

Эффективность тройной таргетной терапии в отношении хронического риносинусита у детей с муковисцидозом (серия наблюдений)

Д.П. Поляков^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>, polyakovdp@yandex.ru

Е.И. Кондратьева^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>, elenafpk@mail.ru

А.Ю. Воронкова^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>, voronkova111@yandex.ru

П.И. Рамазанова², <https://orcid.org/0000-0002-9113-1908>, patyuuusha@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Медико-генетический научный центр; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

⁴ Научно-исследовательский клинический институт детства, Центр муковисцидоза; 115093, Россия, Москва, Большая Серпуховская ул., д. 62

Резюме

Введение. Хронический риносинусит (ХРС) на фоне муковисцидоза (МВ) относится к наиболее тяжело курабельным воспалительным заболеваниям околоносовых пазух (ОНП). Лечение МВ в целом и ассоциированного с ним ХРС стремительно развивалось: изобретены специальные системы доставки лекарственных средств, применяются препараты, специально разработанные для лечения больных с МВ (дорназа альфа), а радикальность хирургического лечения возрастает. В последние годы внедрена инновационная таргетная терапия МВ, основной целью которой является улучшение течения бронхолегочного инфекционно-воспалительного процесса, нутритивного статуса и функции поджелудочной железы, однако эффективность ее в отношении состояния ОНП остается малоизученной.

Цель. Оценить эффективность терапии препаратом ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор в отношении синоназальных проявлений МВ у детей и определить возможные параллели динамики ХРС с другими характеристиками течения МВ.

Материалы и методы. В первую серию наблюдений включено 15 детей с МВ, получающих тройную таргетную терапию. С помощью шкалы Lund-Mackay (LMS) оценивались компьютерные томограммы (КТ) до старта терапии и через 7,6 ± 3,0 мес. после ее начала. Кроме того, учитывали динамику уровня хлоридов пота и показатели ФВД. Контрольную группу составили 11 пациентов с сопоставимыми исходными рентгенологическими данными, не получающие подобной терапии.

Результаты и обсуждение. У пациентов основной группы констатировано достоверное улучшение состояния ОНП в виде снижения показателя LMS с 15,6 ± 4,5 до 2,1 ± 3,0 балла ($p = 0,001$) с неравномерной динамикой в отношении разных групп ОНП. Отмечен определенный параллелизм динамики КТ-картины и уровня хлоридов пота, показателей ФВД. В контрольной группе отмечено недостоверное ухудшение течения ХРС (с 12,3 ± 6,3 до 14,6 ± 4,9 балла по LMS; $p = 0,108$).

Выводы. Исследование продемонстрировало высокую эффективность тройной таргетной терапии МВ препаратом ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор в отношении тяжелого ХРС с быстрым наступлением эффекта в виде восстановления пневматизации ОНП по данным КТ.

Ключевые слова: кистозный фиброз, околоносовые пазухи, ивакафтор, элексакафтор, тезакафтор, компьютерная томография, шкала Lund-Mackay, дети

Для цитирования: Поляков ДП, Кондратьева ЕИ, Воронкова АЮ, Рамазанова ПИ. Эффективность тройной таргетной терапии в отношении хронического риносинусита у детей с муковисцидозом (серия наблюдений). *Медицинский совет.* 2023;17(19):78–87. <https://doi.org/10.21518/ms2023-399>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of triple targeted therapy against chronic rhinosinusitis in children with cystic fibrosis (case series)

Dmitry P. Polyakov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>, polyakovdp@yandex.ru

Elena I. Kondratyeva^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>, elenafpk@mail.ru

Anna Y. Voronkova^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>, voronkova111@yandex.ru

Patima I. Ramazanova², <https://orcid.org/0000-0002-9113-1908>, patyuuusha@mail.ru

¹ The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

⁴ Research Institute of Childhood, Cystic Fibrosis Centre; 62, Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow, 115093, Russia

Abstract

Introduction. Chronic rhinosinusitis (CRS) with underlying cystic fibrosis (CF) is one of the most challenging inflammatory diseases of the paranasal sinuses (PNS). The treatment of CF in general and CF-associated CRS in particular keeps developing exponentially: special drug delivery systems have been invented, drugs purpose-developed for the treatment of patients with CF (dornase alfa) are used, and radicality of surgical intervention is increasing. In recent years, CF innovative targeted therapy has been introduced. It aims to improve the course of the bronchopulmonary infectious and inflammatory process, nutritional status and pancreatic function, but its efficacy in relation to the PNS condition is still insufficiently studied.

Aim. To evaluate the efficacy of ivacaftor/elexacaftor/tezacaftor therapy for CF sinonasal manifestations in children and to determine possible parallels of the CRS course vs other characteristics of the CF course.

Materials and methods. A total of 15 children with CF receiving triple targeted therapy were included in the first series of observations. Computed tomography (CT) scans were assessed using the Lund-Mackay scores (LMS) before and 7.6 ± 3.0 months after starting the therapy. In addition, the changes in sweat chloride levels and pulmonary function test results were taken into account. The control group included 11 patients with comparable initial radiographic data who did not receive such therapy.

Results and discussion. The treatment group showed a significant improvement in the PNS condition in the form of a decrease in the LMS scores from 15.6 ± 4.5 to 2.1 ± 3.0 ($p = 0.001$) with inhomogeneous changes vs different PNS groups. A certain parallelism between changes in the CT view and the level of sweat chlorides and pulmonary function test results was reported. In the control group, a nonsignificant deterioration in the course of CRS was observed (from 12.3 ± 6.3 to 14.6 ± 4.9 scores according to LMS; $p = 0.108$).

Conclusions. The study demonstrated high efficacy of CF triple targeted therapy with ivacaftor/elexacaftor/tezacaftor in relation to the severe CRS with a rapid onset of effect in the form of PNS pneumatization restoration according to CT findings.

Keywords: cystic fibrosis, paranasal sinuses, ivacaftor, elexacaftor, tezacaftor, computed tomography, Lund-Mackay scale, children

For citation: Polyakov DP, Kondratyeva EI, Voronkova AY, Ramazanova PI. Efficacy of triple targeted therapy against chronic rhinosinusitis in children with cystic fibrosis (case series). *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(19):78–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-399>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронический риносинусит (ХРС), развившийся на фоне муковисцидоза (МВ), представляет собой отдельный фенотип и относится к наиболее тяжело курабельным воспалительным заболеваниям околоносовых пазух (ОНП), или так называемым «рефрактерным», «трудным» (“difficult-to-treat”) риносинуситам [1, 2].

