

Опыт применения препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у детей с муковисцидозом дошкольного возраста

Н.А.Ильenkova¹ ✉, В.В.Чикунov¹, С.А.Шиве²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» – Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г

Резюме

В последние годы разработаны новые препараты для лечения муковисцидоза (МВ), напрямую нацеленные на первичные дефекты CFTR, – корректоры и потенциаторы. **Целью** исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения препарата Трикафта (элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор) у детей с МВ в возрасте 2–6 лет в условиях рутинной клинической практики. **Материалы и методы.** Проведено открытое наблюдательное одноцентровое исследование с участием пациентов с диагнозом МВ ($n = 8$) в возрасте 2–6 лет, которые получали препарат элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор. Оценивались динамические параметры: рост, масса тела (МТ), индекс МТ (ИМТ), проводимость хлоридов пота, уровня панкреатической эластазы-1 кала, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина, глюкозы. **Результаты.** Установлено, что на фоне терапии произошло абсолютное снижение уровня проводимости хлоридов пота со средних значений на 1-м визите 110,12 (SD – 10,35) ммоль / л до 61,37 (SD – 9,15) ммоль / л ($p < 0,05$) через 1 мес. от старта лечения, на 6-м визите данный показатель находился на уровне 52,62 (SD – 7,67) ммоль / л ($p < 0,05$). Масса тела увеличилась с 15,5 кг (SD – 2,4) до 18,8 кг (SD – 1,36) ($p < 0,05$), рост – с 99,88 до 110,37 см. ИМТ изменился с 15,76 кг / м² (SD – 0,44) на старте до 16,26 кг / м² (SD – 0,23) – к 9-му месяцу ($p < 0,05$) и 15,02 кг / м² (SD – 0,13) к 12-му месяцу наблюдения ($p > 0,05$). Отмечалось увеличение уровня панкреатической эластазы-1 кала с 143,14 (SD – 77,12) до 240,3 (SD – 77,31) мкг на 1 г кала через 6 мес. от начала терапии, а к 12-му месяцу наблюдения – до 232,7 мкг на 1 г кала (SD – 128,58) ($p > 0,05$). Отмечены нежелательные реакции легкой степени, при которых не требовалось отмены препарата. **Заключение.** Впервые в России в рамках рутинной клинической практики проведено открытое наблюдательное одноцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности влияния таргетной терапии с использованием препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у детей в возрасте 2–6 лет, по результатам которого продемонстрированы клиничко-лабораторная эффективность и безопасность в течение 12 мес. непрерывного наблюдения.

Ключевые слова: CFTR, муковисцидоз, дети, потовый тест, таргетная терапия, CFTR-модуляторы, элексакафтор, тезакафтор, ивакафтор.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Информированное согласие для внесения персональных данных в базу данных «Регистр пациентов с муковисцидозом Российской Федерации» одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 21.02.21.

© Ильenkova Н.А. и соавт., 2025

Для цитирования: Ильenkova Н.А., Чикунov В.В., Шиве С.А. Опыт применения препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у детей с муковисцидозом дошкольного возраста. *Пульмонология*. 2025; 35 (2): 213–220. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-213-220

Using elhexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor in preschool children with cystic fibrosis

Natalya A. Ilyenkova¹ ✉, Vladimir V. Chikunov¹, Svetlana A. Shive²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk region, Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” – separate division of the Research Institute for Medical Problems of the North, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Partizana Zheleznyaka 3g, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

In recent years, new drugs have been discovered to treat cystic fibrosis (CF), which directly target the primary defects of CFTR: correctors and potentiators. **The aim** was to evaluate the efficacy and safety of Trikafta (elhexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor) in children with CF aged

2 – 6 years in routine clinical practice. **Methods.** An open observational study enrolled patients diagnosed with CF aged 2 – 6 years ($n = 8$) who received elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor. The following parameters were evaluated over time: height, weight, body mass index (BMI), sweat chlorides, fecal elastase 1, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), bilirubin, and glucose. **Results.** During therapy, there was an absolute decrease in the level of sweat chlorides from an average of 110.12 (SD – 10.35) mmol/L at visit 1 to 61.37 (SD – 9.15) mmol/L ($p < 0.05$) after 1 month of treatment. The sweat chlorides level at visit 6 was 52.62 (SD – 7.67) mmol/L ($p < 0.05$). The body weight increased from 15.5 kg (SD – 2.4) to 18.8 kg (SD – 1.36) ($p < 0.05$), height – from 99.88 cm to 110.37 cm. The BMI varied from 15.76 (SD – 0.44) kg/m² at baseline to 16.26 (SD – 0.23) by the 9th month ($p < 0.05$) and 15.02 (SD – 0.13) kg/m² by the 12th month of follow-up ($p > 0.05$). The level of fecal elastase-1 grew from 143.14 µg/g of stool (SD – 77.12) to 240.3 µg/g of stool (SD – 77.31) at 6 months after the start of therapy, and was 232.7 µg/g of stool (SD – 128.58) by the 12th month of follow-up ($p > 0.05$). Undesirable side effects were mild and did not require discontinuation of the drug. **Conclusion.** For the first time in Russia, an open observational study was conducted as part of routine clinical practice to evaluate the effectiveness and safety of targeted therapy using elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor in children aged 2 – 6 years. Clinical and laboratory efficacy and safety have been demonstrated during 12 months of continuous follow-up.

