

# Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del

Е.Л.Амелина, С.А.Красовский, Г.Л.Шумкова, Н.А.Крылова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

## Информация об авторах

**Амелина Елена Львовна** — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru

**Красовский Станислав Александрович** — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru

**Шумкова Галина Леонидовна** — научный сотрудник Центра муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 248-55-38; e-mail: galina2212@yandex.ru

**Крылова Наталья Анатольевна** — научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: nataliya\_2007\_78@mail.ru

## Резюме

Таргетная терапия муковисцидоза (МВ), при которой восстанавливается функция белка муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* — *CFTR*), является важнейшим достижением в лечении больных МВ. Убедительные успехи отмечены при применении комбинации потенциатора хлорного канала *CFTR* ивакафтора (Калидеко) и корректора люмакафтора. Представлен клинический случай успешного лечения препаратом ивакафтор / люмакафтор пациентки с генотипом F508del/F508del (p.Phe508del, c.1521\_1523delCTT, or c.1521\_1523del or 1653delCTT) и тяжелым течением МВ. Этот опыт свидетельствует о необходимости активного распространения в России патогенетического лечения пациентов с аналогичным генотипом.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, таргетная терапия, патогенетическое лечение, корректор, потенциатор, ивакафтор, люмакафтор.

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

# Targeted therapy for CF patients with F508del/F508del genotype

Elena L. Amelina, Stanislav A. Krasovskiy, Galina L. Shumkova, Natal'ya A. Krylova

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

## Author information

**Elena L. Amelina**, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru

**Stanislav A. Krasovskiy**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru

**Galina L. Shumkova**, Researcher, Center of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 248-55-38; e-mail: galina2212@yandex.ru

**Natal'ya A. Krylova**, Researcher, Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: nataliya\_2007\_78@mail.ru

## Abstract

Targeted therapy for cystic fibrosis (CF) is a novel approach to CF treatment that can restore and potentiate CFTR channel activity. Lumacaftor/ivacaftor combination therapy is related to significant clinical and functional benefits in CF patients who are homozygous for F508del CFTR mutation. The authors described a case of effective treatment with lumacaftor/ivacaftor combination in a homozygous F508del CF patient with severe lung disease. This experience demonstrates an urgent need to make this pathogenic treatment available for patients with this genotype in Russia.

**Key words:** cystic fibrosis, targeted therapy, lumacaftor, ivacaftor, pathogenic treatment, corrector, potentiator.

For citation: Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Shumkova G.L., Krylova N.A. Targeted therapy for CF patients with F508del/F508del genotype. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (2): 235–238 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238

Муковисцидоз (МВ) — это моногенное заболевание, главным звеном патогенеза которого является повышение вязкости секрета экзокринных желез. В патологический процесс вовлекаются в первую очередь органы респираторной системы, желудочно-кишечного тракта, а также семявыносящие протоки у мужчин [1]. Мутация в гене *CFTR*, приводящая к развитию МВ, вызывает нарушение работы муко-

висцидозного трансмембранного регулятора проводимости (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* — *CFTR*). *CFTR* является трансмембранным белком, который располагается на поверхности апикальной мембраны эпителиальных клеток и функционирует как хлорный канал. В результате нарушается транспорт анионов хлора через мембрану клетки, абсорбция катионов натрия увеличивает

ся, вызывая поступление в клетку воды и обезвоживая слизь на поверхности секреторного эпителия. Вырабатываемый секрет становится густым и вязким [2].

Новейшим достижением в лечении МВ стало открытие малых молекул, восстанавливающих процессы синтеза, транспорта к мембране или работу неполноценного белка *CFTR*. Эффективность лекарственных средств, восстанавливающих функцию *CFTR*, связана со способностью молекул обеспечить доставку адекватного количества белка *CFTR* на поверхность эпителиальной клетки и / или улучшить его работу. Необходимость лечебного воздействия на белок определяется классом мутации в гене *CFTR*. Известно > 300 мутаций, имеющих клиническое значение, которые классифицируются в зависимости от главного дефекта (нарушение синтеза, транспорта, регуляции, проводимости, стабильности хлорного канала) (рис. 1) [3]. Первый случай патогенетического лечения МВ в России описан для мутации III класса [1].

Мутация II класса гена *CFTR* в 10-м экзоне – F508del (p.Phe508del, c.1521\_1523delCTT, or c.1521\_1523del or 1653delCTT) – делеция 3 нуклеотидов (СТТ) – является самой распространенной среди больных МВ европеоидной расы. В результате этой мутации в белке *CFTR* отсутствует аминокислота фенилаланин в 508-м положении, нарушается формирование вторичной и третичной структуры белка и он не достигает мембраны клетки.

