given. In conclusion, the place and indications for prescribing drugs of this class, the number of patients in the Russian Federation in need of such treatment are determined.

Keywords: lumacaftor, ivacaftor, *F508del*, *CFTR* gene, CFTR protein, modulators, potentiators, correctors

For citation: Chermensky A.G., Gembitskaya T.E., Orlov A.V., Makhmutova V.R. The use of targeted therapy lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(4):98–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-98-106>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) – генетически обусловленное, моногенное, прогрессирующее заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов с нарушением функции ионных каналов и формированием обезвоженного вязкого секрета. Заболевание, несмотря на проводимую терапию, имеет неблагоприятный прогноз.

В патологический процесс вовлекаются в первую очередь респираторная система и желудочно-кишечный тракт. Мутация в гене муковисцидоза нарушает работу белка муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР, или CFTR в английской транскрипции), который располагается на поверхности апикальной мембраны эпителиальных клеток и функционирует как хлорный канал. Измененная аминокислотная последовательность препятствует процессингу (созреванию) белка, его продвижению к апикальной мембране, встраиванию его в мембрану клетки и пропускную способность для хлора. Нарушение количества и функции белка МВТР в эпителиальных клетках приводит к блокаде транспорта ионов хлора и увеличению абсорбции ионов натрия, что сопровождается дегидратацией и увеличением вязкости секрета. Как было сказано выше, в первую очередь страдает бронхиальное дерево, придаточные пазухи носа, сгущается панкреатический сок, желчь. Мокрота накапливается, инфицируется и вызывает обструкцию, воспаление и повреждение дыхательных путей, неуклонное ухудшение функции легких и развитие дыхательной недостаточности [1]; сгущение секрета поджелудочной железы приводит к тяжелой мальабсорбции, воспалительным изменениям кишечника, поражению ткани самой железы с последующим поражением островков Лангерганса и развитием МВ-ассоциированного сахарного диабета.

После открытия гена *МВТР* в 1989 г. к настоящему времени описано более 2 000 мутаций или вариантов

нуклеотидной последовательности, из них на 31.07.2020 на веб-сайте международного проекта CFTR2¹ представлены 360 клинически значимых патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *МВТР*. Наиболее распространенной мутацией у представителей белой расы является *F508del*, которая в большинстве случаев связана с появлением первых клинических признаков МВ в раннем возрасте и развитием панкреатической недостаточности [1, 2]. По данным регистра больных МВ, в Российской Федерации в 2020 г. частота мутации *F508del* (по новой номенклатуре *c.1521_1523del CTT (p.Phe508del, F508del)*) составляет 52,81%, *CFTRdele2,3* – 6,21%, *E92K* – 3,00% [2].

ТАРГЕТНАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ МУКОВИСЦИДОЗА

Муковисцидоз является достаточно тяжелым заболеванием со сниженным качеством жизни, хотя из фатальных заболеваний в детском возрасте превратился в хроническую болезнь взрослых с поражением различных систем и органов. Несмотря на достижения в терапии, направленной на устранение симптомов заболевания, увеличение продолжительности жизни пациентов, медиана прогнозируемой продолжительности жизни у лиц, гомозиготных по *F508del*, в разных странах составляет от 20 до 40–50 лет [3]. Принятая в настоящее время базисная терапия муковисцидоза (антибактериальная, муколитическая, заместительная терапия микросферическими панкреатическими ферментами) имеет целью замедление патологических процессов, обусловленных снижением содержания или активности белка МВТР. Благодаря достижениям современной генетики, биофизики, геномики и медицинской науки в целом, появились новые возможности персонализированного подхода к терапии больных МВ. Наиболее перспективным направ-

¹ <https://cfr2.org>.

лением является генно-инженерная терапия, направленная на введение в клетки здорового гена, на основе которого будет вырабатываться полноценно функционирующий хлорный канал. Однако, несмотря на десятилетия разработки данного направления (практически с 1989 г.), пока генная терапия остается терапией будущего. Очень важным результатом развития фармакотерапии МВ является стратегия лечения, направленного на восстановление структуры и функции белка МВТР. Базисным достижением для новой терапии МВ стало открытие малых молекул, восстанавливающих процессы синтеза, транспорта к мембране или работу неполноценного белка МВТР [4–6]. Эффективность лекарственных средств, восстанавливающих функцию МВТР, связана со способностью молекул обеспечить доставку адекватного количества белка CFTR на поверхность эпителиальной клетки и/или улучшать его функциональную активность (рис. 1) [7]. Это стало началом эпохи таргетной патогенетической терапии муковисцидоза.

Препараты, действие которых направлено на восстановление функции белка МВТР, называются CFTR-модуляторами. Среди них в клинической практике выделяют корректоры и потенциаторы для фармакологического модулирования ионного транспорта.

Корректоры – лекарственные вещества, позволяющие мутантному белку МВТР пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране (при мутациях II класса): 4-фенилбутират/генистин, аналог силденафила – КМ11060, куркумин, VX-809.

Мишенью для потенциаторов являются молекулы мутантного белка МВТР, располагающиеся в апикальной

мембране. Действие потенциаторов направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком МВТР (мутации III–IV классов). К потенциаторам относятся генистин, VX-770.