Key words: CFTR, cystic fibrosis, children, sweat test, targeted therapy, CFTR modulators, elxacaftor, tezacaftor, ivacaftor.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. There was no financial support for the study.

Ethical expertise. The informed consent for entering personal data into the database “Register of Patients with Cystic Fibrosis of the Russian Federation” was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Research Center for Medical Genetics” of the Ministry of Health of the Russian Federation on February 21, 2021.

© Ilyenkova N.A. et al., 2025

For citation: Ilyenkova N.A., Chikunov V.V., Shive S.A. Using elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor in preschool children with cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (2): 213–220 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-213-220

Муковисцидоз (МВ) – прогрессирующее наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которым страдают > 100 000 человек по всему миру [1]. Заболевание возникает из-за мутаций в гене, расположенном на длинном плече 7-й хромосомы в позиции 31.2 (7q31.2), который кодирует белок регулятора трансмембранной проводимости МВ (CFTR) [2]. В нормальных физиологических условиях CFTR функционирует как опосредованный циклический аденозинмонофосфат-хлоридный / бикарбонатный канал, экспрессируемый на апикальной плазматической мембране нескольких эпителиальных тканей, где он играет важную роль в балансе электролитов и жидкости, тем самым контролируя состав и количество эпителиальных выделений [3]. В случае мутантного гена *CFTR* происходит нарушение экспрессии и / или функции белка CFTR, что приводит к аномальному транспорту ионов и дегидратации эпителиальной поверхности, накоплению густой слизи, хроническому воспалению и рецидивирующим инфекциям [4].

Клинически заболевание проявляется мультисистемным поражением, включая тяжелые легочные и желудочно-кишечные проявления, высокую концентрацию хлоридов в поте, экзокринную недостаточность поджелудочной железы, мужское бесплодие, однако основной причиной инвалидности и смертности при МВ является прогрессирующее снижение функции легких.

Делеция фенилаланина в положении 508 (F508del) является наиболее распространенной мутацией, вызывающей МВ, которая встречается в 80–85 % всех случаев МВ в мире [5]. Однако следует отметить, что на сегодняшний день зарегистрировано 1 167 генетических вариантов гена *CFTR*, 1 085 из которых вызывают МВ, вариантов с различными клиническими проявлениями – 55, не вызывающих МВ – 27 (по состоянию на 25.09.24) на сайте CFTR2*.

В предыдущие годы терапия пациентов с МВ была сосредоточена на лечении клинических проявлений, симптомов и осложнений заболевания. Благодаря достижениям фундаментальных и трансляционных исследований путем разработки доклинических клеточных моделей и внедрения высокопроизводительных скрининговых анализов были открыты новые препараты в лечении МВ, которые напрямую нацелены на белок CFTR как следствие дефекта гена *CFTR* [6]. Препаратами-модуляторами CFTR являются те, которые могут восстанавливать сворачивание и трафик мутантного белка CFTR (корректоры) или повышать вероятность открытия канала (потенциаторы), когда белок находится на плазматической мембране [7]. В зависимости от влияния на функцию белка CFTR все варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR* подразделяются на 7 основных классов, которые характеризуются:

- (I) отсутствием продукции полноразмерного белка;
- (II) нарушением сворачивания и транспортировки белка;
- (III) нефункционированием CFTR-канала;
- (IV) снижением функции CFTR-канала;
- (V) снижением продукции белка;
- (VI) снижением стабильности белка на плазматической мембране;
- (VII) отсутствием мРНК [8].

