

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛУМАКАФТОРА/ИВАКАФТОРА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Косарева А.Р.,
Башкина О.А.,
Сергиенко Д.Ф.

ФГБОУ ВО «Астраханский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
(414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Сергиенко Диана Фикретовна,
e-mail: gazken@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Таргетная терапия у больных муковисцидозом, целью которой является восстановление функции белка муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости, на сегодняшний день является революционной в терапии заболевания. Первым препаратом, доступным в России для лечения больных с данным генетическим заболеванием, является лумакафтор/ивакафтор (Оркамби®), который был зарегистрирован 2 декабря 2020 г.

Цель исследования. Изучить эффективность препарата лумакафтор/ивакафтор в течение 12 недель приёма у детей в Астраханской области. **Материалы и методы.** Представлен клинический опыт применения препарата Оркамби® у 3 детей с генотипом F508del/F508del и тяжёлым течением муковисцидоза в течение 12 недель. Согласно дизайну исследования оценивались такие показатели, как индекс массы тела, показатели функции внешнего дыхания, характер микробиоты дыхательных путей, уровень хлоридов в потовой жидкости и панкреатической эластазы в кале, а также динамика биохимических показателей крови. Обследование осуществлялось в декретированные протоколом исследования сроки: перед началом терапии, через 2, 4 и 12 недель лечения.

Результаты. У двух пациентов наблюдалось снижение показателей потового теста на 11 и 19 ммоль/л от исходного уровня, статистически значимый прирост показателей форсированной жизненной ёмкости лёгких. У одного пациента было зарегистрировано нежелательное явление в виде повышения активности печёночных трансаминаз, что явилось основанием для прекращения приёма препарата.

Заключение. Краткосрочный опыт применения патогенетической терапии препаратом лумакафтор/ивакафтор у детей в Астраханской области продемонстрировал как ожидаемое влияние на работу хлорного канала, так и возможность побочных эффектов, способных привести к отмене препарата.

Ключевые слова: муковисцидоз, Оркамби, лумакафтор/ивакафтор, дети, Астраханская область

Статья получена: 02.04.2022

Статья принята: 06.07.2022

Статья опубликована: 06.09.2022

Для цитирования: Косарева А.Р., Башкина О.А., Сергиенко Д.Ф. Опыт применения лумакафтора/ивакафтора у детей с муковисцидозом в Астраханской области. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 101-108. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.12

EXPERIENCE OF USING LUMACAFTOR/IVACAFTOR IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS IN THE ASTRAKHAN REGION

Kosareva A.R.,
Bashkina O.A.,
Sergienko D.F.

Astrakhan State Medical University
(Bakinskaya str. 121, Astrakhan 414000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Diana F. Sergienko,
e-mail: gazken@rambler.ru

ABSTRACT

Background. Targeted therapy in patients with cystic fibrosis, which aims to restore the function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein, is currently revolutionary in the treatment of the disease. The first drug available in Russia for the treatment of patients with this genetic disease is lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®), which was registered on December 2, 2020.

The aim. To study the efficacy of lumacaftor/ivacaftor during 12 weeks of administration in children in Astrakhan region.

Materials and methods. This article presents the clinical experience of Orkambi medicine use in 3 children with F508del/F508del genotype and a severe course of cystic fibrosis for 12 weeks. According to the study design, such indices as body mass index, indexes of external respiratory function, character of respiratory tract microbiota, level of chloride in sweat fluid and pancreatic elastase in feces, dynamics of biochemical blood indexes were evaluated. The study was performed within the time periods specified in the study protocol, namely, before the start of therapy, 2, 4, and 12 weeks of treatment.

Results. Two patients had a decrease in sweat test values by 11 and 19 mmol/l from the baseline, a significant increase in forced vital capacity of lungs. One patient had an adverse event in the form of hepatobiliary disorders manifested by increased liver transaminase activity, which was the reason for discontinuing the drug.

Conclusions. The short-term experience of using pathogenetic therapy with lumacaftor/ivacaftor in children in the Astrakhan region demonstrated both the expected effect on chlorine channel function and the possibility of side effects, including severe ones, that can lead to withdrawal of the drug.

