

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15493-102>

Клинический случай использования тройной таргетной терапии у пациента с муковисцидозом, осложненным циррозом печени

Е.В. Стежкина^{1, 2}, Ю.А. Умеров¹, С.С. Соловьева¹, Т.А. Терехина¹, В.В. Смирнова³

¹ Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия;

² Городская детская поликлиника № 7, Рязань, Россия;

³ Областная детская клиническая больница им. Н.В. Дмитриевой, Рязань, Россия

АННОТАЦИЯ

Муковисцидоз — системное аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся поражением экзокринных желез вследствие дисфункции гена *CFTR*. Первичный дефект приводит к недостаточности всех экзокринных желез с полиорганными проявлениями, особо сильно поражаются дыхательная система, пищеварительный тракт и экзокринная часть поджелудочной железы, а также печень. Классическая базисная терапия муковисцидоза — симптоматическая. В настоящее время наиболее современной считается патогенетическая таргетная терапия с использованием *CFTR*-модуляторов. Наличие мутации F508del в гетерозиготном или гомозиготном состоянии является критически необходимым условием для выбора данной терапии. *CFTR*-модуляторы метаболизируются в печени, что заставляет принимать препараты с осторожностью при ее поражении. В статье представлен клинический случай таргетной терапии препаратом в составе ивакафтор (75 мг) + тезакафтор (25 мг) + элексакафтор (100 мг) и ивакафтор (150 мг) пациента с муковисцидозом, осложненным циррозом печени. В клинической картине пациента отмечалось прогрессирующее мультиорганное поражение с циррозом печени с признаками портальной гипертензии и печеночной недостаточности. Наличие мутации F508del в гетерозиготном состоянии позволяло использовать этот препарат в качестве таргетной терапии, однако его потенциальная гепатотоксичность вызывала опасения. С другой стороны, уже имеющееся поражение печени — один из симптомов муковисцидоза, поэтому можно ожидать как минимум замедление прогрессирования поражения печени на фоне таргетной терапии. По решению консилиума в июне 2022 г. было принято решение начать таргетную терапию по жизненным показаниям. Представленный клинический случай иллюстрирует успех применения препарата у ребенка с муковисцидозом и циррозом печени, что является уникальным наблюдением. Опыт применения таргетного препарата для лечения муковисцидоза, осложненного циррозом печени, крайне скучный, поэтому для оценки его эффективности и безопасности в отдаленном периоде требуется длительное наблюдение за пациентом.

Ключевые слова: муковисцидоз; дети; цирроз; таргетная терапия; ивакафтор; тезакафтор; элексакафтор.

Как цитировать

Стежкина Е.В., Умеров Ю.А., Соловьева С.С., Терехина Т.А., Смирнова В.В. Клинический случай использования тройной таргетной терапии у пациента с муковисцидозом, осложненным циррозом печени // Педиатр. 2024. Т. 15, № 4. С. 93–102. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15493-102>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15493-102>

A clinical case of the triple targeted therapy in a patient with cystic fibrosis complicated with liver cirrhosis

Elena V. Stezhkina^{1, 2}, Yurii A. Umerov¹, Sophya S. Solovyova¹,
Tatiana A. Terekhina¹, Vera V. Smirnova³

¹ Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

² Ryazan pediatrician outpatient clinic No. 7, Ryazan, Russia;

³ Regional Children Clinical Hospital named after N.V. Dmitrieva, Ryazan, Russia

ABSTRACT

Cystic fibrosis is a systemic autosomal recessive disease manifested by damage to the exocrine glands due to dysfunction of the *CFTR* gen. The primary defect leads to insufficiency of all exocrine glands with multiple organ manifestations, among which the respiratory system, digestive tract and exocrine parts of the pancreas, as well as the liver, are especially severely affected. Classical basic therapy for cystic fibrosis is symptomatic. Currently, the most modern is pathogenetic targeted therapy using *CFTR* modulators. The presence of the F508del mutation in a heterozygous or homozygous state is critical for the use of this therapy. *CFTR* modulators are metabolized in the liver, which makes it necessary to take drugs with caution if it is affected. The article presents a clinical case of the use of fixed targeted therapy with Ivacaftor (75 mg) + Tezacaftor (25 mg) + Elexacaftor (100 mg) and Ivacaftorin (150 mg) a patient with cystic fibrosis complicated by cirrhosis of the liver. The patient's clinical picture showed progressive multi-organ lesions with a leading clinical problem in the form of liver cirrhosis with signs of portal hypertension and hepatic failure. The presence of the F508del mutation in a heterozygous state made it possible to use fixed targeted combination, but the potential hepatotoxicity of this drug raised concerns. On the other hand, pre-existing liver damage is one of the manifestations of cystic fibrosis, so we can expect at least a slowdown in the progression of liver damage against the background of targeted therapy. By the council decision in June 2022, it was decided to start targeted therapy for vital indications. This case illustrates the success of this triple targeted combination in a child with cystic fibrosis and cirrhosis of the liver, which is a unique observation. Experience in the use of this combination for treatment of cystic fibrosis complicated by cirrhosis of the liver is extremely scarce, therefore, long-term follow-up of the patient is required to assess its efficacy and safety in the long term.

Keywords: cystic fibrosis; children; cirrhosis; targeted therapy; ivacaftor; tezacaftor; elexacaftor.