Поражение слизистой оболочки ОНП при МВ имеет единый патогенез со всем спектром полиорганной патологии и обусловлен мутацией в гене *CFTR*, приводящей к нарушению работы ионного хлорного канала на апикальной мембране большинства эпителиоцитов. Результатом нарушения трансмембранного транспорта ионов хлора становится значимое (до 60 раз) сгущение секрета слизистых оболочек всего респираторного тракта, поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта, половой системы и т. д. Развивающаяся вследствие этого вторичная цилиарная дискинезия приводит к стагнации секрета, тяжелому хроническому инфекционно-воспалительному процессу [3].

Патология верхних отделов дыхательной системы долгое время недооценивалась, т. к. фатальным по праву считается поражение бронхолегочного сегмента (именно прогрессирующая дыхательная недостаточность становится непосредственной причиной смерти большинства больных), однако исследования последних лет продемонстрировали бесспорную роль ОНП как резервуара и источника патогенной микрофлоры, характеристики которой напрямую определяют прогноз заболевания [4, 5].

Лечение МВ в целом и ассоциированного с ним ХРС прошло много этапов и стремительно развивалось.

В отношении патологии ОНП были изобретены специальные системы доставки лекарственных веществ (ингаляторы с пульсирующей подачей лекарственного средства), применяются препараты, специально разработанные для лечения больных с МВ (дорназа альфа), а хирургическое лечение прошло путь от простой полипотомии до радикальных эндоскопических вмешательств в объеме модифицированной медиальной максиллэктомии [6–8]. Тем не менее революционным шагом стало внедрение таргетной терапии (CFTR-модуляторов) – использование малых молекул, способных увеличивать количество белка CFTR на поверхности эпителиальной клетки и/или усиливать его функцию как хлорного канала. CFTR-модуляторы подразделяются на несколько видов, каждый из которых активен в отношении определенных классов мутаций. Различают потенциаторы, корректоры, амплификаторы (усилители), стабилизаторы. В клинической практике на сегодняшний день возможно использование только корректоров и потенциаторов, другие виды CFTR-модуляторов пока находятся на разных стадиях разработки [2, 9]. Следует избегать подмены понятий в отношении таргетной терапии ХРС. При иных фенотипах риносинусита (в особенности полипозного), не связанных с МВ, под таргетной понимается применение так называемой биологической терапии – моноклональными антителами к рецепторам определенных интерлейкинов, играющих ключевую роль в патогенезе назального полипоза [10].

Говоря именно о таргетной терапии МВ, первым одобренным к применению в 2012 г. препаратом является потенциатор ивакафтор, изначально разработанный для пациентов с мутацией *G551D*, а в настоящее время доказанно эффективным в отношении 97 патогенных

вариантов. Однако клиническая эффективность у пациентов с самой частой мутацией в РФ и мире – *F508del* – к сожалению, отсутствует [11]. Вторым CFTR-модулятором и первым препаратом для пациентов, гомозиготных по мутации *F508del* гена *CFTR*, стала комбинация ивакафтора и лумакафтора, которая в свою очередь позволяет корректировать дефект процессинга, вызванный данной мутацией, и положительно влияет на миграцию зрелого белка к поверхности клетки [12].

Наконец, CFTR-модулятором второго поколения, одобренным в ряде стран в 2019 г., является тройная комбинация молекул – ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор. Добавление новых молекул-корректоров элексакафтора и тезакафтора значительно повысило эффективность терапии и позволило улучшить профиль безопасности [13]. В России дети с МВ обеспечиваются комбинированными дорогостоящими препаратами за счет благотворительного фонда «Круг Добра» (председатель правления фонда – протоиерей Александр Ткаченко, председатель попечительского совета – главный внештатный оториноларинголог МЗ РФ и ФМБА РФ, директор ФГБУ НМИЦО ФМБА России, член-корр. РАН Н.А. Дайхес).

Большое число исследований в мире продемонстрировало высокую эффективность тройной таргетной терапии в отношении наиболее важных проявлений МВ: функции легких, частоты респираторных обострений, нутритивного статуса и функции поджелудочной железы. При этом вплоть до настоящего времени лишь единичные работы, выполненные на небольших и неоднородных выборках, посвящены оценке эффективности подобного лечения в отношении состояния синоназальной области, рассматривая это действие как условно «нецелевое» [14, 15].

Одно из первых исследований, посвященных ринологическим эффектам монотерапии ивакафтором среди пациентов-носителей хотя бы одной мутации *G551D*, было опубликовано группой авторов из США в 2019 г. Среди 153 пациентов старше 6 лет 129 смогли завершить исследование, заполнив стандартизированный опросник SNOT-20 (необходимо отметить, что он валидирован только для взрослых [16]), который явился единственным инструментом оценки в этой работе. Авторы данного наблюдательного исследования пришли к выводу о положительном влиянии таргетной терапии на качество жизни, связанное с синоназальными жалобами, качестве сна и психологическом состоянии пациентов. При этом методы объективизации состояния ОНП (компьютерная или магнитно-резонансная томография, эндоскопия) не использовались [17]. В дальнейшем специально для оториноларингологов был опубликован обзор, включивший 5 исследований активности ивакафтора в отношении ХРС на фоне МВ, который объединил приведенную выше работу с тремя описаниями единичных клинических случаев и одной серией наблюдений ($n = 12$), в которых были уже продемонстрированы результаты компьютерной томографии (КТ) ОНП в динамике [9].

В 2022 г. в одном из изданий, посвященных лучевой диагностике, появляется описание динамики КТ-картины 148 взрослых пациентов, получавших таргетную терапию

МВ (без уточнения препаратов). Продемонстрирована высокая степень корреляции качества жизни, оцененной с помощью опросника SNOT-22, и рентгенологической характеристики ОНП [18].

Изучению эффективности тройной (ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор) таргетной терапии в отношении ХРС к сегодняшнему дню посвящено всего 2 работы. Первая, включившая 34 пациента (подростки старше 12 лет и взрослые) и основанная на оценке КТ и эндоскопической картины, продемонстрировала быстрое улучшение и стойкость эффекта (как минимум в течение 180 дней) [13]. Во второе исследование, выполненное в Германии, были включены только взрослые пациенты (основная группа составила 19 пациентов, контрольная – 24 пациента с МВ), а методом динамического наблюдения стала магнитно-резонансная томография, не являющаяся золотым стандартом оценки состояния ОНП за исключением опухолевой патологии данной анатомической области [19].