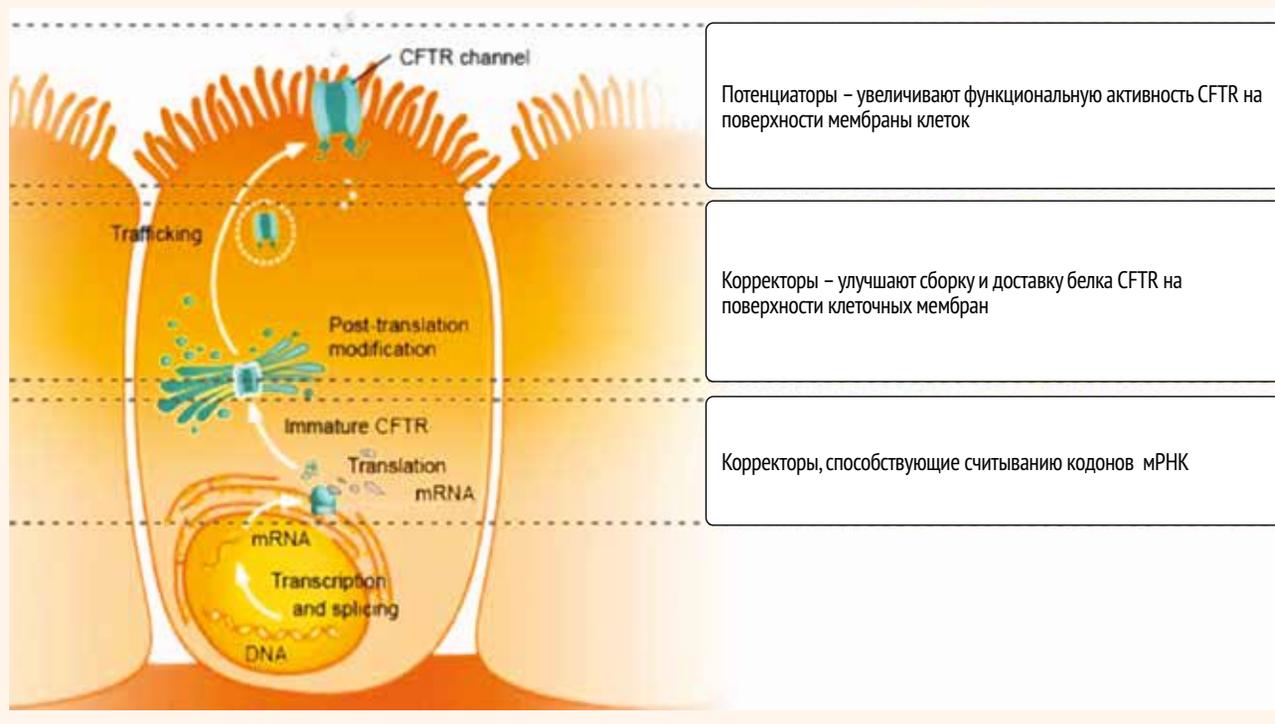
Первый одобренный к применению FDA в 2012 г. потенциатор ивакафтор успешно применяется в качестве монотерапии, а также и при комбинации с корректорами первого поколения.

В настоящее время разработано несколько одно-, двух- и трехкомпонентных препаратов. В РФ зарегистрирована комбинация Ивакафтор+Лумакафтор (Vertex Pharmaceuticals Incorporated), направленная на исправление нарушений МВТР, вызванных гомозиготным носительством мутации *F508del*. Аллельная частота *F508del* в России составляет 52%. По данным регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации в 2020 г., доля больных с генотипом *F508del/F508del* составила 28% [8].

Мутация *F508del* вызывает дефект процессинга, который резко снижает уровень белка в эпителиальной мембране. Для каналов, достигающих клеточной поверхности, мутация также нарушает открытие каналов. Вместе эти эффекты приводят к минимальной транспортной активности хлорида МВТР. Поэтому считается, что восстановление транспорта хлоридов при *F508del* требует как минимум двух шагов: коррекции клеточного неправильного процессинга для увеличения количества функционально мутировавшего МВТР и потенцирования для дальнейшего увеличения открытия каналов.

Лумакафтор представляет собой корректор, который исправляет неправильный процессинг МВТР и увеличивает количество на клеточной поверхности белка. Ивакафтор является потенциатором МВТР, который уве-

- **Рисунок 1.** Механизмы действия CFTR-модуляторов (адаптировано из [3])
- **Figure 1.** Mechanisms of action of CFTR modulators (adapted from [3])



личивает вероятность открытия каналов МВТР (т. е. долю времени, в течение которого каналы открыты) [9]. Комбинация лумакафтора с ивакафтором показала большее увеличение транспорта хлоридов, чем каждый из этих агентов по отдельности [8].

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

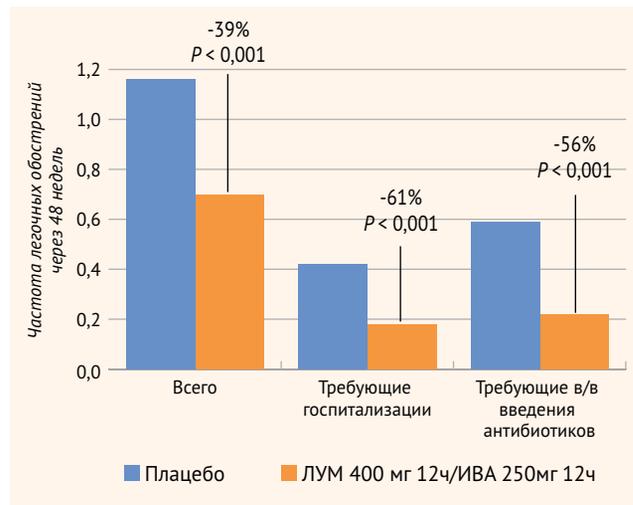
Основным исследованием эффективности и безопасности комбинации лумакафтор/ивакафтор в терапии больных МВ были два последовательных исследования TRAFFIC/TRANSPORT и PROGRESS, которые в течение 2 лет проводились в 187 центрах в Северной Америке, Европе и Австралии. Оценка эффективности показала, что улучшение функции легких было замечено уже на 15-й день и варьировало от 4,3 до 6,7% по ОФВ1 ($p < 0,001$ для всех групп). От 39 до 46% пациентов, получавших Лумакафтор/Ивакафтор (в разных режимах дозирования), отмечали улучшение ОФВ1 на 5%, от 24 до 27% – на 10% или выше. Частота обострений была значительно ниже в обеих группах, получавших лумакафтор/ивакафтор, чем в группе плацебо: на 30% ниже в группе лумакафтора (600 мг/д) и на 39% ниже в группе лумакафтора (400 мг) каждые 12 ч ($P = 0,001$ и $P < 0,001$ соответственно). На 61% снизилась частота обострений, требующих госпитализации, и на 56% – частота обострений, требующих внутривенной антибактериальной терапии (рис. 2) [10]. ОФВ1 и частота легочных обострений являются сильными предикторами выживаемости и, таким образом, остаются важными для оценки новых методов лечения муковисцидоза.