Восстановить работу белка *CFTR* при дефекте, обусловленном генотипом F508del/F508del, можно при сочетанном применении 2 типов модуляторов – потенциаторов и корректоров. Корректоры – лекарственные средства, обеспечивающие доставку мутантного белка *CFTR* (при мутации II класса) к апикальной мембране и позволяющие занять на ней правильное положение. Потенциаторы восстанавливают функцию ионного канала, расположенного на апикальной мембране клетки. Первым препаратом патогенетического лечения для пациентов с генотипом F508del/F508del стал препарат Оркамби (*Orkambi*). В состав лекарственного средства (таблет-

ки) входят люмакафтор 200 мг и ивакафтор 125 мг. Препарат Оркамби (*Vertex Pharmaceuticals Incorporated*) одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*Food and Drug Administration*) в июне 2015 г. Препарат показан для лечения пациентов старше 2 лет. Комбинированный препарат имеет двойное действие: люмакафтор, являясь корректором, обеспечивает доставку белка *CFTR* к поверхностной мембране клеток, а потенциатор ивакафтор облегчает транспорт анионов хлора, т. к. он увеличивает возможности белка *CFTR* к открытию хлорных каналов на мембране. По результатам клинических испытаний с участием пациентов с генотипом F508del/F508del показано достоверное клиническое улучшение, сопровождающееся статистически значимым увеличением показателей легочной функции – прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) составил около 4 %<sub>долж.</sub> по сравнению с плацебо, риск легочных обострений снизился на 46 %, увеличилась масса тела, улучшилось качество жизни [5].

Аллельная частота F508del в России составляет 52 %. По данным Регистра больных муковисцидозом Российской Федерации (2016), доля больных с генотипом F508del/F508del составила 28 %, при этом общее число больных старше 2 лет – 2 747 человек [6]. Таким образом, около 750 больных МВ в России могут нуждаться в таргетной терапии для генотипа F508del/F508del, что определяет интерес к представленному клиническому случаю.

#### Клиническое наблюдение

Пациентка К. 1996 года рождения, место жительства – Москва. С 2014 г. наблюдается в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России) с диагнозом МВ тяжелого течения, хронический гнойный бронхит, множественные бронхоэктазы. Хроническое инфицирование дыхательных путей *Staphylococcus aureus*, *Achromobacter xylosoxidans*. Хроническая панкреатическая недостаточность.

Из анамнеза известно, что симптомы панкреатической недостаточности (полифекалия, видимая стеаторея, выпадение прямой кишки, отставание в наборе массы тела) отмечались с рожде-

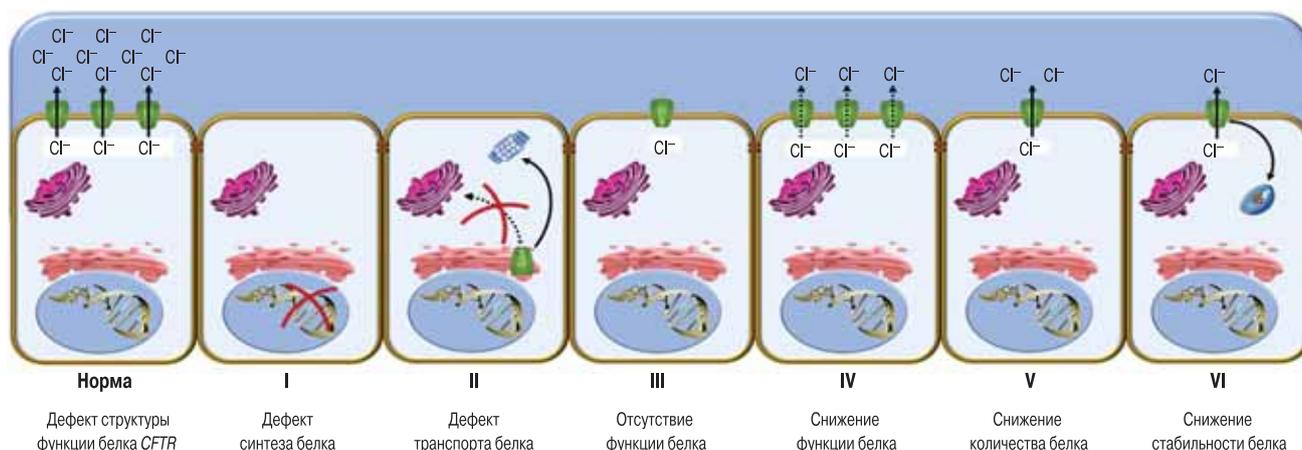


Рис. 1. Распределение мутаций по классам в зависимости от функции белка *CFTR* (адаптировано из [4])  
Figure 1. Classes of *CFTR* mutations (adapted from [4])