Первое клиническое наблюдение влияния тройной таргетной терапии на течение ХРС у ребенка с МВ в России было опубликовано нашим коллективом летом 2023 г. [20].

Наконец, в сентябре 2023 г. в *Cystic Fibrosis Journal* был опубликован первый систематический обзор публикаций, посвященный влиянию таргетной терапии на течение ХРС, который также не выявил ни одной работы об эффектах тройной терапии на состояние ОНП исключительно у детей [21].

Таким образом, очевиден дефицит исследований, отражающих эффекты подобной инновационной терапии МВ в отношении его «внелегочных» респираторных проявлений, в связи с чем нами было принято решение описать первую серию наблюдений в когорте российских пациентов.

Целью исследования стала оценка эффективности терапии препаратом ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор в отношении синоназальных проявлений МВ у детей и поиск возможных параллелей динамики ХРС с другими характеристиками течения МВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В серию наблюдений были включены 15 пациентов с подтвержденным, согласно действующим Клиническим рекомендациям «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» 2021 г., диагнозом и получающих терапию препаратом ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор, в возрасте от 6 до 15 лет (средний возраст $11 \pm 3,2$ года) на момент старта терапии. Отбор кандидатов на назначение тройной таргетной терапии производился в соответствии с инструкцией по применению (дети с подтвержденным диагнозом МВ в возрасте с 6 до 18 лет с наличием в генотипе хотя бы одной мутации *F508 del* или одного патогенного варианта из 177 вариантов, включенных в инструкцию к препарату). Контрольную группу составили 11 детей в возрасте от 4 до 14 лет (средний возраст $7,3 \pm 3,6$ года) с аналогично установленным и подтвержденным

диагнозом, которые не получали терапию ни одним из CFTR-модуляторов. Условиями включения в ретроспективное исследование были наличие результатов мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) до старта терапии и в динамике после ее начала, а для контрольной группы выполнение парных МСКТ; отсутствие в анамнезе оперативных вмешательств на ОНП. Также для основной группы оценивалась динамика уровня хлоридов потовой жидкости как основного маркера функционирования хлорного канала, нарушение работы которого лежит в основе патогенеза МВ. Также для оценки эффективности терапии в основной группе оценивалась динамика проводимости потовой жидкости как основного маркера функционирования хлорного канала, нарушение работы которого лежит в основе патогенеза МВ. Анализировались результаты потовой пробы при помощи системы сбора и анализа проводимости потовой жидкости Nanoduct (ELITechGroup Inc.) (положительная проба – показатель более 80 ммоль/л, пограничная – 50–80 ммоль/л, отрицательная – менее 50 ммоль/л) на старте тройной таргетной терапии и через 6–12 мес. после старта. Кроме того, в основной группе была отслежена и динамика показателей функции внешнего дыхания (ФВД) в относительных значениях (% от должного) – форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, %) и объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1%). Показатели анализировались на старте таргетной терапии и через 6–12 мес. после старта. Результаты МСКТ оценивались по общепринятой методике с подсчетом баллов по системе Lund-Mackay (Lund-Mackay score, LMS), где каждой из пазух / анатомических элементов справа и слева (лобная, верхнечелюстная, клиновидная пазухи, передние и задние клетки решетчатого лабиринта, остиомеатальный комплекс) присваиваются 0 (пневматизация полностью сохранена), 1 (пневматизация нарушена частично) или 2 (пневматизация полностью отсутствует) балла. Для остиомеатального комплекса возможна оценка лишь в 0 или в 2 балла (проходим или заблокирован). Помимо этого рассчитывалась сумма баллов по модифицированной шкале Lund-Mackay (modified Lund-Mackay score, mLMS), разработанной именно для педиатрической практики. Она предполагает деление суммы баллов на число развитых анатомических элементов в случае возрастного отсутствия развития лобных или клиновидных пазух или их гипоплазии, что особенно характерно для пациентов с МВ. Это делает данный показатель сравнимым у пациентов с разной степенью развития ОНП [22].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. Для сравнения связанных совокупностей (анализ «до-после») использовался критерий Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционная связь оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для сопоставления 2 разных количественных переменных у одних и тех же пациентов применена парная линейная регрессия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Одной из принципиальных сравнительных характеристик групп, позволяющих объективно оценить динамику изменений в ОНП на тройной таргетной терапии и без нее, представляется сопоставимость по времени, прошедшему между инициальной МСКТ ОНП (КТ0) и повторной контрольной (КТ1). В основной и контрольной группах оно составило $1,9 \pm 1,5$ и $1,9 \pm 1,3$ года соответственно ($p = 0,760$, т. е. группы по данному параметру сопоставимы). Исходные данные МСКТ ОНП в обеих группах также сопоставимы (оценка LMS в основной группе составила $15,6 \pm 4,5$ балла, в контрольной – $12,3 \pm 6,3$ балла; $p = 0,134$). Учитывая известные генотип-фенотипические корреляции в течении МВ, необходимо отметить, что в основной и контрольной группах доля пациентов, имеющих минимум один патогенный вариант *F508del* в генотипе, составила 86,7 и 72,7%, что позволяет в некоторой мере говорить о сопоставимости групп по тяжести и прогнозу течения заболевания. При этом в основной группе пациенты с генотипом с мутацией *F508del* преобладали.

Средний срок между стартом таргетной терапии у пациентов основной группы и выполнением контрольной МСКТ ОНП (КТ1) составил $7,6 \pm 3,0$ мес. В группе пациентов, получающих ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор, достоверная положительная динамика получена как по сумме баллов LMS ($p = 0,001$) и mLMS ($p = 0,001$), так и в отношении всех групп анатомических элементов. Кроме того, параллельный анализ динамики уровня проводимости пота и показателей ФВД также выявил статистически достоверную динамику всех оцениваемых параметров. Интегральные данные, отражающие регресс степени поражения ОНП и динамику указанных выше параметров, представлены в *табл. 1*. Необходимо отметить, что положительная динамика показателей LMS, mLMS, ФВД и потового теста была зарегистрирована у всех пациентов.

Интересным наблюдением, сделанным при многогранной статистической обработке данных в рамках данного исследования на небольшой выборке пациентов, стала прямая достоверная двусторонняя корреляция ($r = 0,562$; $p = 0,029$) между уровнем проводимости пота и суммой баллов по Lund-Mackay у пациентов основной группы до старта таргетной терапии, т. е. до наступления модулирующего эффекта терапии (*рис. 1*). При этом подобная корреляция не прослеживалась в конечной точке исследования – на фоне терапии ($r = 0,120$; $p = 0,670$).