Изменение ИМТ у пациентов, которые перешли из TRAFFIC/TRANSPORT в исследование PROGRESS, носило стабильно позитивный характер (рис. 3) [11].

Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 28,6% пациентов в группе плацебо и у 17,3–22,8% пациентов в группах лумакафтор/ивакаф-

● **Рисунок 2.** Частота легочных обострений через 48 нед. (адаптировано из [6])

● **Figure 2.** Rate of pulmonary exacerbations at 48 weeks (adapted from [6])

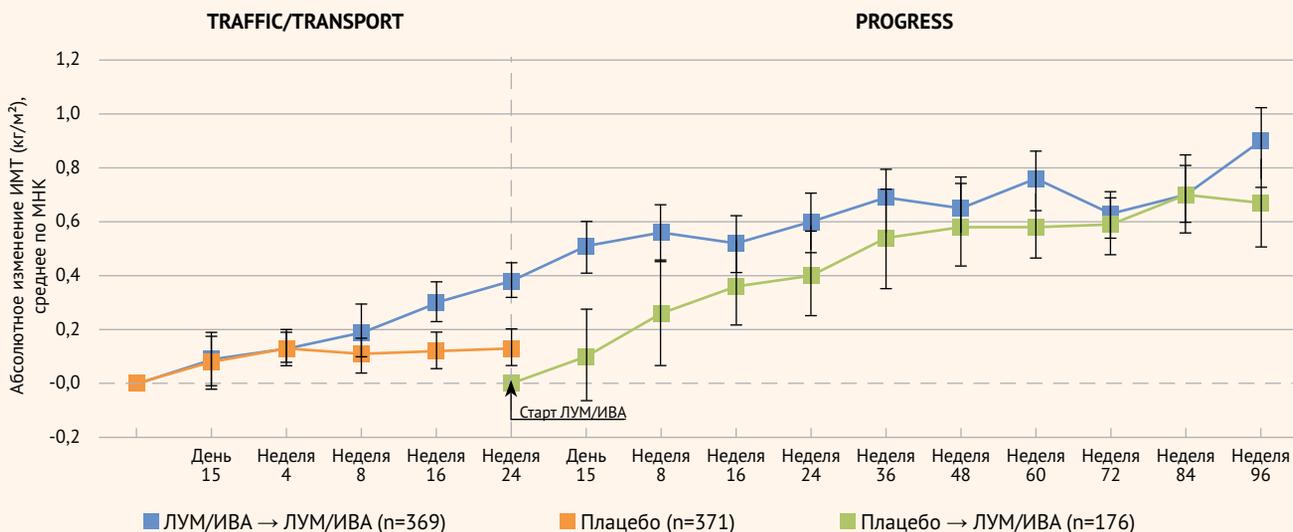


тор. Во всех группах инфекционное легочное обострение было наиболее частым серьезным нежелательным явлением (возникло у 24,1% пациентов в группе плацебо и у 13,0% пациентов в объединенных группах лумакафтора/ивакафтора). Нежелательные явления, о которых чаще всего сообщалось в группах лумакафтора/ивакафтора, отмечены преимущественно со стороны органов дыхания, большинство из них были легкой и средней степени тяжести, включали одышку и стеснение в груди. Необходимо отметить, что нежелательные явления в группах пациентов, получавших лумакафтор/ивакафтор, были преимущественно и проявлениями МВ.

У пациентов, у которых в течение 1–2 дней после начала терапии возникали нежелательные явления, связанные с респираторными симптомами, и которые

● **Рисунок 3.** Изменение ИМТ у пациентов, которые перешли из TRAFFIC/TRANSPORT в исследование PROGRESS (адаптировано из [7])

● **Figure 3.** Change in BMI in patients who switched from TRAFFIC/TRANSPORT to the PROGRESS study (adapted from [7])



не прекращали режим исследования, явления обычно разрешались в течение первых 2–3 нед. терапии.

Серьезные нежелательные явления, связанные с нарушением функции печени, не наблюдались в группе плацебо и были зарегистрированы у семи пациентов в группах получавших лумакафтор/ивакафтор. После прекращения или прерывания указанной терапии (лумакафтор/ивакафтор) функция печени у всех пациентов значительно улучшилась, а результаты функциональных проб печени вернулись к исходному уровню у шести пациентов.

Подобное исследование было проведено с участием тяжелых больных МВ с ОФВ1 менее 40% в течение 24 нед. ($n = 46$). Анализ эффективности комбинации лумакафтор/ивакафтор показал повышение индекса массы тела на 0,29 (в среднем 0,9 кг в абсолютном выражении) и двукратное снижение потребности в госпитализации (1,15 против 2,78), длительности антибактериальной внутривенной терапии (11,38 против 19,89). Профиль безопасности ЛУМ/ИВА у пациентов с ОФВ1 < 40% соответствовал установленному в других исследованиях и соответствовал ожидаемому для пациентов с прогрессирующим заболеванием легких, хотя частота респираторных НЯ была ожидаемо выше [12].

Интересной особенностью этого исследования было то, что часть пациентов в течение первых 1–2 нед. принимала препарат в половинной дозе и имела меньшие, по сравнению с полной дозой, частоту и выраженность побочных явлений.

Во Франции было проведено многоцентровое обсервационное исследование с целью оценки эффектов лечения лумакафтором/ивакафтором. В него были включены взрослые пациенты с МВ из 11 крупных центров МВ ($N = 53$). Это также было исследование тяжелых пациентов с ОФВ1 менее 40% от должного. Особенностью исследования являлось то, что это было наблюдение терапии пациентов в реальных условиях.

Среднее абсолютное изменение ОФВ1 составило +2,06% после одного месяца лечения ($p = 0,086$) и +3,19% через 3 мес. ($p = 0,009$). Но изменения индекса массы тела не наблюдалось. Респираторные нежелательные явления возникали в 51% случаев и привели к прекращению лечения в 24 случаях. Важным результатом исследования было то, что респираторные нежелательные явления в основном возникали в начале лечения и в целом разрешились в течение 2 нед. терапии [13].

