

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616-053.2:616.24:616.37

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).659-666

Поступила в редакцию / Received 26.08.2025

ГРНТИ 76.29.35+76.29.47

Специальность ВАК 3.3.8.

Принята к публикации / Accepted 12.11.2025

Научная статья

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ МУКОВИСЦИДОЗА У ПАЦИЕНТА 15 ЛЕТ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Ларина Н. Г., Сеченева Л. В.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация. Муковисцидоз – заболевание генетической природы с широким кругом клинических проявлений, имеющих в ряде случаев тяжелые осложнения. В последние годы отмечен значительный рост числа больных муковисцидозом подросткового возраста, что свидетельствует об увеличении продолжительности жизни у детей с этим диагнозом. Ранее терапия данного заболевания заключалась в основном в купировании симптомов и не всегда была успешной. В настоящее время появились лекарственные средства, позволяющие проводить коррекцию дефектных белковых структур, участвующих в патологическом процессе заболевания. В статье рассмотрена современная стратегия таргетной терапии этого наследственного заболевания, которая представляет собой использование современных препаратов, способствующих восстановлению структуры и функции аномального белка CFRT, путем компенсации дефектной структуры. На клиническом примере у ребенка, страдающего муковисцидозом с рождения в течение 15 лет, показано отсутствие эффекта на комбинированный двухкомпонентный препарат. Несмотря на хорошие прогностические данные, терапия не имела должного эффекта, что может свидетельствовать о поздней ее инициации, а также наличии у пациента уже декомпенсированного состояния по ряду вовлеченных в патологический процесс органов и систем. Это необходимо учитывать при использовании терапии у пациентов, страдающих данной патологией. Ранее своевременное начало терапии, как правило, дает хорошие результаты, позволяет пролонгировать жизнь пациента, избежать ряд угрожающих жизни состояний и в целом улучшить качество жизни таких больных.

Ключевые слова: муковисцидоз, диагностика, дети, таргетная терапия, CFRT-белок

Для цитирования: Ларина Н. Г., Сеченева Л. В. Таргетная терапия муковисцидоза у пациента 15 лет (клинический случай) // Вестник НовГУ. 2025. 4 (142). 659–666. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).659-666

Research Article

TARGETED THERAPY FOR CYSTIC FIBROSIS IN A 15-YEAR-OLD PATIENT (CLINICAL CASE)

Larina N. G., Sechenova L. V.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract. Cystic fibrosis is a genetic disease with a wide range of clinical manifestations, in some cases accompanied by severe complications. In recent years, a significant increase in the number of adolescent patients with cystic fibrosis has been observed, which indicates an increase in life expectancy among children with this diagnosis. Previously, therapy for this disease was mainly based on the management of symptoms and was not always successful. At present, medications have become available that allow correction of defective protein structures involved in the pathological process of the disease. The article examines the current strategy of targeted therapy for this hereditary disorder, which involves the use of modern drugs aimed at restoring the structure and function of the abnormal CFTR protein by compensating for its defective structure. Using a clinical case of a child who has suffered from cystic fibrosis since birth over a 15-year period,

the absence of an effect from a combined two-component drug is demonstrated. Despite favorable prognostic data, the therapy did not produce the expected effect, which may indicate its late initiation, as well as the presence of an already decompensated state in a number of organs and systems involved in the pathological process. This should be taken into account when using targeted therapy in patients with this pathology. As a rule, early and timely initiation of treatment yields good results, helps prolong the patient's life, prevents a number of life-threatening conditions, and generally improves the quality of life of such patients.

Keywords: *cystic fibrosis, diagnostics, targeted therapy, children, CFRT- protein*

For citation: Larina N. G., Sechenova L. V. Targeted therapy for cystic fibrosis in a 15-year-old patient (clinical case) // Vestnik NovSU. 2025. 4 (142). 659–666. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).659-666

Введение

Муковисцидоз представляет собой моногенное заболевание, характеризующееся повышенной вязкостью секрета экзокринных желёз, что обусловлено мутацией в гене CFTR. Данный ген кодирует трансмембранный белок CFTR, выполняющий функцию хлорного канала на поверхности эпителиальных клеток. Мутация в гене CFTR приводит к нарушению работы белка CFTR, что, в свою очередь, вызывает сбой в транспорте анионов хлора через клеточные мембраны. В результате этого происходит увеличение абсорбции катионов натрия, что влечёт за собой поступление воды в клетки и обезвоживание слизи. Это приводит к тому, что слизь становится густой и вязкой, что, в свою очередь, приводит к поражению дыхательной системы и пищеварительного тракта [1–3].