Тем не менее был отмечен явный параллелизм между снижением показателя потового теста ($с 115,0 \pm 8,1$ до $60,0 \pm 20,3$; $p = 0,001$) и числа баллов по Lund-Mackay ($с 15,6 \pm 4,5$ до $2,1 \pm 3,0$; $p = 0,001$) с более «резко нисходящей» динамикой КТ-картины ОНП (*рис. 2*).

Наши наблюдения позволили выдвинуть гипотезу, что нормализация состояния разных групп ОНП происходит неодинаково, для чего была прослежена оценка по LMS для всех анатомических образований отдельно (*рис. 3*).

● **Таблица 1.** Динамика рентгенологической картины околоносовых пазух, функции внешнего дыхания и проводимости пота у детей с муковисцидозом, получающих таргетную терапию препаратом ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор

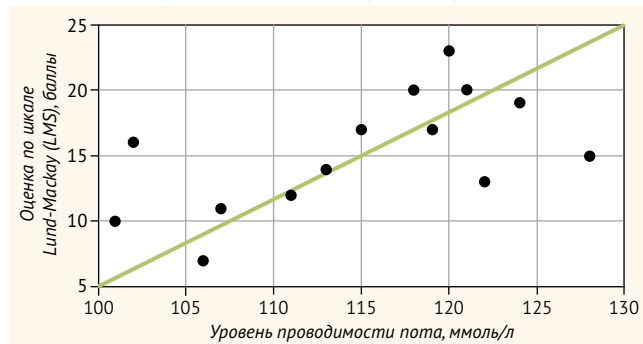
● **Table 1.** Changes in the paranasal sinuses X-ray view, pulmonary function test results and sweat conductivity in children with cystic fibrosis receiving targeted therapy with ivacaftor / elexacaftor / tezacaftor

Анатомический элемент / показатель	Точка исследования	Результат (M ± SD)	p	Доля пациентов, у которой получено улучшение, %
Лобные пазухи, баллы	0	2,1 ± 1,8	0,005	66,7
	1	0,5 ± 1,1		
Передние клетки решетчатого лабиринта, баллы	0	2,2 ± 1,1	0,001	86,7
	1	0,5 ± 1,1		
Задние клетки решетчатого лабиринта, баллы	0	1,5 ± 1,1	0,004	66,7
	1	0,4 ± 0,7		
Верхнечелюстные пазухи, баллы	0	3,6 ± 0,7	0,001	100,0
	1	0,4 ± 0,6		
Клиновидные пазухи, баллы	0	2,1 ± 1,5	0,001	86,7
	1	0,3 ± 0,6		
Остиомеатальный комплекс, баллы	0	4,0 ± 0,0	0,000	100,0
	1	0,0 ± 0,0		
Оценка по LMS, баллы	0	15,6 ± 4,5	0,001	100,0
	1	2,1 ± 3,0		
Оценка по mLMS, баллы	0	1,3 ± 0,4	0,001	100,0
	1	0,2 ± 0,2		
ФЖЕЛ, %	0	96,5 ± 15,8	0,033	85,7
	1	104 ± 11,9		
ОФВ1, %	0	95,1 ± 20,4	0,046	78,6
	1	104,9 ± 17,5		
Потовый тест, ммоль/л	0	115,0 ± 8,1	0,001	100,0
	1	60,0 ± 20,3		

Примечание. Точки исследования: 0 – до старта таргетной терапии, 1 – на фоне таргетной терапии; M – среднее; SD – среднеквадратичное отклонение.

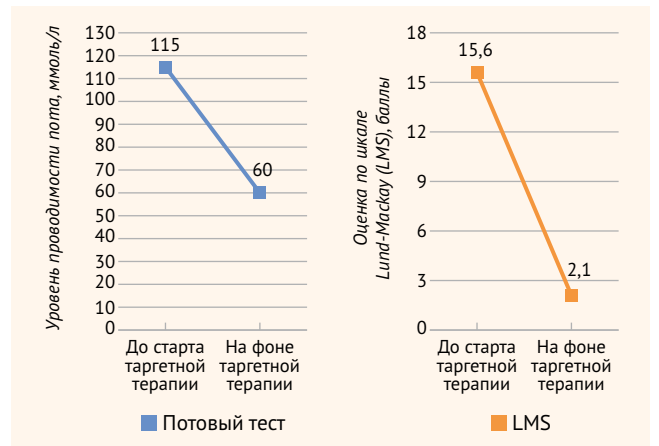
● **Рисунок 1.** Корреляция уровня проводимости пота с оценкой компьютерных томограмм околоносовых пазух у пациентов основной группы до старта таргетной терапии

● **Figure 1.** Correlation between the sweat conductivity levels and paranasal sinuses CT findings assessment in patients of the treatment group before starting the targeted therapy



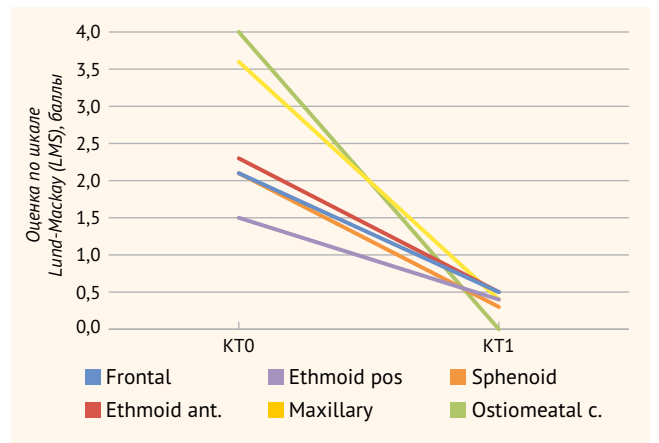
● **Рисунок 2.** Сравнительная динамика нормализации пневматизации околоносовых пазух по данным компьютерной томографии и показателя потового теста у пациентов основной группы на фоне таргетной терапии препаратом ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор

● **Figure 2.** Comparative analysis of changes in normalization of paranasal sinuses pneumatization according to CT findings and the sweat test results in patients of the treatment group receiving targeted therapy with ivacaftor / elexacaftor / tezacaftor



● **Рисунок 3.** Динамика изменения состояния околоносовых пазух / анатомических элементов по данным компьютерной томографии у пациентов основной группы на фоне таргетной терапии препаратом ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор

● **Figure 3.** Trends of changes in the paranasal sinuses / anatomical elements condition according to CT findings in patients of the treatment group receiving targeted therapy with ivacaftor / elexacaftor / tezacaftor



Примечание. КТ0 – КТ до старта терапии, КТ1 – КТ на фоне терапии; Frontal – лобные пазухи, Ethmoid ant. – передние клетки решетчатого лабиринта, Ethmoid pos. – задние клетки решетчатого лабиринта, Maxillary – верхнечелюстные пазухи, Sphenoid – клиновидные пазухи, Ostiomeatal c. – остиомеатальный комплекс.