В исследовании, проведенное в 38 центрах терапии МВ США, были включены 193 гомозиготных по *F508del* пациентов с муковисцидозом в возрасте 6 лет и старше. В исследовании не наблюдалось статистически значимого изменения ОФВ1 по сравнению с исходным уровнем, существенных изменений в частоте госпитализаций по поводу легочных обострений и колонизации *Ps. Aeruginosa* на фоне лечения. Абсолютный ОФВ1 (в литрах) действительно увеличивался на протяжении всего исследования, вероятно, отражая влияние роста легких у детей. Уровень хлоридов пота снизился по сравнению с исходным уровнем (среднее изменение -18,5 ммоль/л; $p < 0,001$) и это снижение сохранялось на протяжении всего периода исследования. В отличие

от отсутствия значимых изменений функции легких нутриционный статус улучшился, о чем свидетельствует процентиль ИМТ у детей и абсолютный ИМТ у взрослых. Процентиль ИМТ у лиц моложе 20 лет ($n = 125$) неуклонно увеличивался на протяжении всего исследования по сравнению с исходным средним значением на 0,8% через 1 мес., на 2,9% – через 3 мес. и на 3,1% – через 12 мес. Среди лиц в возрасте 20 лет и старше ($n = 68$) ИМТ через 3 мес. увеличился на 0,21 кг/м², а через 12 мес. – на 0,42 кг/м².

Большое количество пациентов и широкий возрастной спектр позволили исследователям выявить возрастные особенности терапии лумакафтором/ивакафтором. Стратификация по возрасту показала, что значительное улучшение ОФВ1 наблюдалось только у подростков (от 12 до 18 лет) и молодых людей (от 18 до 30 лет) и у тех, у кого исходный уровень ОФВ1 был 50–90%. Нутритивные преимущества наблюдались в зависимости от возраста и тяжести заболевания и были наиболее очевидны у более молодых пациентов. Были отмечены также половые различия успешности терапии: 66% субъектов мужского пола (27 из 41) продемонстрировали положительный эффект таргетной терапии, тогда как среди женщин их было только 42% (22 из 52) [14].

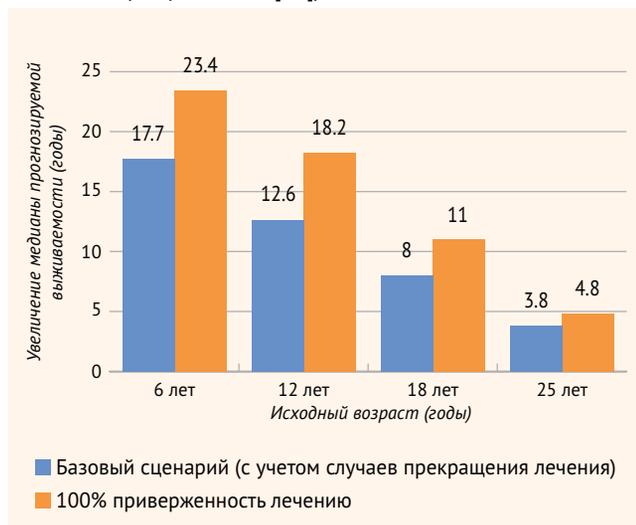
Это подтверждает и имитационное моделирование пациентов с муковисцидозом в США в возрасте ≥ 6 лет, гомозиготных по мутации *F508del*. Исследование показало, что назначение таргетной терапии в возрасте 6 лет позволяет увеличить ожидаемую продолжительность жизни на 6 лет (с 17,7 лет до 24,4 лет). Чем позже назначается терапия, тем меньшее влияние на продолжительность жизни она оказывает (рис. 4) [15].

Поражение легких остается ведущей причиной тяжести течения заболевания и смертности при муковисцидозе. Однако внелегочные осложнения, такие как муковисцидоз-ассоциированный диабет, связанный с муковисцидозом, и поражение печени, являются крайне важными отягощающими факторами [16]. Печеночные проявления муковисцидоза обширны и включают неонатальный холестаз, повышение уровня трансаминаз, стеатоз печени, фокальный билиарный цирроз, мультилобулярный цирроз и портальную гипертензию. Муковисцидоз-ассоциированный диабет встречается примерно у 20% подростков и у 40–50% у взрослых [17]. Основные исследования эффективности таргетной терапии оценивали именно влияние на легочные проявления муковисцидоза, но несколько исследований касались внелегочных эффектов.

В исследовании KIWI, проведенном в 15 больницах США, Великобритании и Канады, включавшем детей в возрасте от 2 до 5 лет весом 8 кг и более, было показано положительное влияние Ивакафтора на панкреатическую функцию. Среднее абсолютное изменение фекальной эластазы-1 на 24-й нед. относительно начального уровня составило 99,8 $\mu\text{g/g}$ ($P = 0,0009$), иммунореактивного трипсиногена как маркера панкреатического стресса – 20,7 нг/мл ($P = 0,0002$). Процент пациентов с фекальной эластазой-1 < 200 $\mu\text{g/g}$ после 24 нед. терапии составлял только 77% против 96% в начале исследования, а у 41% пациентов по крайней мере в одном измерении были отмечены уров-

● **Рисунок 4.** Зависимость увеличения медианы прогнозируемой выживаемости от возраста, в котором пациент начал получать лечение комбинацией ивакафтор + лумакафтор (адаптировано из [11])

● **Figure 4.** Increase in median survival as a function of age at which the patient started treatment with ivacaftor + lumacaftor (adapted from [11])



ни фекальной эластазы более 100 $\mu\text{г/г}$ [18]. У пациентов с МВ рН проксимального отдела тонкой кишки в течение времени остается кислой. Липаза и протеаза необратимо инактивируются при низкой рН (будь то естественная или панкреатическая заместительная терапия). Средний интервал времени для достижения и поддержания рН 5,5 до применения корректора составляет около 40 мин и снижается при применении таргетной терапии до 8 мин [19].