To cite this article

Stezhkina EV, Umerov YuA, Solovyova SS, Terekhina TA, Smirnova VV. A clinical case of the triple targeted therapy in a patient with cystic fibrosis complicated with liver cirrhosis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2024;15(4):93–102. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15493-102>

Received: 05.06.2024

Accepted: 22.07.2024

Published online: 30.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ, также известный как кистозный фиброз) представляет собой системное аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся поражением экзокринных желез вследствие дисфункции гена регулятора трансмембранный проводимости *CFTR*. Данное заболевание является самым частым среди орфанных заболеваний [6]. На сегодняшний день в мире насчитывается около 100 тыс. больных муковисцидозом. По данным национального регистра за 2020 г., в Российской Федерации проживают 3722 пациента с МВ, 2735 из которых составляют дети. Частота встречаемости МВ в России составляет 1 случай на 10 тыс. новорожденных [8].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенеза мультиlobуллярного цирроза печени при МВ лежат мутации в гене *CFTR*. Первичный дефект приводит к недостаточности всех экзокринных желез с полиорганными проявлениями, среди которых особо сильно поражаются дыхательная система, пищеварительный тракт и экзокринная часть поджелудочной железы, а также печень [2, 12, 17, 19].

Продукт гена *CFTR*, белок *CFTR*, представляет собой АТФ-зависимый хлорный канал, выстилающий протоки желез внешней секреции, в том числе и желчевыводящих путей [11]. При снижении его функции или полном отсутствии белка *CFTR* в протоках всех экзокринных желез наблюдается секреция вязкой, обезвоженной слизи, приводящей к закупорке протоков, их перерастяжению, присоединению патогенной микрофлоры, хроническому воспалению, атрофии и фиброзу [2, 12, 17]. Подобный механизм предполагается и в печени. Обструкция желчных путей приводит к застою и накоплению желчных кислот, обладающих цитотоксичным действием. Продолжающееся повреждение гепатоцитов приводит к активации звездчатых клеток (перицитов), развитию фиброза печени и, в конечном итоге, к циррозу [12, 17]. Альтернативная теория патогенеза предполагает повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника, вследствие чего в печень поступает большое количество бактериальных антигенов, которые вызывают воспалительную реакцию и фиброз [19].

Варианты дисфункции гена *CFTR* чрезвычайно разнообразны и, в зависимости от степени дисфункции конечного продукта, подразделяются на 6 классов.

Класс I — нарушение синтеза белка, в результате чего нарушаются процессы транскрипции и трансляции, что приводит либо к нарушению синтеза стабильного протеина, либо к продукции аномально укороченного протеина (вследствие образования стоп-кодона). Для данного класса характерны нонсенс-мутации, сдвиги рамок считываания, обусловленные делециями, инсерциями или альтернативным сплайсингом мРНК. По клинической

значимости данные мутации — наиболее тяжелые и имеют неблагоприятное фенотипическое проявление.

Класс II — нарушение созревания белка. В результате мутации происходит неправильный фолдинг белка и нарушение его транспорта к апикальной поверхности клетки. Это приводит к ускорению деградации аномального протеина внутриклеточными протеазами и отсутствию/значительному уменьшению функционального белка на мембране клетки. Наиболее часто встречающаяся мутация данного класса — F508del.

Класс III — нарушение регуляции хлорного канала. Белок *CFTR* синтезируется и доставляется на мембрану клетки, но не отвечает на стимуляцию цАМФ и не выполняет свою функцию. Мутации III класса локализованы в регуляторном и нуклеотидсвязывающих доменах гена *CFTR*.

Класс IV — нарушение проводимости хлорного канала. Сокращается время открытия хлорного канала, что, соответственно, приводит к снижению ионного потока. Мутации данного класса затрагивают мембраносвязывающие домены.

Класс V — снижение количества функционального белка. К этому классу относятся генетические варианты, при которых либо снижен транспорт белка *CFTR* на поверхность клетки, либо продуцируется пониженное количество нормального транскрипта, либо снижается уровень функционального белка. Патогенные варианты этого класса нарушают механизм сплайсинга, и транскрипты образуются в результате как аберрантного, так и нормального сплайсинга.

Класс VI — снижение времени нахождения белка на поверхности клетки. Класс VI включает генетические варианты, приводящие к синтезу протеина с измененной стабильностью в результате потери 70–98 C-концевых аминокислотных остатков.

Генетические варианты I–III классов гораздо сильнее влияют на функцию белка *CFTR*, чем генетические варианты IV или V классов, и ассоциированы с классическим МВ. В настоящее время описано более 1500 различных мутаций при МВ [20]. Прослеживается четкая взаимосвязь генотипа и выраженности поражения поджелудочной железы; корреляция генотипа и выраженности поражения легких, печени и кишечника на сегодняшний день остается дискутабельной [16].

Классическая базисная терапия МВ является по сути симптоматической [3, 7, 9, 12] и включает диетотерапию, витаминотерапию, муколитическую терапию, методики дренирования бронхиального дерева, лечебную физкультуру, антибактериальную терапию, заместительную терапию недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы. Единственный доступный для лечения поражения печени при МВ препарат — урсодезоксихолевая кислота [12, 19]. Она уменьшает реабсорбцию эндогенных желчных солей в кишечнике, тем самым усиливая секрецию желчи, кроме того, обладает прямым

гепатопротекторным действием и представляет собой один из базисных препаратов в терапии МВ.