Наиболее выраженная положительная динамика была отмечена в отношении проходимости остиомеатального комплекса и восстановления пневматизации верхнечелюстных пазух. Наименее выраженная – в задних клетках решетчатого лабиринта и клиновидных пазухах.

Динамика КТ-картины ОНП на фоне применения таргетной терапии продемонстрирована на примере двух пациентов (рис. 4, 5).

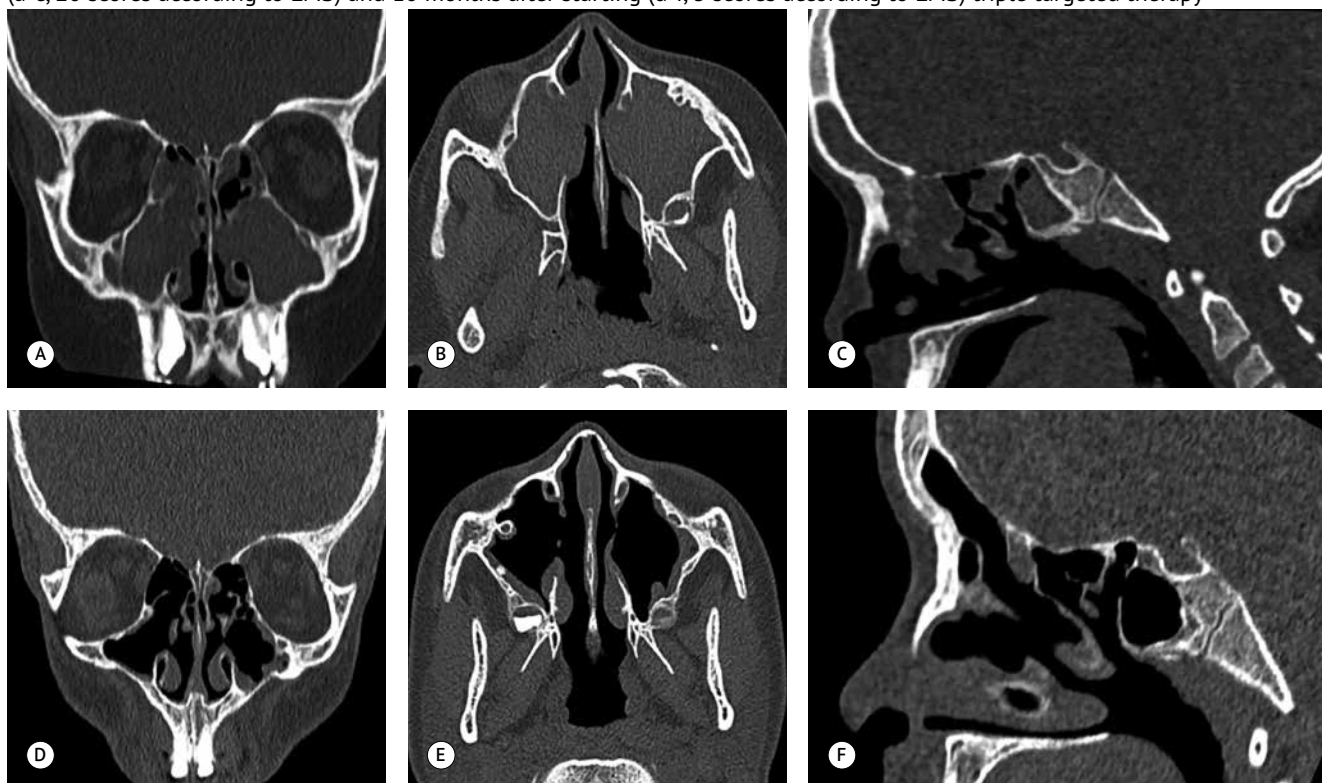
Несмотря на очевидность терапевтического эффекта тройной таргетной терапии в отношении состояния ОНП,

- **Рисунок 4.** Мультиспиральная КТ околоносовых пазух пациентки с муковисцидозом 14 лет (генотип delF508/3667insTCAA) до (А–С, 17 баллов по LMS) и через 9 месяцев после старта (D–F, 4 балла по LMS) тройной таргетной терапии
- **Figure 4.** Paranasal sinuses multislice CT scan of a 14-year-old patient with CF (genotype delF508/3667insTCAA) before (a-c, 17 points according to LMS) and 9 months after starting (d-f, 4 scores according to LMS) triple targeted therapy



Примечание. Проекции: А, D – коронарная; В, Е – аксиальная; С, F – сагиттальная.

- **Рисунок 5.** Мультиспиральная КТ околоносовых пазух пациента с муковисцидозом 11 лет (генотип delF508/CFTRdele 2,3) до (А–С, 20 баллов по LMS) и через 10 месяцев после старта (D–F, 3 балла по LMS) тройной таргетной терапии
- **Figure 5.** Paranasal sinuses multislice CT scan of an 11-year-old patient with CF (genotype delF508/CFTRdele 2.3) before (a-c, 20 scores according to LMS) and 10 months after starting (d-f, 3 scores according to LMS) triple targeted therapy



Примечание. Проекции: А, D – коронарная; В, Е – аксиальная; С, F – сагиттальная.

объективизировать его позволило наличие контрольной группы, отражающей условно «естественное» течение ХРС без модулирующего эффекта инновационного препарата. В группе сравнения, как по сумме баллов LMS и mLMS, так и в отношении почти всех анатомических элементов (за исключением передних клеток решетчатого лабиринта) отмечается отрицательная динамика в виде нарастания степени поражения ОНП, однако не достигающего статистически значимой разницы (табл. 2).

Наиболее наглядно динамика КТ-картины всех пациентов обеих групп продемонстрирована на диаграммах (рис. 6, 7). Прослеживается резко нисходящий тренд оценки по шкале Lund-Mackay на фоне таргетной терапии с однонаправленной положительной динамикой у всех пациентов группы, в то время как тренд контрольной группы практически горизонтален с небольшим нарастанием числа баллов по LMS (ухудшением КТ-картины ОНП) при разнонаправленной динамике у отдельных пациентов. Однако подавляющее большинство детей контрольной группы демонстрируют прогрессирование ХРС.