После начала приема ивакафтора наблюдалось значительное снижение уровня кальпротектина в стуле (154,4 против 87,5 мг/кг , $p = 0,03$) и не было отмечено значительных изменений уровней М2-пируваткиназы в стуле по сравнению с периодом до начала лечения [20]. Также было показано влияние ивакафтора на частоту рецидивов панкреатита у пациентов с МВ: за 12 мес. терапии ни у одного из пациентов (у которых ранее было до 5 обострений в год) не было рецидивов панкреатита или необходимости госпитализации [21].

В исследовании, проведенном в США (635 пациентов, получавших ивакафтор, и 1 874 пациента из группы сравнения) и Великобритании (293 пациента и 1 433 пациента группы сравнения), динамика развития муковисцидоз-ассоциированного диабета была ниже в когорте пациентов, получавших таргетную терапию, чем в группе сравнения (на 12,1 против 18,3 процентных пункта) [22].

В перекрестном исследовании состояние печени у пациентов с муковисцидозом, получавших лумакафтор/ивакафтор, по данным магнитно-резонансной томографии следующее: содержание жира в протонной плотности было значительно ниже, чем у пациентов с муковисцидозом, не получавших модулятор МВТР [17].

Далее приводим клиническую демонстрацию пациента П. (собственный опыт применения комбинации лумакафтор/ивакафтор у больного муковисцидозом).

КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕМОНСТРАЦИЯ

Пациент П. 2006 г. рождения является гомозиготой по мутации *F508del*. Уровень хлоридов пота 111 ммол/л . Имеет тяжелую панкреатическую недостаточность (уровень фекальной эластазы менее 15 мкг/г).

С 2018 г. регистрируется хроническая синегнойная инфекция, с учетом которой получает курсы ингаляционных противосинегнойных антибиотиков (тобрамицин, колистин) и в/в антибактериальную терапию при обострении заболевания. В апреле 2019 г. обследование показало наличие сахарного диабета, связанного с муковисцидозом. Получает низкие дозы инсулина для контроля сахара крови. В 2020 г. зарегистрирован полипозный риносинусит и подтверждены распространенные цилиндрические бронхоэктазы практически во всех отделах легких, но с преимущественным поражением левого легкого (без отрицательной динамики в сравнении с 2017 г.).

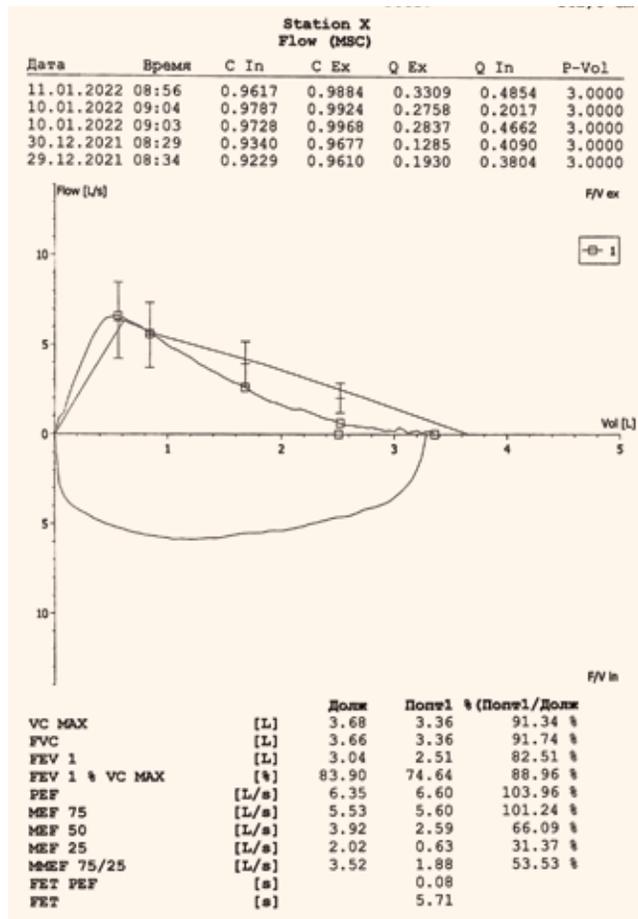
Базисная терапия включает ежедневные ингаляции гипертонических растворов соли (7%-ный NaCl с 0,1%-ным гиалуронатом натрия), дорназы альфа, противосинегнойных антибиотиков. Пациент получает внутрь препараты микросферического панкреатина в дозе 250 000 ЕД в сутки при расчете на содержание липазы, урсодезоксихолевую кислоту 500 мг/сут . Для контроля глюкозы крови ежедневно п/к получает 1 ЕД пролонгированного инсулина (препарат Лантус) и при уровне глюкозы более 10 ммоль/л дополнительно препараты инсулина короткого действия. Во время обострений заболевания, помимо антибактериальной в/в терапии, обычно дополнительно назначаются ингаляции бронхолитиков и ингаляционных стероидов (ипратропий бромид/фенотерол и будесонид). Обострения вторичного хронического бронхита до 2021 г. отмечались 2–3 раза в год и требовали курсов в/в антибактериальной терапии в течение 14–20 дней.

При обследовании в сентябре-октябре 2021 г. вес составил 43 кг , рост 162 см . МРИ = 86%, ИМТ = 16,4. Данные соответствуют белково-калорийной недостаточности (БКН) 2-й ст. При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) показатели не были нарушены (ЖЕЛ = 3,36 л/с , или 91,7% от должных величин; ОФВ1 = 2,51 л/с , или 82,5% от должных величин) (рис. 1, 2).