В терминальных стадиях заболевания трансплантация жизненно важных органов является единственным решением, способным продлить жизнь больного. В большинстве случаев пациентам с МВ пересаживают легкие и печень. В списке наиболее частых причин для трансплантации легких у взрослых МВ стоит на 3-м месте (до 25 % от всех реципиентов), уступая хронической обструктивной болезни легких и легочному фиброзу, а у детей — на 1-м месте (до 65 % всех реципиентов) [7]. Показания к трансплантации легких при МВ: снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1, FEV1) до 30 % от расчетного и менее; развитие легочной гипертензии при отсутствии гипоксемической дыхательной недостаточности; частое ухудшение общего состояния за счет учащения эпизодов острой дыхательной недостаточности, требующей инвазивной дыхательной поддержки; повышение антибиотикорезистентности; ухудшение нутритивного статуса при достаточной нутритивной поддержке; учащение эпизодов пневмоторакса; жизнеугрожающее легочное кровотечение [1, 7].

Показанием к трансплантации печени является цирроз печени, ведущим императивным показанием к трансплантации печени у больных МВ — прогрессирование синдрома портальной гипертензии [5]. Трансплантация печени до ухудшения функции легких и нутритивного статуса может снизить послеоперационные риски. Ранняя трансплантация печени приводит к стабилизации, а в некоторых случаях — к улучшению функции легких после операции [15].

Этиологическая генно-инженерная терапия — инновация в лечении МВ [14]. Однако несмотря на ведущуюся уже более 30 лет разработки, она все еще остается терапией будущего. В настоящее время наиболее современной и эффективной является патогенетическая таргетная терапия [3, 7, 9, 13]. Она направлена на восстановление функции белка CFTR с помощью так называемых CFTR-модуляторов, которые подразделяются на 2 большие группы. Первая группа (корректоры) включает лумакафтор, тезакафтор, элексакафтор, их применяют при мутации F508Del. Мутация относится ко II классу; при ней белок CFTR синтезируется, но малофункционален из-за неправильного фолдинга и быстро разрушается внутриклеточными системами контроля [10, 13]. По данным регистра в Российской Федерации, данная мутация встречается в гомозиготном состоянии у 28 % пациентов, в гетерозиготном — у 52 % [6, 8]. Другая группа (потенциаторы) представлена лишь одним веществом — ива-кафтором. Его действие направлено на восстановление функциональности белка CFTR путем увеличения частоты открытия хлорного канала (мутации III–IV классов).

В настоящее время в мире используют 4 зарегистрированные комбинации корректор+модулятор (табл. 1) [13, 20]. В российских Федеральных клинических рекомендациях (ФКР) таргетная терапия МВ рекомендуется

с 2021 г. [3]. Все CFTR-модуляторы метаболизируются в печени с участием системы цитохромов, что требует осторожности в приеме препаратов при ее поражении. Хотя корректировка доз при незначительной печеночной недостаточности (класс А по Child-Pugh) не требуется, она может понадобиться при среднетяжелой недостаточности (класс В). В случае тяжелой печеночной недостаточности (класс С) таргетная терапия противопоказана. Побочными эффектами всех 4 препаратов также считается повышение печеночных трансаминаз, появление других симптомов ухудшения печеночной функции [18]. С учетом частого поражения печени при МВ, применение данных препаратов может быть в определенной степени затруднено [10].

В связи со сложностью принятия терапевтического решения при назначении таргетной терапии пациентам с МВ с поражением печени представленный нами клинический случай является актуальным.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., девочка, 14 лет, от 2-й беременности, 2-х родов (в семье есть старший сын отца от первого брака, 30 лет, здоров, и сын от данного брака, здоров). Масса при рождении — 2860 г. По результатам неонатального скрининга на 4-е сутки жизни иммунореактивный трипсин составил 110 мг/мл (норма — до 7 мг/мл). Повторный тест на 10-е сутки — 125 мг/мл. Проводимость пота на аппарате Nanoduct (ELITechGroup Inc., США) — 115 моль/л (норма — до 70 ммоль/л). Молекулярно-генетическое исследование выявило патогенные варианты F508Del/W1282X в компаунд гетерозиготном состоянии. Пациентка наблюдается в Областной детской клинической больнице им. Н.В. Дмитриевой Рязани и в отделении муковисцидоза в Научно-исследовательском институте детства Московской области.

В клинической картине с раннего возраста отмечается прогрессирующая белково-энергетическая недостаточность I–II степени. С 5 лет после перенесенного инфекционного мононуклеоза участились обострения со стороны дыхательной системы (частые респираторные заболевания, заложенность носа), в течение дошкольного периода до 3 обострений в год с применением антибактериальной терапии (ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметопrim], амоксициллин + [клавулановая кислота], азитромицин). Отмечалось отсутствие прибавки веса и задержка роста. В это же время зафиксирован первичный высып, а затем повторные высыпывания *Pseudomonas aeruginosa*, по поводу чего получала терапию: тобрамицин ингаляционно, ципрофлоксацин внутрь 21 день несколько курсов.