ОБСУЖДЕНИЕ

В первое исследование влияния тройной таргетной терапии на течение ХРС и состояние ОНП было включено относительно небольшое число пациентов, что связано с редкостью заболевания и недавним началом применения тройной таргетной терапии в нашей стране. С целью доказательства эффективности терапии была сформирована контрольная группа, включившая пациентов, не получающих подобного лечения. Группы оказались сопоставимы по исходной КТ-картине, времени между двумя МСКТ ОНП и спектру мутаций, во многом определяющему течение заболевания. Интересной, не описанной ранее в доступной литературе, находкой явилась достоверная корреляция между показателем проводимости

пота и степенью поражения ОНП, оцененной по шкале Lund-Mackay. Малый размер выборки диктует необходимость изучения этой закономерности в больших группах. Выявлен явный параллелизм между нормализацией состояния ОНП и снижением показателя потовой пробы,

● **Таблица 2.** Динамика рентгенологической картины околоносовых пазух в контрольной группе детей с муковисцидозом, не получающих таргетную терапию

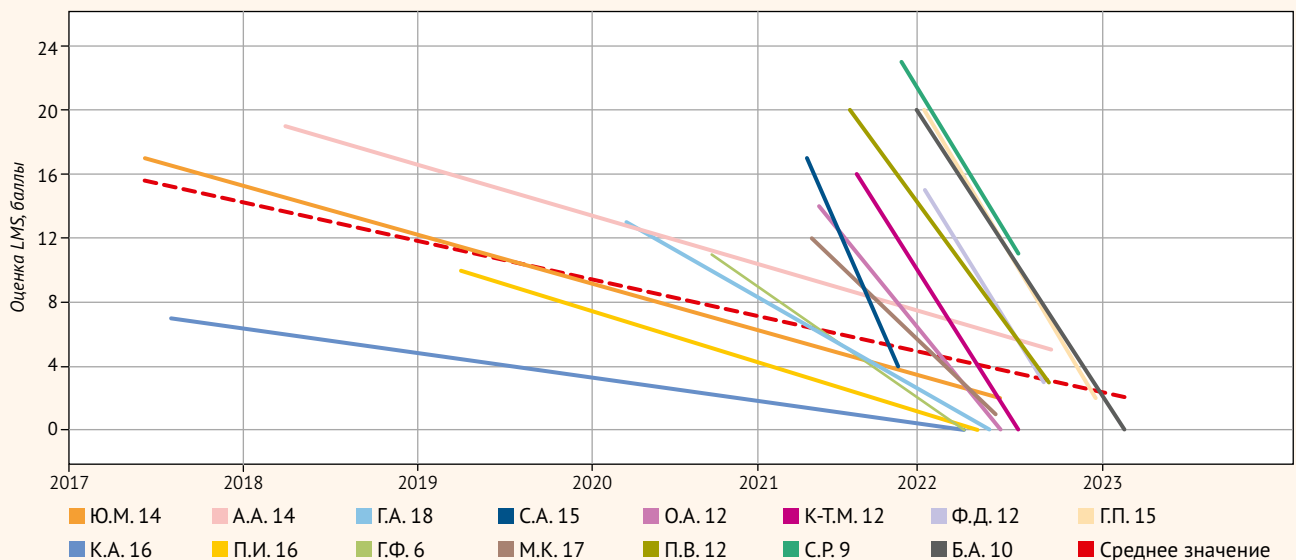
● **Table 2.** Changes in the paranasal sinuses X-ray view in the control group of children with cystic fibrosis who did not receive targeted therapy

Анатомический элемент / показатель	Точка исследования	Результат (M ± SD)	P
Лобные пазухи, баллы	0	1,5 ± 1,8	0,131
	1	2,3 ± 1,7	
Передние клетки решетчатого лабиринта, баллы	0	2,2 ± 1,0	0,999
	1	2,2 ± 1,1	
Задние клетки решетчатого лабиринта, баллы	0	1,5 ± 1,2	0,234
	1	1,8 ± 1,0	
Верхнечелюстные пазухи, баллы	0	2,7 ± 1,3	0,332
	1	2,9 ± 1,2	
Клиновидные пазухи, баллы	0	1,5 ± 1,2	0,161
	1	2,0 ± 1,3	
Остиемеатальный комплекс, баллы	0	2,9 ± 1,6	0,408
	1	3,5 ± 1,3	
Оценка по LMS, баллы	0	12,3 ± 6,3	0,108
	1	14,6 ± 4,9	
Оценка по mLMS, баллы	0	1,1 ± 0,5	0,119
	1	1,2 ± 0,4	

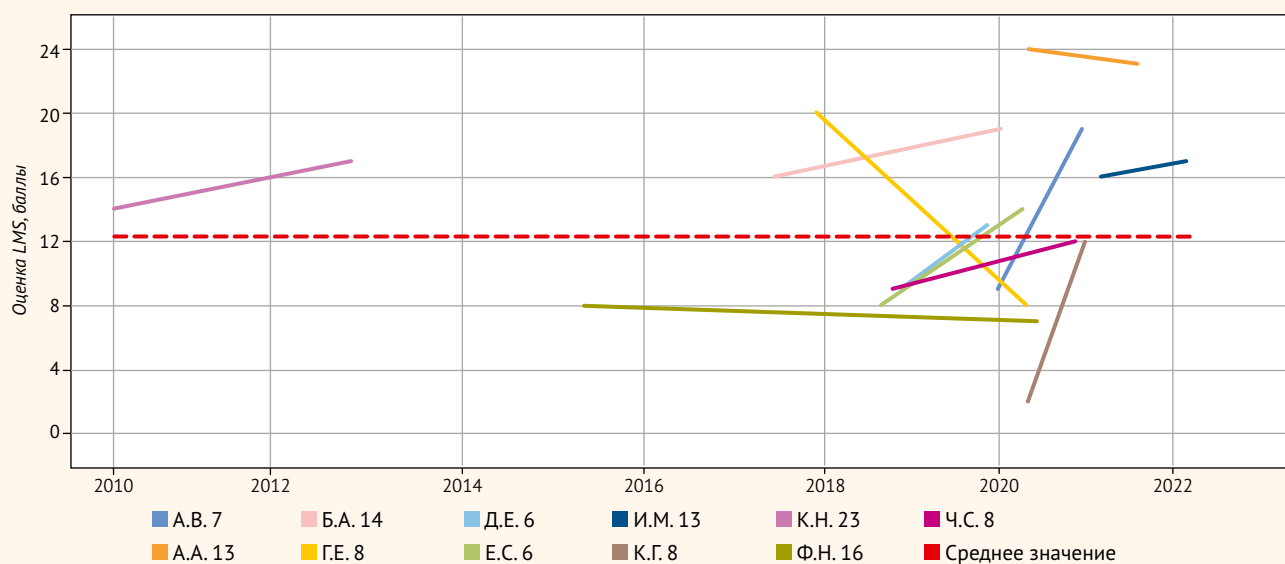
Примечание. Точки исследования: 0 – исходная МСКТ, 1 – контрольная МСКТ; M – среднее; SD – среднеквадратичное отклонение.