Key words: cystic fibrosis, Orkambi, lumacaftor/ivacaftor, children, Astrakhan region

Received: 02.04.2022
Accepted: 06.07.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Kosareva A.R., Bashkina O.A., Sergienko D.F. Experience of using lumacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis in the Astrakhan region. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 101-108. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.12

Муковисцидоз – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, ассоциированное со снижением функции внешнего дыхания, в результате чего происходит нарушение синтеза, структуры и функции белка трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR), что обусловлено нарушением работы хлорных каналов. Как известно, ген *CFTR* картирован на хромосоме 7q31, содержит около 190 килобаз ДНК с кодирующей областью, состоящей из 27 экзонов. В настоящее время известно 360 различных патогенных вариантов CFTR, обуславливающих генотип заболевания [1, 2].

Важно отметить, что муковисцидоз долгое время считался исключительно педиатрической проблемой в связи с низкой продолжительностью жизни пациентов. Однако по мере изменения терапевтических подходов, появления микросферических ферментов, ингаляционных форм антибиотиков, агрессивных методов алиментарной поддержки, внедрения неонатального скрининга, кистозного фиброза поджелудочной железы из заболевания детского возраста превратился в терапевтическую проблему. Принципиально новым и многообещающим направлением в лечении муковисцидоза является внедрение патогенетической (таргетной) терапии [3, 4]. Благодаря данному направлению, перед пациентами разворачиваются новые перспективы, как в отношении продолжительности, так и качества жизни. На сегодняшний день препараты разделены на корректоры, основной задачей которых является увеличение количества полноценного белка CFTR на мембране экзокринной железы, и потенциаторы – соединения, улучшающие работу уже сформированного хлорного канала. Многообразие генетических мутаций, ассоциированных с ними вариантов нарушения формирования и функционирования белка CFTR, диктует дифференцированные подходы к выбору таргетных препаратов. Как известно, генетические варианты, относящиеся к III–IV и частично ко II и V классам, одобрены для потенциатора ивакафтор (Калидеко®), который разрешён к использованию у детей с 4-месячного возраста в США и странах Европы, однако не зарегистрирован на территории РФ. Другие препараты представляют собой комбинации потенциатора и одного или двух корректоров, например, ивакафтор/тезакафтор (Симдеко®), ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор (Трикафта®). Каждый из препаратов имеет свою аудиторию пациентов с определённым генетическим диагнозом. Так, ивакафтор/тезакафтор используется у носителей хотя бы одного из 154 патогенных вариантов и одобрен для гомозигот по варианту F508del/F508del. Ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор применим у носителей хотя бы одного из 178 генетических вариантов, в том числе F508del [4, 5]. Учитывая, что большинство препаратов таргетной терапии не зарегистрированы в Российской Федерации (РФ), опыт применения в нашей стране ограничивался единичными случаями [6, 7]. Однако с декабря 2020 г. ситуация изменилась: 2 декабря был зарегистрирован комбинированный препарат лумакафтор/ивакафтор (Оркамби®). Согласно рекомендациям разработчика, препарат можно использовать

среди детей старше 2 лет с муковисцидозом с генотипом F508del/F508del и исключением комплексного аллеля L467F, который может приводить к рефрактерности проводимого лечения [8].

В данной статье рассматривается передовой опыт применения таргетных препаратов в Астраханской области.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность препарата лумакафтор/ивакафтор, применяемого в течение 12 недель детьми с муковисцидозом в Астраханской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Учитывая критерии включения, а именно:

- подтверждение наличия мутации F508del на обоих аллелях гена *CFTR*;
- исключение гемизиготности по мутации F508del;
- отсутствие комплексного аллеля p.[Leu476Phe, Phe508del];
- возраст старше 6 лет;
- персистирующий или хронический характер высева грамотрицательной флоры,

в июле 2021 г. решением федерального консилиума препарат лумакафтор/ивакафтор (Лум/Ива) был одобрен в качестве базисной терапии 3 пациентам, проживающим на территории Астраханской области и проходившим динамическое наблюдение и лечение на базе ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» (г. Астрахань). Все пациенты были представителями мужского пола. Возраст больных варьировался от 6 до 14 лет. Диагноз «Муковисцидоз» детям был выставлен в возрасте 4–5 недель в ходе проведения неонатального скрининга и последовательно проведённых потовых проб на аппарате Macroduct®/Sweat-Chek™. Положительными считались показатели выше 80 ммоль/л, сомнительными – в интервале от 50 до 80 ммоль/л, отрицательными – менее 50 ммоль/л [1, 8]. При постановке диагноза у обследованных детей значения хлоридов потовой жидкости колебались в диапазоне от 66 до 130 ммоль/л.

Согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению муковисцидоза у детей и взрослых, больные получали базисную терапию в следующем объёме: микросферические ферменты, дорназу-альфа, урсодезоксихолевую кислоту, ацетилцистеин, витаминотерапию, кинезиотерапию. По мере трансформации клинических рекомендаций в комплекс терапии был включён 7%-й гипертонический раствор, ацетилцистеин стал применяться только во время обострений бронхолёгочного процесса и в случае появления гастроинтестинальных осложнений [1].

Учитывая персистирующий или хронический характер высева *Pseudomonas aeruginosa* в микробиоте дыхательных путей, пациентам проводились курсы ингаляци-

онных аминокликозидов по схеме: 28-дневный курс ингаляций с последующим 28-дневным перерывом.

Согласно протоколу использования Лум/Ива, всем пациентам до начала лечения было проведено предстартовое обследование, включающее определение массовых показателей, биохимическое исследование и клинический анализ крови, определение показателей панкреатической эластазы в кале и функций внешнего дыхания, таких как ОФВ1, ФЖЕЛ, индекса Тифно (ОФВ1/ФЖЕЛ), проведение потового теста. Последний проводился на аппарате Nanoduct® по общепризнанной методике. Контроль вышеизложенных клинико-лабораторных и инструментальных показателей осуществлялся в декретированные сроки, а именно, через 14 дней (за исключением панкреатической эластазы), через 1 и 3 месяца после начала приёма таргетной терапии. Препарат назначался пациентам в дозе, зависящей от возраста, согласно инструкции. Пациенту К. (2008 г. р.) было показано проведение этиопатогенетической терапии в дозе 2 таблетки ивакафтор 125 мг + лумакафтор 200 мг 2 раза в день; пациенту Ш. (2011 г. р.) и пациенту С. (2015 г. р.) – в дозе 2 таблетки ивакафтор 125 мг + лумакафтор 100 мг 2 раза в день постоянно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Состояние пациентов на момент старта терапии Лум/Ива оценивалось как среднетяжёлое, а бронхолёгочный процесс находился в стадии неполной клинической ремиссии. Сатурация кислорода у всех обследованных колебалась в нормативном диапазоне значений (95–100 %).

Среди осложнений у детей 11 и 14 лет отмечалось развитие полипов носа. Помимо этого, у пациента К. и пациента С. диагностировано формирование цирроза печени. У всех детей отмечены низкие показатели ИМТ.

Общая характеристика пациентов, а также динамика клинико-лабораторных и инструментальных результатов на фоне терапии таргетным препаратом представлены в таблице 1.

Согласно данным, приведённым в таблице 1, следует, что перед началом терапии Лум/Ива у всех пациентов показатели потового теста находились в пределах «положительных» значений.

На фоне терапии только у двоих пациентов наблюдалось статистически значимое снижение показателей проводимости потовой жидкости (на 11 и 19 ммоль/л соответственно), оставаясь при этом, однако, в границах «положительных» значений. Именно у данных больных прослеживается эффективность терапии по ключевой точке оценки: показателям функции внешнего дыхания (ОФВ1, ФЖЕЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ). Необходимо отметить, что у пациента младшей группы (пациент С.) наблюдалась эрадикация *Pseudomonas aeruginosa* в микробиоте дыхательных путей и статистически значимый прирост скоростных показателей: ОФВ1 – на 83 %, ФЖЕЛ – на 48 %, а также увеличение ИМТ с 14,37 до 15,51 кг/м².

Спектр нежелательных явлений, наблюдаемых у обследованных пациентов, представлен в таблице 2.