В 2017 г. (в возрасте 7 лет) при плановом обследовании на ультразвуковом исследовании брюшной полости обнаружены фиброзные изменения печени (неоднородная структура с участками повышенной эхогенности, деформация и обеднение сосудистого рисунка, деформация края печени).

Таблица 1. Сравнительные характеристики таргетных препаратов, доступных на сегодняшний день**Table 1.** Comparative characteristics of targeted drugs available today

Международное непатентованное наименование / International Nonproprietary Names	Тип модулятора / Modulator type	Регистрация в РФ / Registration in the Russian Federation	Мутация / Mutation	Возрастное ограничение / Age limit	Метаболизм / Metabolism
Ивакафтор / Ivacaftor	Потенциатор / Potentiator	Нет / No	G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N или / or S549R.	С 6 лет / From age 6	В печени, с участием системы цитохромов / In the liver, with the participation of the cytochrome system (CYP3A4/5)
Ивакафтор + Тезакафтор / Ivacaftor + Tezacaftor	Потенциатор + корректор / Potentiator + corrector	Нет / No	F508del, гомозиготная или гетерозиготная* / homo- or heterozygous*	С 6 лет / From age 6	CYP3A4/5
Ивакафтор + Лумакафтор / Ivacaftor + Lumacaftor	Потенциатор + корректор / Potentiator + corrector	Да, есть в Федеральных клинических рекомендациях по муковисцидозу 2021 / Yes, in 2021 guidelines	F508del, гомозиготная / homozygous	С 6 лет / From age 6	Лумакафтор в основном выводится неизмененным виде; ивакафтор — с участием CYP3A4/5 / Lumacafluor is mainly excreted unchanged; Ivacaftor is metabolized by CYP3A4/5
Ивакафтор + Тезакафтор + Элексакафтор / Ivacaftor + Tezacaftor + Exacaftor	Потенциатор + 2 корректора / Potentiator + two correctors	Нет / No	Хотя бы одна копия мутации F508del / At least one copy of the mutation F508del	С 6 лет / From age 6	CYP3A4/5

* Пациент должен иметь две мутации F508del или иметь по крайней мере одну, которая реагирует на комбинацию тезакафтор + ивакафтор на основании данных *in vitro* и/или клинических данных; (+) — сочетание двух препаратов.

* Means that the patient must have two copies of the F508del mutation or have at least one that responds to the tezacaftor/ivacaftor combination based on *in vitro* and/or clinical data; (+) means a combination of two drugs.

В 10 лет при очередном обострении с эпизодом кронохарканья («розовая мокрота») получен высып *Stenotrophomonas maltophilia*. Одновременно появился кожный геморрагический синдром в виде необильных петехий, периодически появляющихся на запястьях, предплечьях, а также снижение числа тромбоцитов в анализе крови и изменения в коагулограмме (удлинение активированного частичного тромбопластинового времени). При имидж-диагностике на магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечались прогрессирующие структурные диффузные изменения печени в виде фиброза, с наибольшим поражением правой доли. В этом же году имели место эпизоды субфебрилитета, вялости, слабости, сонливости, эпизоды головных болей по 3–5 дней с последующим снижением аппетита и потерей веса от 1,5 до 2 кг с последующим восстановлением. В 11 лет установлен

диагноз «аллергический бронхолегочный аспергиллез» (IgE к *Aspergillus fumigatus* — 3,85 МЕ/мл).

Объем терапии пациентки на тот момент включал: ежедневно заместительную ферментотерапию — панкреатин 650 000 липазных единиц в сутки (10 000 ЕД — 15 капсул в сутки, 25 000 ЕД — 20 капсул в сутки); урсодезоксихолевая кислота — в дозе 750 мг/сут, ингаляции через небулайзер дорназа альфа — в дозе 5 мг/сут; 7 % гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой, маннитола; инстилляции мометазона фуроата эндоназально — в дозе 200 мкг/сут; витамины (A, E, D3, K); специализированное нутритивное питание, курсы кинезиотерапии.

При обследовании пациентки в возрасте 11 лет перед выбором таргетной терапии (июнь 2022 г.) ее рост составил 145 см (−0,06 коэффициент стандартного отклонения, Standard Deviation Score — SDS), вес 31,4 кг (−0,99 SDS),

индекс массы тела — 14,93 ($-1,38 \text{ SDS}$). Девочка предъявляла жалобы на хронический кашель с гнойной мокротой, постоянную заложенность носа, слабость и боли в животе. Объективно: девочка астенического телосложения, подкожно-жировой слой выражен слабо. Кожные покровы чистые, бледно-розовые, сухость губ, рецидивирующий хейлит. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Катаральных явлений нет, носом практически не дышит. Кашель влажный, глубокий, усиливается после ингаляции и дренажных упражнений. Одышки в покое нет. Зев и слизистые оболочки полости рта чистые, влажные. Грудная клетка без деформаций, перкуторно-коробочный звук. В легких: дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы влажные, разнокалиберные, двухсторонние. Частота дыхания (ЧД) — 20 в минуту, сатурация — 96 %. Тоны сердца ритмичные, шумов нет. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 86 в минуту, артериальное давление — 100/70 мм рт. ст. Живот увеличен в размере, печень выступает на 3 см из-под реберной дуги, край плотный, бугристый. Стул 1 раз в день, оформлен.