● **Рисунок 6.** Динамика оценки LMS у пациентов основной группы на фоне таргетной терапии препаратом ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор

● **Figure 6.** Changes in LMS scores in patients of the treatment group receiving targeted therapy with ivacaftor / elexacaftor / tezacaftor



● **Рисунок 7.** Динамика оценки LMS у пациентов контрольной группы
 ● **Figure 7.** Changes in LMS scores in the control group patients




что, в случае подтверждения в более масштабных исследованиях, может использоваться в качестве прогностического фактора течения ХРС на фоне таргетной терапии. Полученные результаты еще раз доказывают единство патогенеза ХРС при МВ с поражением других органов, в основе которого лежит нарушение работы хлорного CFTR канала. Выявленная положительная динамика была отмечена у всех пациентов, получающих ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор, при сроке наблюдения (период между стартом терапии и контрольной МСКТ) от 3 до 12 мес. ($7,6 \pm 3,0$ мес.), что позволяет говорить о крайне быстром наступлении эффекта в отношении тяжелой степени поражения ОНП. Разная степень восстановления пневматизации отдельных групп ОНП (в наибольшей степени верхнечелюстных пазух, а также проходимости остиомаентального комплекса; в наименьшем – задних клеток решетчатого лабиринта и клиновидных пазух), по-видимому, может объясняться анатомическими особенностями функционирования соустьев и путей дренажа и вентиляции. В связи с этим полную нормализацию рентгенологической картины вероятно можно ожидать в более отдаленные сроки. В любом случае сохраняющиеся на фоне таргетной терапии КТ-изменения ОНП можно охарактеризовать как минимальные или резидуальные. Полученная в отношении лобных пазух относительно малая доля пациентов с положительной динамикой (66,7%) не отражает истинную ситуацию в связи с наличием характерной для МВ их гипоплазией у 2 (13,3%) пациентов. Этот фактор нивелируется при использовании модифицированной шкалы Lund-Mackay (mLMS).

В рамках нашего исследования в очередной раз был продемонстрирован достоверный рост показателей ФВД (ФЖЕЛ и ОФВ1) на фоне таргетной терапии, что является одним из главных целевых эффектов лечения МВ.

Среди пациентов контрольной группы, не получавших таргетную терапию, динамика степени поражения ОНП

в среднем оказалась слабо отрицательной (с недостоверным нарастанием суммы баллов LMS), однако из диаграммы (рис. 7) отчетливо видно, что это связано с наличием положительной динамики у 3 (27,3%) пациентов и отчетливой отрицательной – у остальных. Наиболее вероятно, это можно объяснить эффективностью и своевременностью «стандартного» консервативного лечения ХРС у некоторых пациентов с МВ (ирригационная терапия, интраназальные глюкокортикостероиды, ингаляционная терапия с помощью метода пульсирующей подачи вещества препаратом дорназа альфа и топическими антибиотиками). Тем не менее можно говорить о неуклонном прогрессировании риносинусита при «естественном» течении заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование продемонстрировало высокую эффективность «тройной» таргетной терапии муковисцидоза препаратом ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор в отношении тяжелого хронического риносинусита с быстрым наступлением эффекта в виде восстановления пневматизации околоносовых пазух по данным компьютерной томографии. Описанная серия наблюдений является первой в мире, выполненной только в педиатрической когорте пациентов с МВ. Внедрение высокоэффективной таргетной терапии этого тяжелого наследственного заболевания открывает новые перспективы для больных МВ и требует кардинального пересмотра объема терапии, показаний и радикальности хирургического лечения МВ-ассоциированного ХРС. Планируется продолжить анализ данных по мере их накопления и увеличения сроков динамического наблюдения за пациентами, получающими таргетную терапию муковисцидоза. 

Поступила / Received 04.09.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 26.09.2023
 Принята в печать / Accepted 28.09.2023