Современной тенденцией таргетной терапии муковисцидоза является восстановление структуры и функции белка CFRT, что позволяет пролонгировать жизнь больного, улучшить социальный статус и качество жизни [4].

Современные методы лечения муковисцидоза включают таргетную терапию CFTR-модуляторами. Данные препараты направлены на восстановление структуры и функции аномального белка CFTR. Для пациентов с генотипом F508del/F508del применяют два типа модуляторов: потенциаторы и корректоры. Потенциаторы улучшают функцию аномального белка CFTR, увеличивая его активность и стабильность. Они помогают клеткам лучше справляться с транспортом ионов хлора и воды. Корректоры компенсируют дефектную структуру белка, стабилизируя его и улучшая его функцию. Они также могут напрямую активировать CFTR, способствуя нормализации транспорта ионов. Комбинированное применение потенциаторов и корректоров позволяет более эффективно восстанавливать работу белка CFTR у пациентов с генотипом F508del/F08del. Это улучшает состояние дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта, а также снижает частоту и тяжесть осложнений, связанных с муковисцидозом [5–8].

На фармацевтическом рынке представлены следующие препараты: препарат, содержащий три действующих вещества – ивакафтор, тезакафтор и элексакафтор, воздействует на CFTR-белок: элексакафтор и тезакафтор увеличивают количество белка CFTR на клеточной поверхности, в то время как

ивакафтор улучшает работу этого белка; двухкомпонентный лекарственный препарат, комбинация действующих веществ – ивакафтора и лумакафтора [9].

Ранее, до открытия молекулярных причин болезни муковисцидоз лечили только симптоматически: у пациентов использовали препараты разжижающие секреты, антибактериальные, противовоспалительные средства, вспомогательную терапию: физиотерапию, массаж и лечебную физкультуру. Для пациентов с нарушениями работы желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы была эффективна терапия диетами с применением ферментов.

Муковисцидоз является одним из распространенных заболеваний наследственной природы. Так, по данным на 2023 г., в России частота заболеваемости муковисцидозом составляет 1 на 9000 новорожденных [10]. По информации регистра российских пациентов с муковисцидозом за 2021 г., в него вошли данные о 3969 детях с этим заболеванием из 82 регионов страны [11]; данный регистр формируется в нашей стране с 2011 года, что позволяет проводить анализ показателей здоровья пациентов с муковисцидозом, а также лечение, в том числе современное, включающее таргетную терапию [12]. Учитывая сочетание поражения большинства органов и систем у пациентов с данной патологией, которые нередко приводят к угрожаемым жизни состояниям и требуют постоянной и весьма дорогостоящей терапии, актуальным является вопрос изучения применения современных препаратов в разных группах больных и накопление практического опыта использования данных лекарственных средств.

Цель исследования – изучить эффективность применения таргетной терапии у пациента, страдающего муковисцидозом, на основе собственного клинического наблюдения.

Результаты и обсуждение

Пациент П., 15 лет, имеет клинический диагноз – диагноз основной: Е 84.8 – кистозный фиброз с другими проявлениями: муковисцидоз (кистозный фиброз), легочно-кишечная форма, тяжелое течение; хронический обструктивный бронхит, ДН 0-I степени; двусторонние бронхоэктазы; хронический полипозный риносинусит, вне обострения; хроническая панкреатическая недостаточность; цирроз печени с портальной гипертензией; белково-энергетическая недостаточность II степени. Микробиологический диагноз: хронический высев *Achromobacter* spp. Генетический диагноз: F508del / F508del. Сопутствующие диагнозы: язвенная болезнь желудка; хронический гастродуоденит.