В лабораторных анализах крови: эритроциты — $4,04 \times 10^{12}/\text{l}$, гемоглобин — 122 г/л, лейкоциты — $7,91 \times 10^9/\text{l}$, тромбоциты — $103 \times 10^9/\text{l}$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 10 мм/ч, билирубин общий — 14,1 ммоль/л, щелочная фосфатаза — 659 Ед/л, амилаза — 36,8 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 28 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 48 Ед/л, креатинфосфоркиназа (КФК) — 221 Ед/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 374 Ед/л, общий белок — 76 г/л, глюкоза — 3,91 ммоль/л, С-реактивный белок (СРБ) — 10 мг/л, фибриноген — 2,99 г/л.

На МРТ брюшной полости картина структурных диффузных фиброзных изменений печени, увеличение размеров левой доли печени, фиброзно-липоматозные изменения поджелудочной железы, спленомегалия, малый асцит. На фиброгастродуоденоскопии — признаки пищевода Барретта: варикозное расширение вен пищевода I степени.

Таблица 2. Динамика спирометрии пациентки за период 2017–2024 гг.

Table 2. Patient's dynamics of spirometry for the period 2017–2024

Дата исследования / Date of study	Показатель, % / Index, %
2017, март / March	ЖЕЛ / VCL — 118, ОФВ1 / FEV1 — 119
2017, август / August	ЖЕЛ / VCL — 100, ОФВ1 / FEV1 — 101
2018, май / May	ЖЕЛ / VCL — 104, ОФВ1 / FEV1 — 97
2018, ноябрь / November	ЖЕЛ / VCL — 107, ОФВ1 / FEV1 — 93
2019, декабрь / December	ЖЕЛ / VCL — 125, ОФВ1 / FEV1 — 125
2020, июль / July	ЖЕЛ / VCL — 117, ОФВ1 / FEV1 — 108
2021, август / August	ЖЕЛ / VCL — 96, ОФВ1 / FEV1 — 82
2022, ноябрь / November	ЖЕЛ / VCL — 107, ОФВ1 / FEV1 — 102

Примечание. ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 с.

Note. VCL — vital capacity of the lungs; FEV1 — forced expiratory volume in 1 s.

В динамике функции внешнего дыхания можно отметить отсутствие вентиляционных нарушений на протяжении всего наблюдаемого периода (табл. 2).

На компьютерной томографии отмечается умеренное прогрессирование бронхэкстазов в верхних долях обоих легких и признаки хронического бронхиолита (табл. 3).

На июнь 2022 г. перед проведением консилиума пациентке был поставлен следующий диагноз (табл. 4).

Ввиду неуклонного прогрессирования мультиорганных поражений (с ведущей клинической проблемой — прогрессированием цирроза печени с признаками портальной гипертензии и печеночной недостаточности), встал вопрос о дальнейшей терапии пациентки. Наличие мутации F508del в гетерозиготном состоянии позволяет использовать препарат ивакафтор + тезакафтор + элексикафтор и ивакафтор (И+Т+Э) в качестве таргетной терапии, так как именно он показан при наличии хотя бы одной мутации F508del. Однако потенциальная гепатотоксичность данного препарата вызывала опасения. Имеющееся поражение печени представляет собой одно из проявлений МВ, поэтому на фоне таргетной терапии можно ожидать как минимум замедления прогрессирования поражения печени. Решение принималось совместно с научно-консультативным отделом муковисцидоза Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, и по итогу консилиума в июне 2022 г. было принято решение начать таргетную терапию препаратом И+Т+Э по жизненным показаниям.

С июня 2022 г. пациентка получает таргетный препарат И+Т+Э в дозировке 100 мг элексикафтора, 50 тезакафтора, 75 мг ивакафтора утром, 150 мг ивакафтора вечером. За первые 4 мес. приема препарата общая прибавка веса составила 2,5 кг и, что немаловажно для пациента, улучшилось общее самочувствие. В первые месяцы имелись побочные реакции в виде болей в животе и учащения оформленного стула до 3–5 раз в день, боли в проекции околоносовых пазух. При контролльном обследовании в октябре 2023 г. пациент жалоб не

Таблица 3. Динамика данных компьютерной томографии пациентки за период 2016–2024 гг.**Table 3.** Dynamics of the CT image of patient for the period 2016–2024

Дата / Date	Показатель / Index
2016	Бронхэкстазы верхней доли правого легкого, двухсторонний деформирующий бронхит / Bronchiectasis of the upper lobe of the right lung, bilateral deforming bronchitis
2017, март / March	Бронхэкстазы верхней доли обоих легких, бронхобструкция в S1 и S2 / Bronchiectasis of the upper lobe of both lungs, broncho-obstruction in S1 and S2
2018, февраль / February	Картина неравномерности пневматизации, признаки хронического бронхита / A picture of uneven pneumatization, signs of chronic bronchitis
2018, декабрь / December	Картина фузiformных бронхэкстазов верхней доли обоих легких (без признаков обострения). Признаки хронической обструктивной болезни легких, с явлениями бронхобструкции в S1–2 обоих легких / Picture of fusiform bronchiectasis of the upper lobe of both lungs (without signs of exacerbation). Signs of chronic obstructive pulmonary disease, with symptoms of bronchial obstruction in S1–2 of both lungs
2019, декабрь / December	Картина бронхэкстазов верхних долей обоих легких с признаками хронического обструктивного бронхита / Picture of bronchiectasis of the upper lobes of both lungs with signs of chronic obstructive bronchitis
2021, декабрь / December	Картина хронического обструктивного бронхита, бронхиолита обоих легких / Picture of chronic obstructive bronchitis, bronchiolitis of both lungs
2022, октябрь / October	Картина распространенного узелкового поражения по типу бронхиолита, признаки хронического обструктивного бронхита, что соответствует проявлениям основного заболевания / A picture of a widespread nodular lesion of the bronchiolitis type, signs of chronic obstructive bronchitis, which corresponds to the manifestations of the underlying disease