Из многообразия побочных нежелательных явлений у всех наших пациентов в первую неделю приёма препарата Лум/Ива отмечались гастроинтестинальные симптомы, такие как боли ноющего характера в эпигастальной и мезогастральной области, тошнота. Разви-

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ
НА СТАРТЕ, ЧЕРЕЗ 2, 4 И 12 НЕДЕЛЬ ТЕРАПИИ
ИВАКАФТОРОМ/ЛУМАКАФТОРОМ

	Пациент Ш. (2011 г. р.)	Пациент К. (2008 г. р.)	Пациент С. (2015 г. р.)
Масса тела (кг)	25,6 / 25,5 / 26,3 / 28,0	46 / 44,6 / 43,8 / 44,0	16,1 / 17,0 / 17,6 / 18,0
Рост (см)	135 / 135 / 136 / 138	155 / 155 / 155 / 155	106 / 106 / 107 / 108
ИМТ (кг/м ²)	14,2 / 14,2 / 14,5 / 14,7	19,1 / 18,5 / 18,25 / 18,3	14,37 / 15,17 / 15,43 / 15,51
Потовая проба (ммоль/л)	108 / 117 / 105 / 108	102 / 94 / 92 / 91	102 / 93 / 92 / 83
Панкреатическая эластаза (мкг/г)	< 15 / < 15 / < 15	< 15 / < 15 / < 15	< 15 / 15 / < 78
АЛТ (ед./л)	12,6 / 21,0 / 15,3 / 14,0	73,5 / 65,1 / 53,2 / 224,8	20,9 / 23,8 / 25,7 / 22,4
АСТ (ед./л)	20,1 / 35,6 / 28,3 / 29,0	50,8 / 47,0 / 50,4 / 247,6	25,7 / 22,1 / 32,6 / 41,8
Общий билирубин (ммоль/л)	7,5 / 3,6 / 4,6 / 6,6	8,2 / 6,6 / 9,7 / 7,8	7,4 / 6,7 / 6,3 / 6,2
Осмотр офтальмолога	патологии не выявлено	патологии не выявлено	патологии не выявлено
ОФВ1 (% от должн.)	97 / 95 / 93 / 91	105 / 101 / 99 / 100	100 / 101 / 108 / 183
ФЖЕЛ (% от должн.)	100 / 93 / 92 / 85	106 / 107 / 104 / 119	102 / 104 / 112 / 148
АД (мм рт. ст.)	88/66 / 92/73 / 90/60	79/56 / 83/60 / 92/64	110/62 / 98/52 / 103/60

TABLE 1
CLINICAL AND LABORATORY STATUS OF PATIENTS
AT THE START, AFTER 2, 4, AND 12 WEEKS
OF IVACAFTOR/LUMACAFTOR THERAPY

ТАБЛИЦА 2
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ НА ФОНЕ
ТЕРАПИИ ЛУМАКАФТОРОМ/ИВАКАФТОРОМ

TABLE 2
ADVERSE SIDE EFFECTS AGAINST
LUMACAFITOR/IVACAFITOR THERAPY

Нежелательные явления	Пациент Ш. (2011 г. р.)	Пациент К. (2008 г. р.)	Пациент С. (2015 г. р.)
Аномальное дыхание	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Бронхоспазм	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Увеличение мокроты	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Кровохарканье	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Пневмоторакс	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Желудочно-кишечные проявления	Боли в эпигастрии	Боли в эпигастрии, тошнота, диарея	Боли в эпигастрии
Миалгии	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Усталость	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Головная боль	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Депрессия	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Тесты высокой функции печени	отсутствует	повышение АЛТ, АСТ	отсутствует

тие диареи, которое наблюдалось у одного из пациентов, по всей видимости, связано с повышением в рационе питания жиров и своевременно нескорректированной дозой микросферических ферментов. Вышеуказанные жалобы самостоятельно купировались в течение недели и не потребовали дополнительной медикаментозной поддержки.

Однако у пациента К. терапия была приостановлена после 12 недель, что связано с нарастанием показателей печёночной активности: увеличение показателей АЛТ и АСТ более, чем в 5 раз. Необходимо отметить, что на фоне приёма препарата у ребёнка наблюдался уверенный тренд снижения показателя ИМТ и аппетита. Несмотря на прекращение приёма Лум/Ива, стабилизации показателей печёночных проб не наблюдалось, что потребовало назначения гепатопротективной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Революцией в лечении больных муковисцидозом стало появление таргетной терапии, которая массово проводится на территории РФ с октября 2021 г. Известно, что таргетная терапия носит адресный характер, и изучаемый препарат Лум/Ива открывает новые возможности патогенетических подходов у больных с самой распространённой в мире мутацией F508del.