Из анамнеза известно, что с 1,5 месяцев пациенту был установлен диагноз муковисцидоз на основании клинической картины, повышения хлоридов пота – 31 и 121 мэкв/л в динамике. Подтверждение диагноза муковисцидоз получено на основании молекулярно-генетического анализ – обнаружена мутация deaf-508 гена

трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза в гомозиготном положении. На 1-м году жизни постоянно отмечалось расстройство стула (жидкий, светло-желтый, с участием непереваренной пищи, с зловонным запахом), прием ферментозаместительных препаратов частично улучшал пищеварение. В возрасте одного года диагностирован синусит (заложенность носа, отечность лица), лечились дома симптоматическими средствами. В 1,5 года (2011 г.) в терапию добавлены ингаляции дорназы-альфа. Потовая проба от июля 2011 г. – 124 ммоль/л (положительная). До 3-х лет регулярно наблюдается пульмонологом, получал базисную терапию (лечебное питание, ферменты, муколитики, витамины, гепатопротекторы, массаж грудной клетки). С 3 лет, когда пошел в детское дошкольное учреждение: отмечены частые длительные ОРВИ с затяжными бронхитами. С 5-летнего возраста перенес 23 пневмонии (получал соответствующую терапию: массивную антибактериальную, противогрибковую, муколитическую, ферментозаместительную). Неоднократно проходил обследование и лечение в федеральных клиниках. В июне 2022 г. консультирован в Научном медицинском исследовательском центре трансплантологии и искусственных органов имени В. И. Шумакова, даны рекомендации в связи с развившимся циррозом печени, по результатам обследования – трансплантация печени показана только при прогрессировании заболевания. В июле 2022 г. консультирован пульмонологом: даны рекомендации по продолжению базисной терапии с применением химиотерапевтических лекарственных препаратов для длительного внутривенного и ингаляционного введения (антибактериальных, противогрибковых, муколитических, отхаркивающих, ферментозаместительных), направленных на улучшение дренажной функции бронхов; а также проведение дополнительных обследований (ультразвуковое исследование (УЗИ) печени с фиброэластографией и лучевой методы диагностики). В декабре 2022 г. по Федеральному консилиуму ведущих специалистов было вынесено постановление о том, что пациенту необходим для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям незарегистрированный на территории Российской Федерации лекарственный препарат (элексакафтор+ тезакафтор + ивакафтор), в суточной дозе – 2 таблетки элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор 100/50/75 утром + 1 таблетка ивакафтор 150 мг вечером. В марте 2023 г. в связи с невозможностью обеспечения 3-х компонентным препаратом (элексакафтор+ тезакафтор + ивакафтор), рекомендовано дообследование и решение вопроса о назначении 2-х компонентного препарата (ивакафтор+лумакафтор). Ребенок гомозигота F508del, комплексный аллель отсутствует. С августа 2023 г., с учетом наличия у ребенка цирроза печени, инициирована терапия двухкомпонентным лекарственным препаратом в дозировке 2 таблетки ивакафтор+лумакафтор 125/100 мг утром + 2 таблетки ивакафтор+лумакафтор 125/100 мг. Терапию переносил хорошо, без патологических реакций. Перед началом таргетной терапии обследован: электрокардиография (ЭКГ) – ЧСС 78 в минуту.

Эктопический правопредсердный ритм. Нормальное положение электрической оси сердца. УЗИ внутренних органов от 01.08.2023 г.: печень: правая доля – 12,2 см, левая доля – 6,2 см, структура однородная, эхогенность – норма. Воротная вена – норма (0,6 см). Селезеночная вена – норма, селезенка 10,9 x 4,5 см, структура однородная, эхогенность норма. Желчный пузырь: на месте желчного пузыря лоцируется гиперэхогенная структура размером 4 x 10 x 5 см – сморщенный, нефункционирующий желчный пузырь? Поджелудочная железа: не лоцируется (за газом). Почки: правая 9X33X9 см (положение правильное), левая 9,4 x 3,8 см (ротирована вокруг оси) – контуры, структура, размеры без особенностей. Мочевой пузырь: пустой. Заключение: явления цирроза, умеренная спленомегалия. нефункционирующий желчный пузырь? Функция внешнего дыхания (ФВД): от августа 2023 г.: нарушения бронхиальной проводимости не выявлено. Экспираторное сужение дыхательных путей – в пределах условной нормы. Резкое снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) – резкие нарушения в состоянии аппарата вентиляции. ЖЕЛ – 50,05%; объем форсированного выдоха-1 (ОФВ1) – 40,10%. Проба с бронхолитиком – выраженная достоверная положительная динамика. Достоверное увеличение объема легких, выраженная достоверная положительная динамика проходимости дыхательных путей. ЖЕЛ+13,4%, ЖЕЛ+4,8%, ОФВ1 + 17,3%. Потовая проба на аппарате «Нанодакт» 121 ммоль/NaCl – положительная от июля 2023 г. Показатели физического развития: рост 143 см, масса тела 33 кг, ИМТ 16,14.