Таблица 4. Диагноз пациентки К. в июне 2022 г.**Table 4.** Diagnosis of patient K. in June 2022

Диагноз / Diagnosis	Описание диагноза / Description of diagnosis
Диагноз основной / Diagnosis	Муковисцидоз, смешанная форма, средней степени тяжести. Хронический обструктивный бронхит. Дыхательная недостаточность 0 степени. Бронхэкстазы S1–2 (D/s), S5 (D), S8, 9 (S), S10 (D/S). Хронический полипозный пансинусит. Полипэктомия в 2019. Хроническая панкреатическая недостаточность / Cystic fibrosis, mixed form, moderate severity. Chronic obstructive bronchitis. Respiratory failure, stage 0. Bronchiectasis S1–2 (D/s), S5 (D), S8, 9 (S), S10 (D/S). Chronic polyposis pansinusitis. Polypectomy in 2019. Exocrine pancreatic insufficiency
Генетический диагноз / Genetics	Delf508/W1282X*
Микробиологический диагноз / Microbiology	Хроническая стафилококковая инфекция. Хроническая синегнойная инфекция (ноябрь — декабрь 2016 г., март 2018 г.). <i>Aspergillus</i> (апрель 2017 г.). Первичный высеив <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> — август 2020 г. Аллергический бронхолегочный аспергиллез (ноябрь 2021 г.) / Chronic staphylococcal infection. Chronic pseudomonas infection (November – December 2016, March 2018). <i>Aspergillus</i> (April 2017). Primary seeding of <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> — August 2020. Allergic bronchopulmonary aspergillosis (November 2021)
Осложнения / Complications	Цирроз печени, портальная гипертензия. Варикозное расширение вен пищевода. Коагулопатия. Синдром холестаза / Liver cirrhosis, portal hypertension. Varicose veins of the esophagus. Coagulopathy. Cholestasis
Сопутствующий диагноз / Concomitant diseases	Хронический гастрит. Пищевод Барретта I степени БЭН I степени / Chronic gastritis. Barrett's esophagus stage I. PEU, stage I

Примечание. БЭН — белково-энергетическая недостаточность; * — мутация первого класса, приводящая к образованию стоп-кодона.
Note. PEU — Protein-energy undernutrition; * — First class mutation resulting in the formation of a stop codon.

предъявляет, состояние и самочувствие средней тяжести. Кашель редкий, после ингаляций и дренажных упражнений. В легких жесткое дыхание без хрипов. Катаральных явлений нет. ЧД — 20 в минуту, сатурация — 96 %, ЧСС — 86. Живот увеличен в размере, печень выходит на 3 см из-под реберной дуги, край плотный, бугристый. Стул оформлен.

В контролльном анализе крови: эритроциты — $3,977 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 121 г/л, лейкоциты — $4,30 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $238 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 8 мм/ч; в биохимическом анализе крови: билирубин общий — 25,6 ммоль/л (коньюгированный 4 ммоль/л, неконьюгированный 21,6 ммоль/л), щелочная фосфатаза — 973 Ед/л, амилаза — 28,9 Ед/л, АЛТ — 23,1 Ед/л, АСТ — 29,3 Ед/л,

общий белок — 65,7 г/л, альбумины — 39,5 г/л, глюкоза — 5,44 ммоль/л, СРБ — 1,1 мг/л. Переносимость препарата оценена как хорошая.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай иллюстрирует успех применения препарата И+Т+Э у ребенка в возрасте 14 лет с МВ и циррозом печени, что является уникальным наблюдением. Единственной возможностью остановить прогрессирующее мультиорганное поражение оказалась таргетная терапия. Наличие мутации F508del в гетерозиготном состоянии также позволяло использовать таргетную терапию. В качестве основного был выбран препарат И+Т+Э. В целом пациент переносит терапию хорошо, однако наличие цирроза печени поставило врачей перед непростым решением. Учитывая гепатотоксичность препарата, в данном случае необходимо использовать таргетную терапию с осторожностью. Сложность заключалась также и в том, что мировой опыт применения таргетного препарата И+Т+Э для лечения МВ, осложненного циррозом печени, крайне скучный. В связи с этим дальнейшее наблюдение за пациентом представляется крайне полезным и перспективным, так как позволит оценить эффективность и безопасность таргетной терапии в специфических условиях, и данный опыт, возможно, будет применим к другим пациентам, имеющим такую