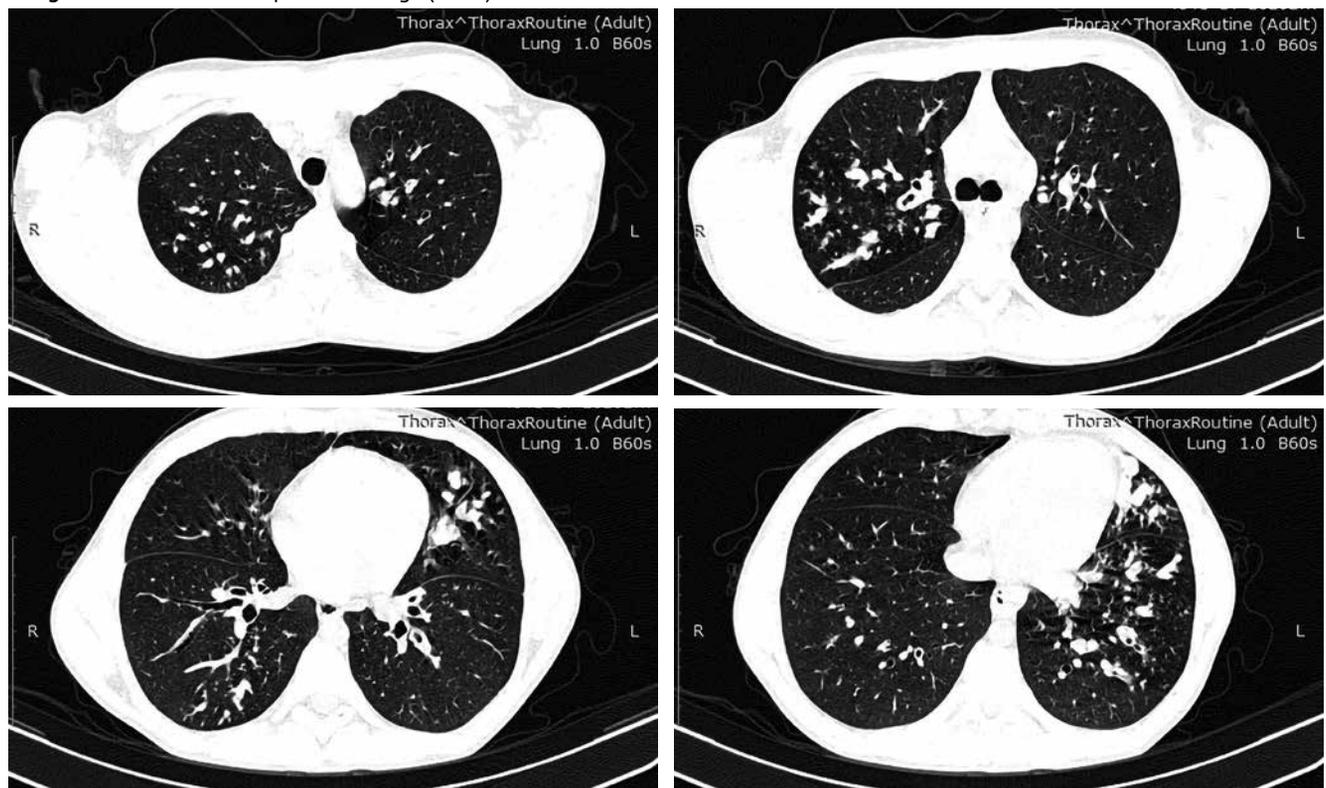
С октября 2021 г. пациент принимает постоянно препарат таргетной терапии ивакафтор 125 мг /лумакафтор 200 мг (препарат Оркамби фирмы Vertex) по 2 таблетки 2 раза в день.

Проведенное через 3 мес. исследование с анализом дневника пациента показало следующее: к концу 3-й нед. приема препарата исчезла заложенность носа, к 5-й нед. почти исчез кашель. Количество мокроты в первый месяц приема препарата увеличилось, а с 5-й нед. стало уменьшаться. К 3-му мес. приема пациент практически перестал откашливать мокроту. За 3 мес. отмечен прирост показателей ФВД (ЖЕЛ – на 6%, ОФВ1 – на 21% (рис. 7). Прирост показателей ФВД значительно больше, чем отмечается в литературе. Возможно, сказалась большая приверженность терапии с момента применения таргетной терапии.

- Рисунок 5. Данные ФВД от 01.10.2021
- Figure 5. Spirometry data from 01.10.2021



- Рисунок 6. Данные КТ легких пациента (2020 г.)
- Figure 6. CT data of the patient's lungs (2020)

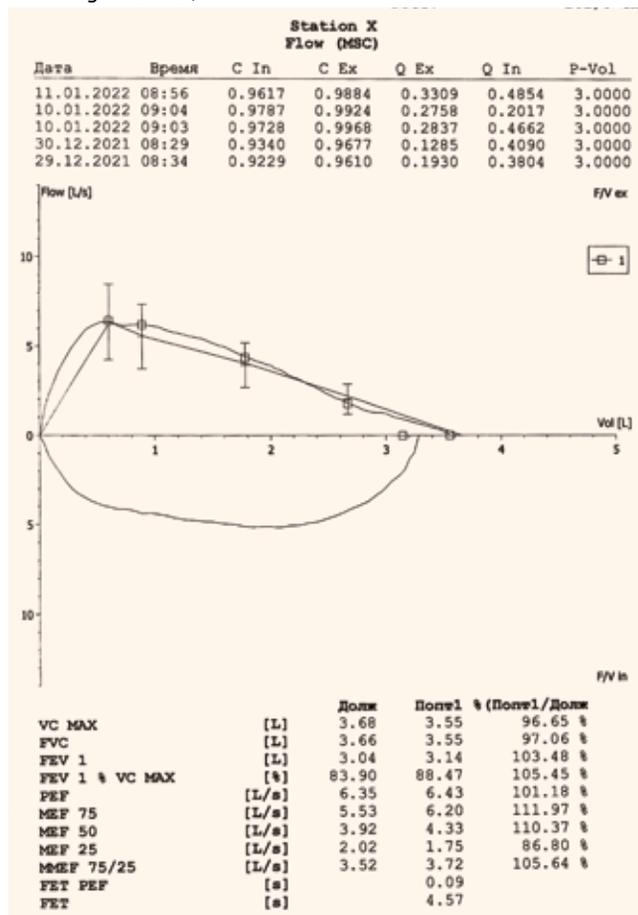


Отмечена также прибавка веса 2 кг (диета и количество принимаемых ферментов не менялись). МРИ вырос до 90%, ИМТ до 17,2 (рис. 8). В течение 4 мес. наблюдения не отмечено каких-либо побочных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