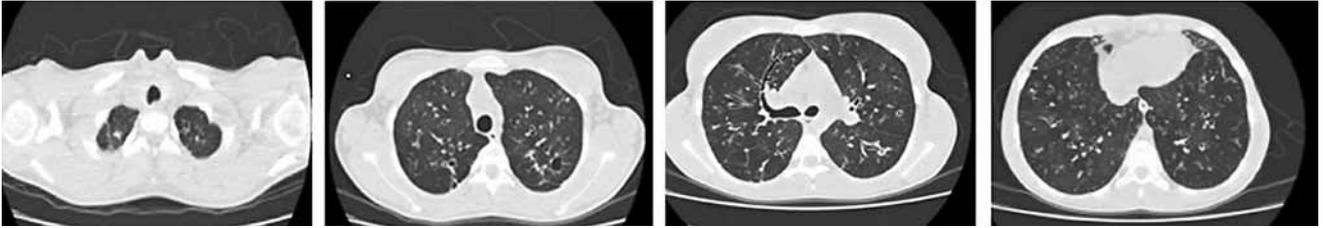


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки больной К.  
Figure 2. Chest computed tomography of patient K.

ния. С 9 мес. — частые бронхиты, пневмонии с обеих сторон. В возрасте 3,5 года получала специфическую противотуберкулезную терапию с диагнозом туберкулез внутригрудных лимфатических узлов без бактериовыделения. Диагноз МВ установлен при обследовании в Обособленном структурном подразделении «Российская детская клиническая больница» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в возрасте 4,5 года, подтвержден положительным потовым тестом (хлориды пота — 78,4 ммоль / л по Гибсону—Куку: норма — до 40 ммоль / л, пограничные значения — 40–60 ммоль / л, положительный — > 60 ммоль / л) и генетическим исследованием, по данным которого выявлены 2 мутации в гене *CFTR* — F508del/F508del. Инфицирование дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* определяется с 2002 г., *Achromobacter spp.* — с 2013 г. Лечение в ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России (Москва) — с декабря 2014 г.

При первом визите основные жалобы пациентки — на кашель с трудноотходящей гнойной мокротой (около 100 мл в сутки), одышка при умеренной физической нагрузке.

Объективно обращали на себя внимание снижение показателей массы тела (46 кг), роста (166 см) и индекса массы тела (ИМТ) (16,7 кг / м<sup>2</sup>), множественные сухие и влажные разнотональные хрипы в легких с обеих сторон на фоне ослабленного дыхания при аускультации грудной клетки; частота дыхательных движений — 20 в минуту, сатурация артериальной крови кислородом — 95 %, частота сердечных сокращений — 82 в минуту, артериальное давление — 115 / 75 мм рт. ст.

Данные спирометрии: нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному типу, выраженная бронхиальная обструкция — показатели ОФВ<sub>1</sub> — 1,84 л (55,3 % долж.), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) — 2,40 л (62,9 %); ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ — 73 %.

Микробиологический анализ мокроты: *S. aureus*, *Achromobacter ruhlandii*, *P. aeruginosa*.

При компьютерной томографии органов грудной клетки во всех отделах легких с обеих сторон определяется расширение бронхов III–IV порядков с формированием множественных цилиндрических и варикозных бронхоэктазов, во многих из которых определяется содержимое, выражена перибронхиальная

инфильтрация (рис. 2). Выявлена тяжелая внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы — в стуле снижен уровень эндогенной эластазы-1 (< 15 мкг / г; норма — > 200 мкг / г).

Назначена базисная муколитическая, заместительная ферментная терапия, кинезитерапия, а также комплексная терапия внутривенными и ингаляционными антибактериальными препаратами (АБП) в соответствии с данными антибиотикографии.

Несмотря на интенсивную антибактериальную терапию (АБТ), заболевание принимало неуклонно прогрессирующее течение, отмечена стойкая деградация респираторной функции со снижением ОФВ<sub>1</sub> с 1,84 л (61 %) — в ноябре 2014 г. до 1,17 л (35 %) — в июле 2018 г. (рис. 3).