же коморбидность. Учитывая бурное развитие таргетных препаратов, исследование подобных вопросов является крайне актуальным.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Венцловайте Н.Д., Ефремова Н.А., Горячева Л.Г., Герасимова О.А. Трансплантация печени у детей: опыт последних десятилетий, актуальные проблемы и пути их решения // Детские инфекции. 2020. Т. 19, № 2. С. 52–57. EDN: QCBZZH doi: 10.2267/2072-8107-2020-19-2-52-57
2. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кусова З.А., и др. Поражение гепатобилиарной системы при муковисцидозе // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2012. Т. 91, № 4. С. 106–115. EDN: PAMJSZ
3. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Российское респираторное общество, и др. Клинические рекомендации РФ — Кистозный фиброз (муковисцидоз) — 2021–2022–2023. Москва, 2021. 182 с.
4. Кондратьева Е.И. Инновационные методы терапии муковисцидоза // Врач. 2016. № 2. С. 77–80. EDN: VQZUPR
5. Кондратьева Е.И., Цибульникова О.М., Воронкова А.Ю., и др. Цирроз и опыт трансплантации печени у детей и подростков при муковисцидозе // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2017. Т. 96, № 6. С. 36–47. EDN: ZTPVRH doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-36-47
6. Красовский С.А., Адян Т.А., Амелина Е.Л., и др. Муковисцидоз: некоторые вопросы эпидемиологии и генетики // Практическая пульмонология. 2019. № 4. С. 45–49. EDN: OAECXD
7. Национальный консенсус (2-е изд.) Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия / под ред. Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова. Москва: ООО «Компания БОРГЕС», 2018. 356 с.
8. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год / под ред. Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариевой, и др. 2022, 68 с.
9. Черменский А.Г., Гембицкая Т.Е., Орлов А.В., Махмутова В.Р. Применение таргетной терапии лумакафтором/ивакафтором у больных муковисцидозом // Медицинский совет. 2022. Т. 16, № 4. С. 98–106. EDN: NEGKBM doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-98-106
10. Gardiner A., Volovets A., Haber P., et al. ELX/TEZ/IVA use in cystic fibrosis liver disease: Is the perspective of improved lung function worth the risk? // J Cyst Fibros. 2022. Vol. 21, N 5. P. 881–884. doi: 10.1016/j.jcf.2022.06.008
11. Leung D.H., Narkewicz M.R. Cystic Fibrosis-related cirrhosis // J Cyst Fibros. 2017. Vol. 16, N 2. P. 50–61. doi: 10.1016/j.jcf.2017.07.002
12. Debray D., Kelly D., Houwen R., et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease // J Cyst Fibros. 2011. Vol. 10, N 2. P. S29–S36. doi: 10.1016/S1569-1993(11)60006-4
13. Bartlett J.R., Friedman K.J., Ling S.C., et al. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis // JAMA. 2009. Vol. 302, N 10. P. 1076–1083. doi: 10.1001/jama.2009.1295
14. Lee J.-A., Cho A., Huang E.N., et al. Gene therapy for cystic fibrosis: new tools for precision medicine // J Transl Med. 2021. Vol. 19, ID 452. doi: 10.1186/s12967-021-03099-4
15. Milkiewicz P., Skiba G., Kelly D., et al. Transplantation for cystic fibrosis: outcome following early liver transplanta-

- tion // J Gastroenterol Hepatol. 2002. Vol. 17, N 2. P. 208–213. doi: 10.1046/j.1440-1746.2002.02671.x
- 16.** Salvatore F., Scudiero O., Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: the role of modifier genes // Am J Med Genet. 2002. Vol. 111, N 1. P. 88–95. doi: 10.1002/ajmg.10461
- 17.** Sakiani S., Kleiner D.E., Heller T., Koh C. Hepatic manifestations of cystic fibrosis // Clin Liver Dis. 2019. Vol. 32, N 2. P. 263–277. doi: 10.1016/j.cld.2018.12.008
- 18.** Tewkesbury D.H., Athwal V., Bright-Thomas R.J., et al. Longitudinal effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on liver tests at a large single adult cystic fibrosis centre // J Cyst Fibros. 2023. Vol. 22, N 2. P. 256–262. doi: 10.1016/j.jcf.2023.01.007
- 19.** Flass T., Narkewicz M.R. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis // J Cyst Fibros. 2012. Vol. 12, N 2. P. 116–124. doi: 10.1016/j.jcf.2012.11.010
- 20.** Zaher A., Elsaygh J., Elsori D., et al. A Review of trikafta: Triple cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulator therapy // Cureus. 2021. Vol. 13, N 7. ID e16144. doi: 10.7759/cureus.16144