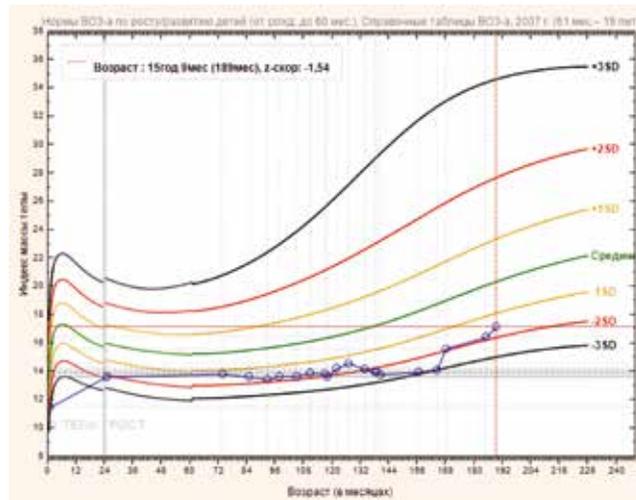
Несмотря на некоторые разногласия в результатах различных исследований, таргетная терапия комбинацией корректора и потенциатора (лумакафтор/ивакафтор) демонстрирует хорошую эффективность в отношении бронхолегочной системы, влияния на частоту обострений, в т. ч. требующих госпитализации, и потребности в антибактериальной терапии даже у тяжелых пациентов с крайне низкой легочной функцией [23]. Комплексное положительное воздействие препарата на основные проявления заболевания – поражение поджелудочной железы, печени, кишечника, нутритивный статус, состояние ферментной системы – позволяет рассчитывать на дальнейшее улучшение вентиляционной способности легких и выживаемость больных. Профиль безопасности данной комбинации хороший, большинство нежелательных явлений при применении препарата являются не реакциями на препарат, а осложнениями самого заболевания, большая часть нежелательных явлений разрешается при продолжении терапии в течение 2 нед. Скорректировать частоту и тяжесть побочных явлений можно модификацией стартовой дозы – уменьшением ее на первые 2 нед. терапии. Инструкция препарата показывает, что коррекция дозы не требуется при средней степени печеночной и почечной недостаточности и при применении боль-

- **Рисунок 7.** Данные ФВД пациента через 3 мес. приема препарата ивакафтор/лумакафтор
- **Figure 7.** Patient's respiratory function data after 3 months of taking ivacaftor/lumacaftor



шинства сопутствующих препаратов. Исследования показывают, что таргетная терапия должна назначаться как можно раньше после постановки диагноза и достижения разрешенного по инструкции возраста, тогда эффект терапии будет значительно выше. Таргетная терапия

- **Рисунок 8.** Данные ИМТ пациента. В последние 3 мес. отмечен прирост ИМТ
- **Figure 8.** Patient BMI data. In the last 3 months, an increase in BMI has been noted



лумакафтором/ивакафтором включена в Федеральные клинические рекомендации по лечению МВ [24]. Необходимо подчеркнуть значение регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации, который ведется с 2011 г. для планирования качественной и своевременной помощи больным муковисцидозом [25]. В настоящее время обеспечение детей, больных муковисцидозом, поручено Фонду поддержки детей с хроническими заболеваниями, в т. ч. редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра». В настоящее время 3 ребенка с муковисцидозом, проживающие в Санкт-Петербурге, в течение года получают комбинацию лумакафтора/ивакафтора, документы на закупку препарата для 26 детей из Санкт-Петербурга и Ленинградской области переданы в Фонд «Круг добра» и утверждены.

Поступила / Received 08.02.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 23.02.2022
 Принята в печать / Accepted 28.02.2022

Список литературы / References

1. Бойцова Е.В., Гембицкая Т.Е., Иващенко Т.Э., Черменский А.Г., Москвина Д.М., Насыхова Ю.А. Генотипические особенности и фенотипические проявления муковисцидоза у больных Ленинградской области. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015;(4):58–62. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/archive?show=347§ion=4355&returl=%2Fauthors%2Fshow3828%2FChermenskiy_A.G..html. Boytsova E.V., Gembitskaya T.E., Ivashchenko T.E., Chermenskiy A.G., Moskvina D.M., Nasyihova Yu.A. Genotypic features and phenotypic manifestations of cystic fibrosis in patients from Leningrad region of Russia. *Pediatrics*. 2015;(4):58–62. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/archive?show=347§ion=4355&returnurl=%2Fauthors%2Fshow3828%2FChermenskiy_A.G..html.
2. Махмутова В.Р., Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Степаненко Т.А. Сравнительная характеристика и особенности клинической картины заболевания взрослых больных муковисцидозом с хроническим инфицированием нижних дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* и другой грамотрицательной неферментирующей флорой. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;(4):186–191. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Sravnitel'naya_harakteristika_i_osobennosti_klinicheskoy_kartiny_zabolevaniya_vzroslykh_bolnykh_mukoviscidozom_s_hronicheskim_inficirovaniem_nizhnih_dykhatelynykh_putey_Pseudomonas_aeruginosa_i_drugoy_gramotricatelynoy_nefermentiruyushey_floroy/.
3. Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Черняк А.В., Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Шабалова Л.А. и др. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией: ретроспективный анализ за 1993–2013 гг. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;(4):503–508. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14.i4.1390>. Kashirskaia N.Yu., Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Sherman V.D., Voronkova A.Yu., Shabalova L.A. et al. Trends in Life Expectancy of Cystic Fibrosis Patients in Moscow and their Connection with the Treatment Received: Retrospective Analysis for 1993–2013. *Current Pediatrics*. 2015;(4):503–508. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v14.i4.1390>.
4. Flume P.A., Van Devanter D.R. State of progress in treating cystic fibrosis respiratory disease. *BMC Med*. 2012;10:88. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-88>.