В сентябре 2023 г. (через 1 месяц после начала таргетной терапии) проведено контрольное обследование на фоне терапии: ФВД от сентября 2023 г.: резкое нарушение проходимости дыхательных путей (ОФВ1 1,1 л – 44,58%). Проба с бронхолитиком положительная (выраженное достоверное увеличение объема легких, выраженная достоверная положительная динамика проходимости дыхательных путей, прирост ОФВ1 12,1%). Потовая проба на аппарате «Нанодакт» 127 ммоль/NaCl – положительная от сентября 2023 г. Физическое развитие: рост 143 см, масса тела 33 кг, ИМТ 16,14.

Через 6 месяцев от начала приема препарата (ивакафтор+лумакафтор) положительной динамики у пациента не наблюдалось, о чем свидетельствует контрольное обследование: ЭКГ от февраля 2024 г.: ЧСС 75 в минуту. Эктопический правопредсердный ритм. Нормальное положение электрической оси сердца. ФВД от февраля 2024 г.: резкое нарушение проходимости дыхательных путей (ОФВ1 1,0 л – 46,58%). Проба с бронхолитиком положительная (прирост ОФВ1 17,2%). Потовая проба на аппарате «Нанодакт» 128 ммоль/NaCl – положительная. УЗИ внутренних органов от февраля 2024 г.: косой вертикальный размер правой доли печени 10,6 см. Высота левой доли 6,3 см. Между левой и правой долями гиперэхогенная структура – фиброз? склероз? Желчный пузырь: на месте желчного пузыря лоцируется гиперэхогенная структура размерами примерно 5,3 x 1,0 см – сморщенный желчный пузырь? Поджелудочная железа за газом, селезенка:

размерами 11,1 x 4,8 см. Контуры ровные, четкие. Структура однородная. Эхогенность паренхимы не изменена. Почки: правая- положение обычное, размерами 9,1 x 3,9см. контуры, структуры без особенностей; левая – ротирована вокруг оси, размерами 9,5 x 4,2см. Контуры, структуры без особенностей мочевого пузыря пустой. Заключение: явления цирроза, умеренная спленомегалия. Сморщенный желчный пузырь? Показатели антропометрического развития на прежнем уровне, без динамики.

Заключение

Таким образом, у ребенка имеет место отсутствие положительной динамики на фоне приема двухкомпонентного препарата (ивакафтор+лумакафтор), что свидетельствует о необходимости перевода на трехкомпонентный препарат. Отсутствие положительного эффекта связано, вероятно, с длительным течением заболевания и декомпенсацией ряда органов и систем при данном заболевании.

Список литературы

1. López-Valdez J. A., Aguilar-Alonso L. A., Gándara-Quezada V., Ruiz-Rico G. E., Ávila-Soledad J. M., Reyes A. A., Pedroza-Jiménez F. D. Cystic fibrosis: current concepts // Boletín médico del Hospital Infantil de México. 2021. 78 (6). 584–596. DOI: 10.24875/BMHIM.20000372
2. Ley D., Turck D. Digestive outcomes in cystic fibrosis // Best practice & research. Clinical gastroenterology. 2022. 56-57. 101788. DOI: 10.1016/j.bpg.2022.101788
3. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. 2021-2022-2023 (24.09.2021): Утверждены Минздрава РФ. URL: https://disuria.ru/_id/11/1113_kr21E84MZ.pdf (Дата обращения: 21.07.2025).
4. Lopez A., Daly D., Vega-Hernandez G., MacGregor G., Rubin J. L. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del // Journal of cystic fibrosis. 2023. 22 (4). 607–614. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.02.004
5. Сучкова П. А., Панова С. А., Лисенко О. Я., Раевский К. П. Муковисцидоз: новые тенденции в методах терапии // Архивъ внутренней медицины. 2025. 15 (4). 275–283. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-275-283
6. Горяинова А. В., Красовский С. А., Семькин С. Ю., Донников А. Е. Фенотипические проявления четырех впервые выявленных мутаций гена CFTR // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020. 2020. 15 (2). 182–185. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15044
7. Черменский А. Г., Гембицкая Т. Е., Орлов А. В., Махмутова В. Р. Применение таргетной терапии лумакафтором / ромивакафтором у больных муковисцидозом // Медицинский совет. 2022. 16 (4). 98–106. DOI: 10.21518/2079 701X-2022-16-4-98-106
8. Морозова С. М., Малков И. А. Сравнение эффективности препаратов оркамби и трикафта в таргетной терапии муковисцидоза у детей // Российский педиатрический журнал. 2024. 27 (S4). 39.
9. Кондратьева Е. И., Красовский С. А., Старинова М. А., Воронкова А. Ю., Амелина Е. Л., Каширская Н. Ю., Авдеев С. Н., Куцев С. И. (ред.). Регистр пациентов

с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2022. 68 с.