В течение 1 года (июль 2017 — июль 2018 гг.) хронический гнойный бронхит приобрел непрерывно рецидивирующее течение с постоянной субфебрильной температурой тела, частыми подъемами температуры до фебрильных цифр; при этом требовалась ежемесячная системная внутривенная АБТ с комбинацией АБП разных групп в максимальных дозах:

- имипенем (тиенам) 1 г (2 флакона) 3 раза в сутки + амикацин 1 000 мг 1 раз в сутки внутривенно в течение 21 дня (2 курса в течение 1 года);
- меропенем (меронем) 2 г 3 раза в сутки + тобрамицин 400 мг 1 раз в сутки внутривенно в течение 21 дня (2 курса в течение 1 года);
- цефтазидим (фортум) 3 г 3 раза в сутки + тобрамицин 400 мг 1 раз в сутки внутривенно в течение 21 дня (2 курса в течение 1 года);
- ципрофлоксацин 750 мг или левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки + бисептол 960 мг (3 таблетки) в течение 21 дня (4 курса в течение 1 года).

Пациентка также получала базисную терапию ингаляционными АБП — тобрамицин 300 мг 2 раза в сутки или колистиметата натрия 1 000 000 ЕД 2 раза в сутки в ингаляциях ежедневно (вся предыдущая терапия обострений проводилась на фоне базисной ингаляционной терапии).

По результатам терапии ненадолго приостанавливалась неуклонная деградация легочной функции, обеспечивая нестойкое снижение температуры тела и лабораторных маркеров воспаления в течение 7–10 дней после окончания курса.

В гено типе пациентки выявлена мутация F508del в гомозиготном положении, поэтому было решено провести попытку патогенетического лечения препаратом люмакафтор / ивакафтор.

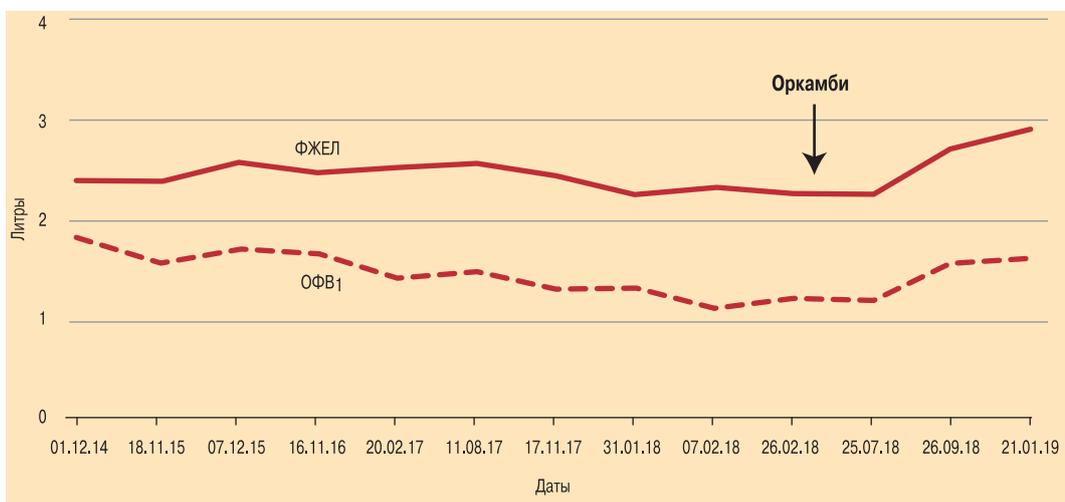


Рис. 3. Динамика показателей спирометрии больной К.  
Примечание: ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.  
Figure 3. Change in spirometric parameters of patient K.

Перед началом лечения проведен потовый тест на аппарате Нанодакт (норма – до 60 ммоль / л, пограничные значения – 60–80 ммоль / л, положительный – > 80 ммоль / л). Результат теста от 25.07.18 – 116 ммоль / л.

29.07.18 начат прием препарата люмакафтор / ивакафтор 125 / 200 мг (Оркамби) по 2 таблетки перорально каждые 12 ч с жиродержащей пищей ежедневно.

**Клинические проявления:**

29.07–02.08.18 – жалобы на усиление кашля, ощущение тяжести в груди, увеличение количества трудноотходящей гнойной мокроты до 150 мл в сутки.