Изучение эффективности и безопасности данного препарата было продемонстрировано в ряде исследований, проводимых как с детьми младшего возраста, так и с подростками.

Наиболее масштабное плацебо-контролируемое исследование проводилось среди лиц старше 12 лет с пока-

зателями ОФВ1 в диапазоне от 40 до 90 ммоль/л от должностных значений, гомозиготных по варианту гена *CFTR* F508del (исследования TRAFFIC и TRANSPORT) [9, 10, 11]. Количество участников исследований превышало 1100 человек. Эффективность и безопасность Лум/Ива оценивались в течение 24 недель. В ходе проведённой работы было определено умеренное, но статистически значимое ($p < 0,001$) абсолютное улучшение ОФВ1 на 2,6–4 % от должного по сравнению с группой плацебо. Помимо этого, прослеживалось статистически значимое увеличение ИМТ, снижение частоты обострений бронхолёгочного процесса (на 30 и 39 % соответственно) и связанных с ними госпитализаций по сравнению с группой сравнения. Анализ профиля безопасности свидетельствовал, что частота серьёзных нежелательных явлений не превышала частоту в группе плацебо (22,8 и 28,6 % соответственно) [10, 11]. Не менее обнадеживающие результаты демонстрирует другое долгосрочное исследование (96 недель) – PROGRESS, в котором приняли участие пациенты, завершившие наблюдение в исследованиях TRAFFIC и TRANSPORT [12]. Таким образом, длительность наблюдения составила более 2,5 лет. При этом сохранялся уверенный тренд нарастания ИМТ, ОФВ1 на фоне снижения числа обострений и госпитализаций. Среди наиболее распространённых нежелательных явлений были отмечены инфекционные обострения бронхолёгочного процесса, кашель, увеличение количества мокроты и кровохарканье.

Эффективность и безопасность комбинации Лум/Ива у детей в возрасте 6–11 лет была продемонстрирована в международном 24-недельном рандомизированном плацебо-контролируемом в параллельных группах исследовании III фазы [13]. Лечение препаратом Лум/Ива

способствовало статистически значимому снижению индекса лёгочного клиренса (ИЛК) по сравнению с группой плацебо, увеличению ИМТ (на 24-й неделе терапии средний прирост показателя составил 0,4 кг/м², в группе плацебо – 0,3 кг/м²), а также значительному снижению концентрации хлоридов в потовой жидкости, начиная уже с 3-й недели лечения разница по сравнению с группой плацебо составила 20,8 ммоль/л. Серьёзные нежелательные явления были зарегистрированы у 13 (13 %) пациентов в основной группе Лум/Ива и у 11 (11 %) из 101 пациента в группе плацебо, что привело к отмене препарата у 3 детей. Описанное выше исследование было продолжено (с 13 августа 2015 г. по 17 августа 2018 г.) как открытое расширенное и в течение последующих 96 недель. У пациентов, продолживших лечение, среднее изменение ИЛК составило 0,85 (95% ДИ: от –1,25 до –0,45), снижение концентрации хлоридов в потовой жидкости достигло 22,9 ммоль/л [13, 14].

Высокий профиль эффективности и безопасности продемонстрирован и у детей до 6 лет в недавно опубликованных исследованиях VX15-809-115 и VX16-809-116. Общее время наблюдения составило 120 недель. На фоне терапии отмечены снижение концентрации хлоридов в потовой жидкости на 31,7 ммоль/л, нормализация значений биомаркеров функции поджелудочной железы (концентрация фекальной эластазы 1 увеличилась, а иммунореактивного трипсиногена в сыворотке крови – снизилась), помимо этого наблюдалось увеличение роста [13, 14, 15].

Таким образом, на сегодняшний день накоплен значительный опыт использования препарата Лум/Ива, доказывающий его высокую эффективность и высокий профиль безопасности.