10. Мазур О. Муковисцидоз // ГЕНОКАРТА: генетическая энциклопедия. 2019. URL: <https://www.genokarta.ru/disease/Mukoviscidoz> (Дата обращения: 18.07.2025).

11. Красовский С. А., Старинова М. А., Воронкова А. Ю., Амелина Е. Л., Каширская Н. Ю., Кондратьева Е. И., Назаренко Л. П. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2023. 81 с.

12. Кондратьева Е. И., Воронкова А. Ю., Каширская Н. Ю., Красовский С. А., Старинова М. А., Амелина Е. Л., Авдеев С. Н., Куцев С. И. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы // Пульмонология. 2023. 33 (2). 171–181. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181

References

1. López-Valdez J. A., Aguilar-Alonso L. A., Gándara-Quezada V., Ruiz-Rico G. E., Ávila-Soledad J. M., Reyes A. A., Pedroza-Jiménez F. D. Cystic fibrosis: current concepts // Boletín medico del Hospital Infantil de Mexico. 2021. 78 (6). 584–596. DOI: 10.24875/BMHIM.20000372

2. Ley D., Turck D. Digestive outcomes in cystic fibrosis // Best practice & research. Clinical gastroenterology. 2022. 56-57. 101788. DOI: 10.1016/j.bpg.2022.101788

3. Cystic fibrosis (mucoviscidosis): clinical guidelines. 2021-2022-2023 (24.09.2021): Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. URL: https://disuria.ru/_Id/11/1113_kr21E84MZ.pdf (Accessed: 21.07.2025). (In Russian).

4. Lopez A., Daly D., Vega-Hernandez G., MacGregor G., Rubin J. L. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del // Journal of cystic fibrosis. 2023. 22 (4). 607–614. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.02.004

5. Suchkova P. A., Panova S. A., Lisenko O. Ya., Raevskij K. P. Cystic fibrosis: new trends in therapy methods // The Russian archives of internal medicine. 2025. 15 (4). 275–283. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-275-283 (In Russian).

6. Goryainova A. V., Krasovsky S. A., Semykin S. Yu., Donnikov A. E. Phenotypic manifestations of four newly identified mutations of the CFTR gene // Medical news of North Caucasus. 2020. 15 (2). 182–185. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15044 (In Russian).

7. 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 = Medical Council. 2022. 4. 98–106. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-98-106 (In Russian).

8. Morozova S. M., Malkov I. A. Comparison of the efficiency of orkambi and trikafta in targeted therapy for cystic fibrosis in children // Russian pediatric journal. 2024. 27 (S4). 39. (In Russian).

9. Kondratyeva E. I., Krasovsky S. A., Starinova M. A., Voronkova A. Yu., Amelina E. L., Kashirskaya N. Yu., Avdееv S. N., Kutsev S. I. (ed's) Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives. Moscow: MEDPRAKTIKA Publ., 2022. 68 p. (In Russian).

10. Mazur O. Cystic fibrosis // GENOCARTA: Genetic Encyclopedia. 2019. URL: <https://www.genokarta.ru/disease/Mukoviscidoz> (Accessed: 18.07.2025). (In Russian).

11. Krasovsky S. A., Starinova M. A., Voronkova A. Yu., Amelina E. L., Kashirskaya N. Yu., Kondratyeva E. I., Nazarenko L. P. Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives 2021. Moscow: MEDPRAKTIKA Publ., 2023. 81 p. (In Russian).

12. Kondratyeva E. I., Voronkova A. Yu., Kashirskaya N. Yu., Krasovsky S. A., Starinova M. A., Amelina E. L., Avdeev S. N., Kutsev S. I. Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives // Pulmonologiya. 2023. 33 (2). 171–181. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181 (In Russian).

Информация об авторах

Ларина Наталья Геннадьевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0005-5288-9088, Natalya.Larina@novsu.ru

Сеченева Людмила Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0003-2440-1597, lyudmila.secheneva@novsu.ru