REFERENCES

- Ventslovayte ND, Efremova NA, Goriacheva LG, Gerasimova OA. Liver transplantation in children: the experience of last decades, current problems and solutions. *Children infections.* 2020;19(2):52–57. EDN: QCBZZH doi: 10.22627/2072-8107-2020-19-2-52-57
- Kashirskaya NY, Kapranov NI, Kusova ZA, et al. Damage to the hepatobiliary system in cystic fibrosis. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2012;91(4):106–115. (In Russ.) EDN: PAMJSZ
- Union of Pediatricians of Russia, Association of Medical Genetics, Russian Respiratory Society, et al. *Clinical recommendations of the Russian Federation — Cystic fibrosis (cystic fibrosis) — 2021–2022–2023.* Moscow; 2021. 182 p. (In Russ.)
- Kondratyeva El. Innovative treatments for cystic fibrosis. *Vrach.* 2016;(2):77–80. EDN: VQZUPR
- Kondratieva El, Tsirulnikova OM, Voronkova AY, et al. Cirrhosis and liver transplantation experience in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2017;96(6):36–47. EDN: ZTPVRH doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-36-47
- Krasovskiy SA, Adyan TA, Amelina EL, et al. Cystic fibrosis: some issues of epidemiology and genetics. *Practical pulmonology.* 2019;(4):45–49. EDN: OAECXD
- Kondratieva El, Kashirskaya NYu, Kapranov NI, editors. *National Consensus (2nd ed.) Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy.* Moscow: LLC "BORGES Company"; 2018. 356 p. (In Russ.)
- Kondratieva El, Krasovsky SA, Starinova MA, et al editors. *Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation.* 2020. 2022. 68 p. (In Russ.)
- Chermensky AG, Gembitskaya TE, Orlov AV, Makhmutova VR. The use of targeted therapy lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Medical council.* 2022;16(4):98–106. EDN: NEGKBM doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-98-106
- Gardiner A, Volovets A, Haber P, et al. ELX/TEZ/IVA use in cystic fibrosis liver disease: Is the perspective of improved lung function worth the risk? *J Cyst Fibros.* 2022;21(5):881–884. doi: 10.1016/j.jcf.2022.06.008
- Leung DH, Narkewicz MR. Cystic Fibrosis-related cirrhosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16(2):50–61. doi: 10.1016/j.jcf.2017.07.002
- Debray D, Kelly D, Houwen R, et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros.* 2011;10(2):S29–S36. doi: 10.1016/S1569-1993(11)60006-4
- Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC, et al. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA.* 2009;302(10):1076–1083. doi: 10.1001/jama.2009.1295
- Lee J-A, Cho A, Huang EN, et al. Gene therapy for cystic fibrosis: new tools for precision medicine. *J Transl Med.* 2021;19:452. doi: 10.1186/s12967-021-03099-4
- Milkiewicz P, Skiba G, Kelly D, et al. Transplantation for cystic fibrosis: outcome following early liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17(2):208–213. doi: 10.1046/j.1440-1746.2002.02671.x
- Salvatore F, Scudiero O, Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: the role of modifier genes. *Am J Med Genet.* 2002;111(1):88–95. doi: 10.1002/ajmg.10461
- Sakiani S, Kleiner DE, Heller T, Koh C. Hepatic manifestations of cystic fibrosis. *Clin Liver Dis.* 2019;32(2):263–277. doi: 10.1016/j.cld.2018.12.008
- Tewkesbury DH, Athwal V, Bright-Thomas R.J, et al. Longitudinal effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on liver tests at a large single adult cystic fibrosis centre. *J Cyst Fibros.* 2023;22(2):256–262. doi: 10.1016/j.jcf.2023.01.007
- Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012;12(2):116–124. doi: 10.1016/j.jcf.2012.11.010
- Zaher A, Elsaygh J, Elsori D, et al. A Review of Trikafta: Triple cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulator therapy. *Cureus.* 2021;13(7):e16144. doi: 10.7759/cureus.16144

ОБ АВТОРАХ

Елена Викторовна Стежкина, канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской и поликлинической педиатрии с курсом ФДПО, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия; ORCID: 0000-0002-1806-0787; e-mail: polus1972@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Elena V. Stezhkina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russia; ORCID: 0000-0002-1806-0787; e-mail: polus1972@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

***Юрий Александрович Умеров**, ординатор, кафедра детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; адрес: Россия, 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; ORCID: 0009-0003-6838-707X; e-mail: umerov.yura@mail.ru

Софья Сергеевна Соловьева, ординатор, кафедра детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия; ORCID: 0009-0004-9778-6042; e-mail: sophya-00@yandex.ru

Татьяна Анатольевна Терехина, канд. мед. наук, доцент, кафедра детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, ФГБО ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия; ORCID: 0000-0003-2667-0494; eLibrary SPIN: 2304-4425; e-mail: t080280f@mail.ru

Вера Владимировна Смирнова, канд. мед. наук, заведующая отделением пульмонологии, ГБУ Рязанской области «Областная детская клиническая больница им. Н.В. Дмитриевой», Рязань, Россия; ORCID: 0000-0001-8021-0267; e-mail: svera1966@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Yurij A. Umerov**, resident doctor, Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, address: 9,Vysokovoltnaya st., Ryazan, 390026, Russia; ORCID: 0009-0003-6838-707X; e-mail: umerov.yura@mail.ru

Sophya S. Solovyova, resident doctor, Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; ORCID: 0009-0004-9778-6042; e-mail: sophya-00@yandex.ru

Tatiana A. Terekhina, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID: 0000-0003-2667-0494; eLibrary SPIN: 2304-4425; e-mail: t080280f@mail.ru

Vera V. Smirnova, MD, PhD, Head of Pulmonology the Department, Ryazan State Children Hospital named after N.V. Dmitrieva, Ryazan, Russia; ORCID: 0000-0001-8021-0267; e-mail: svera1966@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author