В нашем исследовании, продолжавшемся 12 недель, у 1 из наблюдаемых пациентов – пациента К. – приём препарата сопровождался серьёзным нежелательным явлением, таким как многократное нарастание уровня аминотрансфераз в сыворотке крови. При этом наблюдалось снижение массо-ростовых показателей. В связи с ухудшением общего самочувствия, выраженным цитолитическим эффектом и снижением ИМТ на 0,8 кг/м² – препарат Лум/Ива был отменен. Связь с приёмом исследуемого препарата была расценена как возможная. Доказано, что ивакафтор подвергается обширному метаболизму в печени через систему цитохрома P450/CYP3A. В этой связи было высказано предположение, что цитотоксический эффект на фоне применения Лум/Ива может произойти из-за токсичных или иммуногенных продуктов распада ивакафтора [16]. Никаких клинически значимых отклонений или изменений в электрокардиограмме, пульсоксиметрии, мониторинговании артериального давления (АД), в данных офтальмологического обследования не зафиксировано. В исследовании VX16-809-116, проведённом у детей от 6 до 11 лет, около 5 % пациентов прервали терапию в связи с подобным нежелательным явлением.

У 2 пациентов прослежена эффективность терапии по ключевым точкам оценки: показателям функции внешнего дыхания и динамики потового теста. Не-

обходимо отметить, что у больного С. на фоне резкого роста скоростных показателей наблюдалась статистически значимая прибавка длины (+3 см) и массы тела (+1,9 кг), улучшение самочувствия, купирование кашля и эрадикации *Pseudomonas aeruginosa*, согласно данным микробиологического исследования мокроты. Снижение уровней хлоридов потовой жидкости у наших больных (на 11 и 19 ммоль/л соответственно) сопоставимы с результатами, полученными в других исследованиях. В частности, в исследовании, описанном в работе S.Y. Graeber et al., уровень хлорида пота снизился в среднем на 17,8 ммоль/л после 8–16 недель лечения [16]. Возможно, более выраженные изменения показателей потовых проб ожидаемы при более продолжительном сроке наблюдения (96–120 недель), что было показано в крупных плацебо-контролируемых исследованиях.

У пациента Ш. исходный ОФВ1 составил 97 % от должных значений и колебался на фоне лечения от 95 до 91 % от нормативных показателей, что допустимо в рамках погрешности измерения и не оказалось сопоставимо с изменением клинической картины. Необходимо отметить, что именно у данного пациента в течение 12 недель наблюдения не было зафиксировано снижения показателей хлоридов потовой жидкости. Несмотря на отсутствие аллеля L467F, не исключается наличие иных генетических вариантов, которые могут приводить к рефрактерности лечения, что требует дальнейшего генетического исследования и решения вопроса об отмене или ротации препарата таргетной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Краткосрочный опыт применения патогенетической терапии препаратом Лум/Ива у детей в Астраханской области показал как ожидаемый эффект на работу хлорного канала, функцию внешнего дыхания, так и возможность побочных эффектов, в том числе и тяжёлых, способных привести к отмене препарата. Однако данный опыт является первым и требует дальнейшего наблюдения как за уже существующими и получающими терапию пациентами, так и новыми. Согласно пересмотру показаний к использованию Лум/Ива в РФ в августе 2021 г., количество пациентов в Астраханской области возрастает до 7 детей, что поможет объективизировать оценку эффективности и безопасности препарата.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2014.
2. *Clinical and functional translation of CFTR*. URL: <https://www.CFTR2.org> [date of access: 01.02.2022].

3. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(8): 662-674. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00023-0

4. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013; 22(127): 58-65. doi: 10.1183/09059180.00008412

5. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med*. 2019; 381(19): 1809-1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639

6. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Усачева М.В., Крылова Н.А. Патогенетическое лечение муковисцидоза: первый клинический случай в России. *Пульмонология*. 2017; 27(2): 298-301. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-298-301

7. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del. *Пульмонология*. 2019; 29(6): 235-238. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238

8. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю., Шерман В.Д., Красовский С.А., Каширская Н.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021; 31(2): 135-146. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146

9. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, 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. doi: 10.1056/NEJMoa1409547

10. McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G, Liu F, Tian S, Owen CA, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: An open-label phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(4): 325-335. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30460-0

11. Connett GJ. Lumacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: Design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2019; 13: 2405-2412. doi: 10.2147/DDDT.S153719

12. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, 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. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30427-1

13. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, et al. VX14-809-109 investigator group. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: A randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(7): 557-567. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30215-1

14. Chilvers MA, Davies JC, Milla C, Tian S, Han Z, Cornell AG, et al. Long-term safety and efficacy of lumacaftor-ivacaftor therapy in children aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: A phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(7): 721-732. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30517-8

15. Hoppe JE, Chilvers M, Ratjen F, McNamara JJ, Owen CA, Tian S, et al. Long-term safety of lumacaftor-ivacaftor in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: A multicentre, phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(9): 977-988. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00069-2

16. Graeber SY, Dopfer C, Naehrlich L, Gyulumyan L, Scheuermann H, Hirtz S, et al. Effects of lumacaftor ivacaftor therapy on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function in Phe508del homozygous patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197(11): 1433-1442. doi: 10.1164/rccm.201710-1983OC

REFERENCES

1. Kapranov NI, Kashirskaya NYu, *Cystic fibrosis*. Moscow: Medpraktika-M; 2014. (In Russ.).

2. *Clinical and functional translation of CFTR*. URL: <https://www.CFTR2.org> [date of access: 01.02.2022].

3. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(8): 662-674. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00023-0

4. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013; 22(127): 58-65. doi: 10.1183/09059180.00008412

5. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med*. 2019; 381(19): 1809-1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639

6. Amelina EL, Krasovskiy SA, Usacheva MV, Krylova NA. Pathogenic treatment of cystic fibrosis: the first clinical case in Russia. *Pulmonologiya*. 2017; 27(2): 298-301 (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-298-301

7. Amelina EL, Krasovskiy SA, Shumkova GL, Krylova NA. Targeted therapy for CF patients with F508del/F508del genotype. *Pulmonologiya*. 2019; 29(2): 235-238. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238

8. Kondratyeva EI, Amelina EL, Chernukha MYu, Sherman VD, Krasovskiy SA, Kashirskaya NYu, et al. Review of clinical guidelines "Cystic fibrosis", 2020. *Pulmonologiya*. 2021; 31(2): 135-146. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146

9. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, 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. doi: 10.1056/NEJMoa1409547

10. McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G, Liu F, Tian S, Owen CA, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: An open-label phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(4): 325-335. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30460-0

11. Connett GJ. Lumacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: Design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2019; 13: 2405-2412. doi: 10.2147/DDDT.S153719

12. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, 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. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30427-1

13. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, et al. VX14-809-109 investigator group. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: A randomised, placebo-

controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(7): 557-567. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30215-1

14. Chilvers MA, Davies JC, Milla C, Tian S, Han Z, Cornell AG, et al. Long-term safety and efficacy of lumacaftor-ivacaftor therapy in children aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: A phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(7): 721-732. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30517-8

15. Hoppe JE, Chilvers M, Ratjen F, McNamara JJ, Owen CA, Tian S, et al. Long-term safety of lumacaftor-ivacaftor in children

aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: A multicentre, phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(9): 977-988. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00069-2

16. Graeber SY, Dopfer C, Naehrlich L, Gyulumyan L, Scheuermann H, Hirtz S, et al. Effects of lumacaftor ivacaftor therapy on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function in Phe508del homozygous patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197(11): 1433-1442. doi: 10.1164/rccm.201710-1983OC

Сведения об авторах

Косарева Анастасия Романовна – студентка 5-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: anastkosareva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4273-4195>

Башкина Ольга Александровна – доктор медицинских наук, профессор, ректор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: bashkina1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>

Сергиенко Диана Фикретовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: gazken@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0875-6780>

Information about the authors

Anastasia R. Kosareva – Student at the Medical Faculty, Astrakhan State Medical University, e-mail: anastkosareva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4273-4195>

Olga A. Bashkina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan State Medical University, e-mail: bashkina1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>

Diana F. Sergienko – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan State Medical University, e-mail: gazken@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0875-6780>