Список литературы / References

- Babinski D, Trawinska-Bartnicka M. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple story. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72(5):619–624. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.01.010>.
- Berkhout MC, van Rooden CJ, Rijntjes E, Fokkens WJ, el Bouazzaoui LH, Heijerman HG. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: a correlation between genotype and phenotype? *J Cyst Fibros*. 2014;13(4):442–448. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.10.011>.
- Каширская НЮ, Капранов НИ, Кондратьева ЕИ. *Муковисцидоз*. МЕДПРАКТИКА-М; 2021. 680 с. Режим доступа: <https://mukoviscidoz.org/novosti-meditsiny/904-mukovistsidoz-izdanie-2-e-e-pererabotannoe-i-dopolnennoe.html>.
- Lavin J, Bhushan B, Schroeder JW Jr. Correlation between respiratory cultures and sinus cultures in children with cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(5):686–689. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.01.018>.
- Møller ME, Alanin MC, Grønhoj C, Aanaes K, Høiby N, von Buchwald C. Sinus bacteriology in patients with cystic fibrosis or primary ciliary dyskinesia: A systematic review. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31(5):293–298. <https://doi.org/10.2500/ajra.2017.31.4461>.
- Aanaes K. Cystic Fibrosis and Chronic Rhinosinusitis: Diagnosis and Medical Management. In: Gudis D., Schlosser R. (eds) *The Unified Airway*. Springer, Cham; 2020, pp. 127–139. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-50330-7_8.
- Jayawardena ADL, Fracchia MS, Bartley BL, Yonker LM, Lapey A, Virgin F, Hartnick CJ. Working towards consensus in the management of pediatric chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;135:110047. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110047>.
- Mainz JG, Schien C, Schiller I, Schädlich K, Koitschev A, Koitschev C et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: A double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Cyst Fibros*. 2014;13(4):461–470. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.02.005>.
- Lee SE, Farzal Z, Daniels MLA, Thorp BD, Zanation AM, Senior BA et al. AJ. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy: A Review for the Otolaryngologist. *Am J Rhinol Allergy*. 2020;34(4):573–580. <https://doi.org/10.1177/1945892420912368>.
- Савлевич ЕЛ, Зурочка АВ, Курбачева ОМ, Егоров ВИ, Шиловский ИП, Митрофанова ЕС, Любимова ЕВ. Плейоморфизм цитокинового профиля в ткани полипов в зависимости от фенотипа полипозного риносинусита. *Вестник оториноларингологии*. 2023;88(1):50–56. <https://doi.org/10.17116/otorino20228801150>.
- Savlevich EL, Zurochka AV, Kurbacheva OM, Egorov VI, Shilovskiy IP, Mitrofanova ES, Lyubimova EV. Pleiomorphism of the cytokine profile in nasal polyp tissue depending on the phenotype of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2023;88(1):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20228801150>.
- Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1663–1672. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105185>.
- Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PD, Burton B, Stack JH, Straley KS et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(46):18843–18848. <https://doi.org/10.1073/pnas.1105787108>.
- Stapleton AL, Kimple AJ, Goralski JL, Nouraie SM, Branstetter BF, Shaffer AD, Pilewski JM et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022;21(5):792–799. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.03.002>.
- Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. A systematic Cochrane Review of correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2019;30:25–26. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2019.01.003>.
- Clancy JP, Cotton CU, Donaldson SH, Solomon GM, VanDevanter DR, Boyle MP et al. CFTR modulator therotyping: Current status, gaps and future directions. *J Cyst Fibros*. 2019;18(1):22–34. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.05.004>.
- Bezerra TF, Piccirillo JF, Fornazieri MA, de M Pilan RR, Abdo TR, de Senzede Pinna F et al. Cross-Cultural Adaptation and Validation of SNOT-20 in Portuguese. *Int J Otolaryngol*. 2011;2011:306529. <https://doi.org/10.1155/2011/306529>.
- McCormick J, Cho DY, Lampkin B, Richman J, Hathorne H, Rowe SM, Woodworth BA. Ivacaftor improves rhinologic, psychologic, and sleep-related quality of life in G551D cystic fibrosis patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9(3):292–297. <https://doi.org/10.1002/alr.22251>.
- Tagliati C, Pantano S, Lanni G, Battista D, Marucci M, Fogante M et al. Sinus Disease Grading on Computed Tomography Before and After Modulating Therapy in Adult Patients with Cystic Fibrosis. *J Belg Soc Radiol*. 2022;106(1):57. <https://doi.org/10.5334/jbsr.2812>.
- Wucherpfennig L, Triphan SMF, Wege S, Kauczor HU, Heussel CP, Schmitt N et al. Magnetic resonance imaging detects improvements of pulmonary and paranasal sinus abnormalities in response to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022;21(6):1053–1060. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.03.011>.
- Поляков ДП, Погодина АА, Кондратьева ЕИ, Воронкова АЮ, Петров АС. Влияние таргетной терапии муковисцидоза на течение хронического риносинусита у ребенка: первый российский опыт. *Российская оториноларингология*. 2023;22(3):86–92. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-3-86-92>.
- Polyakov DP, Pogodina AA, Kondrat'eva EI, Voronkova AYU, Petrov AS. Effect of targeted therapy for cystic fibrosis on course of pediatric chronic rhinosinusitis: first russian experience. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2023;22(3):86–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-3-86-92>.
- Stone RG, Short C, Davies JC, McNally P. Chronic rhinosinusitis in the era of CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros*. 2023;51569-1993(23)00877-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.08.009>.
- Do BA, Lands LC, Mascarella MA, Fanous A, Saint-Martin C, Manoukian JJ, Nguyen LH. Lund-Mackay and modified Lund-Mackay score for sinus surgery in children with cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(8):1341–1345. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.06.007>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.П. Поляков, Е.И. Кондратьева

Концепция и дизайн исследования – Д.П. Поляков

Написание текста – Д.П. Поляков, П.И. Рамазанова

Сбор и обработка материала – А.Ю. Воронкова, Д.П. Поляков, П.И. Рамазанова

Обзор литературы – Д.П. Поляков, П.И. Рамазанова

Перевод на английский язык – Д.П. Поляков

Анализ материала – Д.П. Поляков, П.И. Рамазанова

Статистическая обработка – Д.П. Поляков, П.И. Рамазанова

Редактирование – Е.И. Кондратьева, А.Ю. Воронкова

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.И. Кондратьева, Д.П. Поляков,

Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitry P. Polyakov, Elena I. Kondratyeva

Study concept and design – Dmitry P. Polyakov

Text development – Dmitry P. Polyakov, Patima I. Ramazanova

Collection and processing of material – Anna Y. Voronkova, Dmitry P. Polyakov, Patima I. Ramazanova

Literature review – Dmitry P. Polyakov, Patima I. Ramazanova

Translation into English – Dmitry P. Polyakov

Material analysis – Dmitry P. Polyakov, Patima I. Ramazanova

Statistical processing – Dmitry P. Polyakov, Patima I. Ramazanova

Editing – Elena I. Kondratyeva, Anna Y. Voronkova

Approval of the final version of the article – Elena I. Kondratyeva, Dmitry P. Polyakov

Информация об авторах:

Поляков Дмитрий Петрович, к.м.н., заведующий детским оториноларингологическим отделением, ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; доцент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; polyakovdp@yandex.ru

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель Научно-клинического отдела муковисцидоза, Научно-исследовательский клинический институт детства, Центр муковисцидоза; 115093, Россия, Москва, Большая Серпуховская ул., д. 62, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования, Медико-генетический научный центр; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; elenafpk@mail.ru

Воронкова Анна Юрьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Научно-исследовательский клинический институт детства, Центр муковисцидоза; 115093, Россия, Москва, Большая Серпуховская ул., д. 62; Медико-генетический научный центр; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; voronkova111@yandex.ru

Рамазанова Патима Исаевна, врач-ординатор, кафедра оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; patyuuusha@mail.ru

Information about the authors:

Dmitry P. Polyakov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Pediatric Otorhinolaryngology Department, Leading Researcher, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Continuing Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; polyakovdp@yandex.ru

Elena I. Kondratyeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of respiratory diseases, Research Institute of Childhood, Cystic Fibrosis Center; 62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia, Deputy Director of Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region; Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; elenafpk@mail.ru

Anna Y. Voronkova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Research Institute of Childhood, Cystic Fibrosis Center; 62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; voronkova111@yandex.ru

Patima I. Ramazanova, Resident Doctor Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Continuing Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; patyuuusha@mail.ru