5. Kerem E. Mutation specific therapy in CF. *Paediatr Respir Rev*. 2006;(7 Suppl. 1):S166–169. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2006.04.213>.
6. Proesmans M, Vermeulen F, De Boeck K. What's new in cystic fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defect. *Eur J Pediatr*. 2008;167(8):839–849. <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0693-2>.
7. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr*. 2020;109(5):893–899. <https://doi.org/10.1111/apa.15155>.
8. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del. *Пульмонология*. 2019;(2):235–238. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238>.
9. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Shumkova G.L., Krylova N.A. Targeted therapy for CF patients with F508del/F508del genotype. *Pulmonologiya*. 2019;(2):235–238. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238>.
10. Van Goor F., Hadida S., Grootenhuys P.D., Burton B., Stack J.H., Straley K.S. et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(46):18843–18848. <https://doi.org/10.1073/pnas.1105787108>.
11. Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W., Marigowda G., Huang X., Cipolli M. et al. Lumacaftor-ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015;373(3):220–231. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409547>.
12. Konstan M.W., McKone E.F., Moss R.B., Marigowda G., Tian S., Waltz D. et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(2):107–118. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30427-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30427-1).
13. Taylor-Cousar J.L., Jain M., Barto T.L., Haddad T., Atkinson J., Tian S. et al. Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):228–235. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.09.012>.
14. Hubert D., Chiron R., Camara B., Grenet D., Prévotat A., Bassinet L. et al. Real-life initiation of lumacaftor/ivacaftor combination in adults with cystic fibrosis homozygous for the Phe508del CFTR mutation and severe lung disease. *J Cyst Fibros*. 2017;16(3):388–391. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.03.003>.
15. Sagel S.D., Khan U., Heltshe S.L., Clancy J.P., Borowitz D., Gelfond D. et al. Clinical Effectiveness of Lumacaftor/Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR. A Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(1):75–83. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202002-1440C>.
16. Rubin J.L., O'Callaghan L., Pelligra C., Konstan M.W., Ward A., Ishak J.K. et al. Modeling long-term health outcomes of patients with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR treated with lumacaftor/ivacaftor. *Thorax*. 2019;74(13):1175-1182. <https://doi.org/10.1136/thorax-2018-024186>.
17. Megalaa R., Gopalareddy V., Champion E., Goralski J.L. Time for a gut check: Pancreatic sufficiency resulting from CFTR modulator use. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(8):E16–E18. <https://doi.org/10.1002/ppul.24353>.
18. Kutney K., Donnola S.B., Flask C.A., Gubitosi-Klug R., O'Riordan M., McBennett K. et al. Lumacaftor/ivacaftor therapy is associated with reduced hepatic steatosis in cystic fibrosis patients. *World J Hepatol*. 2019;11(12):761–772. <https://doi.org/10.4254/wjh.v11.i12.761>.
19. Davies J.C., Cunningham S., Harris W.T., Lapey A., Regelmann W.E., Sawicki G.S. et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2–5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(2):107–115. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00545-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00545-7).
20. Gelfond D., Heltshe S., Ma C., Rowe S.M., Frederick C., Ulier A. et al. Impact of CFTR Modulation on Intestinal pH, Motility, and Clinical Outcomes in Patients With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. *Clin Transl Gastroenterol*. 2017;8(3):e81. <https://doi.org/10.1038/ctg.2017.10>.
21. Ooi C.Y., Syed S.A., Rossi L., Garg M., Needham B., Avolio J. et al. Impact of CFTR modulation with Ivacaftor on Gut Microbiota and Intestinal Inflammation. *Sci Rep*. 2018;8(1):17834. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36364-6>.
22. Carrion A., Borowitz D.S., Freedman S.D., Siracusa C.M., Goralski J.L., Hadjiiladis D. et al. Reduction of Recurrence Risk of Pancreatitis in Cystic Fibrosis With Ivacaftor: Case Series. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(3):451–454. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001788>.
23. Christian F., Thierman A., Shirley E., Allen K., Cross C., Jones K. Sustained Glycemic Control With vacaftor in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2019;7:232470961984289. <https://doi.org/10.1177/2324709619842898>.
24. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021;(2):226–236. <https://doi.org/10.18093/0869-2021-31-2-226-236>.
25. Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. Targeted therapy for cystic fibrosis. *Pulmonologiya*. 2021;(2):226–236. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-2021-31-2-226-236>.
26. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Белевский А.С., Кондратьева Е.И. и др. Клинические рекомендации. Кистозный фиброз (муковисцидоз). М.; 2019. 89 с. Режим доступа: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%A1%D0%9F%D0%A0%20%D0%90%D0%9C%D0%93%20%D0%A0%D0%A0%D0%9E%20%D0%9A%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%BE%D0%B7%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D1%84%D0%B8%D0%B1%D1%80%D0%BE%D0%B7%202019-1.pdf>.
27. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Белевский А.С., Кондратьева Е.И. et al. *Clinical guidelines. Cystic fibrosis (cystic fibrosis)*. Moscow; 2019. 89 p. (In Russ.) Available at: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%A1%D0%9F%D0%A0%20%D0%90%D0%9C%D0%93%20%D0%A0%D0%A0%D0%9E%20%D0%9A%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%BE%D0%B7%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D1%84%D0%B8%D0%B1%D1%80%D0%BE%D0%B7%202019-1.pdf>.
28. Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Черняк А.В., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л. и др. *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год*. М.; 2021. 64 с. Режим доступа: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf.
29. Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Черняк А.В., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л. et al. *Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2019*. Moscow; 2021. 64 p. (In Russ.) Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf.

Информация об авторах:

Черменский Алексей Георгиевич, к.м.н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; Tchermenski@mail.ru

Гембицкая Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела терапевтической пульмонологии Научно-исследовательского института пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Орлов Александр Владимирович, к.м.н., доцент, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; заведующий пульмонологическим отделением, руководитель городского детского центра муковисцидоза, Детская городская больница Святой Ольги; 194156, Россия, Санкт-Петербург, Земледельческая ул., д. 2

Махмутова Виктория Ринатовна, врач-пульмонолог пульмонологического отделения №2, Городская многопрофильная больница №2; 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5

Information about the authors:

Alexey G. Chermensky, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Institute of Pulmonology Research, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Tchermenski@mail.ru

Tatiana E. Gembitskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapeutic Pulmonology of the Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Aleksander V. Orlov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; Head of the Pulmonology Department, Head of the City Children's Center for Cystic Fibrosis, St. Olga Children's City Hospital; 2, Agricultrual St., St Petersburg, 194156, Russia

Victoriia R. Makhmutova, Pulmonologist of the Department of Pulmonology No. 2, City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5, Uchebnyi Lane, St Petersburg, 194354, Russia