Через 4 дня приема препарата количество мокроты значительно снизилось (до 70 мл в сутки), она стала светлой, легко откашливалась.

Температура тела стойко нормализовалась. Больная отмечала значительное улучшение общего состояния, увеличение толерантности к физической нагрузке.

Обращает на себя внимание учащение стула до 3–4 раз в сутки, сопровождающее прием препаратов люмакафтор / ивакафтор и указанное в перечне возможных побочных эффектов. Однако при этом не отмечено жалоб на тошноту, боль в животе, ухудшение общего состояния. Изменений показателей аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, рекомендованных к контролю при приеме Оркамби, не обнаружено. Прием препарата продолжен. Через 3 мес. приема препарата стул нормализовался. Уровень эндогенной эластазы-1 в стуле остался прежним – < 15 мкг / г (норма – > 200 мкг / г).

За 6 мес. отмечено увеличение массы тела на 3 кг – до 49 кг (ИМТ – 17,78 кг / м<sup>2</sup>).

В течение 6 мес. терапии Оркамби проведены 2 плановых курса АБТ, клиническое состояние между курсами стабильное, подъемов температуры нет. Продолжается базисная ингаляционная АБТ.

Показатели респираторной функции (ОФВ<sub>1</sub>) увеличились с 1,17 л (35 %) в июне 2018 г. до 1,54 л (46 %) в январе 2019 г. (см. рис. 3).

Через 6 мес. терапии отмечено снижение результатов потового теста до 88 ммоль / л на аппарате Нанодакт (нормализации не произошло). Это значительно ниже показателя теста, выполненного до начала таргетной терапии, но по-прежнему выше нормы (пограничные значения – 60–80 ммоль / л).

Пациентка продолжает патогенетическое лечение МВ.

Таким образом, по результатам приведенного клинического наблюдения продемонстрировано, что при включении таргетного препарата люмакафтор / ивакафтор в программу терапии состояние пациентки стабилизировалось, улучшились функциональные показатели, увеличилась масса тела и ИМТ, уменьшилась частота обострений хронического бронхита, что позволило существенно снизить потребность в системной АБТ. Установлена также тенденция к снижению показателя потового теста, однако содержание ионов хлора в поте не нормализовалось. Эти данные не противоречат результатам 2 мультицентровых 24-недельных исследований TRAFFIC и TRANSPORT по оценке переносимости и эффективности ивакафтора / люмакафтора при лечении МВ [7].

## Заключение

Продемонстрирован первый в России положительный опыт таргетной терапии пациентки с МВ тяжелого течения при генотипе F508del/F508del. Приведенный успешный опыт свидетельствует о необходимости рассмотреть возможность патогенетического лечения пациентов России с аналогичными мутациями гена *CFTR*.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. The study was not supported.

## Литература

1. 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.
2. 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.
3. De Boeck K., Amaral M.D. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): 662–674. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00023-0.
4. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front. Pharmacol.* 2016; 7: 275. DOI: 10.3389/fphar.2016.00275.
5. Elborn J.S., Ramsey B.W., Boyle M.P. et al. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup: a pooled analysis. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): 617–626. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30121-7.
6. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 год. Под ред. С.А.Красовского, А.В.Черняка, А.Ю.Воронковой и др. М.: Медпрактика-М; 2018.
7. Deeks E.D. Lumacaftor/Ivacaftor: A review in cystic fibrosis. *Drugs*. 2016; 76 (12): 1191–1201. DOI: 10.1007/s40265-016-0611-2.

Поступила 04.04.19

## References

1. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Usacheva M.V., Krylova N.A. [Pathogenic treatment of cystic fibrosis: the first clinical case in Russia]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (2): 298–301. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-298-301 (in Russian).
2. 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.
3. De Boeck K., Amaral M.D. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): 662–674. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00023-0.
4. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front. Pharmacol.* 2016; 7: 275. DOI: 10.3389/fphar.2016.00275.
5. Elborn J.S., Ramsey B.W., Boyle M.P. et al. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup: a pooled analysis. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): 617–626. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30121-7.
6. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Voronkova A.Yu. et al. (eds.). [The Russian Federation Cystic Fibrosis Patient Registry, 2016]. Moscow: Medpraktika-M; 2018 (in Russian).
7. Deeks E.D. Lumacaftor/Ivacaftor: A review in cystic fibrosis. *Drugs*. 2016; 76 (12): 1191–1201. DOI: 10.1007/s40265-016-0611-2.

Received April 04, 2019