Первым модулятором для пациентов-гомозигот по F508del в гене *CFTR* стал комплексный препарат лумакафтор / ивакафтор (VX-809 + VX-770), зарегистрированный в Российской Федерации в декабре 2020 г. На сегодняшний день для клинического применения одобрены 6 компонентов препаратов-модуляторов CFTR: потенциаторы – ивакафтор, деутивакафтор и корректоры – лумакафтор, тезакафтор, элексакафтор и ванзакафтор [9]. В 2019 г. одобрен тройной комбинированный препарат элексакафтор /

* <https://cfr2.org/> [Дата обращения: 21.12.24]

тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор, однако длительное время существовали возрастные ограничения его использования, особенно для детей раннего возраста. В апреле 2023 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (*Food and Drug Administration* – FDA) одобрено использование оригинального препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор для детей с МВ в возрасте 2–6 лет, имеющих по крайней мере 1 мутацию *F508del* в гене *CFTR* или мутацию в гене *CFTR*, которая реагирует на препарат на основании исследований, проведенных в условиях *in vitro*. С ноября 2023 г. появилась возможность назначения и использования тройной комбинации элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у пациентов данной возрастной группы.

Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности препарата Трикафта (элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор) у детей с МВ в возрасте от 2–6 лет в условиях рутинной клинической практики.

Материалы и методы

Проведено открытое наблюдательное одноцентровое исследование в рутинной клинической практике. Участниками являлись пациенты детского возраста ($n = 8$: 5 (62,5 %) мальчиков; 3 (37,5 %) девочки; возраст – 2–6 лет; средний возраст – $4,5 \pm 0,46$ года; медиана (*Me*) возраста – 4,0 (2,58) года) с установленным диагнозом МВ, в генотипе которых выявлен вариант *F508del* или хотя бы 1 из патогенных вариантов гена *CFTR*.

В ходе наблюдения оценивались динамические параметры: рост, масса тела (МТ), индекс МТ (ИМТ), хлориды пота, панкреатическая эластаза-1 кала, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), билирубин, легочные обострения. Все пациенты наблюдались в региональном отделении Российского центра МВ в период с ноября 2023 г. по декабрь 2024 г.

У всех включенных в наблюдение пациентов проводилась таргетная терапия препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор, который назначался по решению врачебной комиссии и федерального консилиума согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 880н. Доза препарата для таргетной терапии назначалась детям в зависимости от возраста и МТ согласно инструкции:

- детям 2–5 лет при МТ < 14 кг препарат в форме гранул назначался утром в следующей дозе: элексакафтор 80 мг / тезакафтор 40 мг / ивакафтор 60 мг + вечером ивакафтор 59,5 мг;
- при МТ ≥ 14 кг препарат в форме гранул назначался утром в следующей дозе: элексакафтор 100 мг / тезакафтор 50 мг / ивакафтор 75 мг + вечером ивакафтор 75 мг. Гранулы предварительно смешивались с 1 чайной ложкой (5 мл) мягкой пищи с содержанием жиров;

- по достижении ребенком возраста 6 лет гранулы заменялись на таблетированную форму: утром – 2 таблетки, каждая из которых содержит 37,5 мг ивакафтора + 25 мг тезакафтора + 50 мг элексакафтора, вечером – 1 таблетка, содержащая 75 мг ивакафтора согласно инструкции.

Критерии включения в исследование:

- документированный диагноз МВ и документальное подтверждение наличия в генотипе по крайней мере 1 мутации *F508del* в гене *CFTR* или мутации в гене *CFTR*, которая реагирует на препарат на основании исследований, проведенных в условиях *in vitro*;
- возраст детей 2–6 лет;
- наличие подписанного информированного согласия на сбор информации медицинского характера, обработку и внесение данных в российский регистр пациентов с МВ.

Критерии невключения:

- отсутствие подписанного информированного согласия на сбор информации медицинского характера, обработку и внесение данных в российский регистр пациентов с МВ;
 - возраст детей младше 2 лет и старше 6 лет.
- Критерии исключения из исследования:*
- развитие у пациента серьезных нежелательных реакций (НР), связанных или не связанных с применением препарата;
 - появление в ходе исследования любых заболеваний или состояний, при которых ухудшается прогноз пациента, или которые делают невозможным дальнейшее участие больного в исследовании.

Дизайн наблюдения включал 6 визитов в клинику в зависимости от начала терапии:

- до старта терапии (визит 1);
- через 1 мес. (визит 2);
- 3 мес. (визит 3);
- 6 мес. (визит 4);
- 9 мес. (визит 5);
- 12 мес. (визит 6).

Во время плановых визитов проводились следующие мероприятия:

- сбор анамнеза и жалоб;
- антропометрическое исследование (измерение роста и МТ) (визит 1–6);
- физикальное исследование (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация, измерение артериального давления) (визит 1–6);
- оценка результатов лабораторных исследований (биохимический анализ крови, АЛТ, АСТ, общий билирубин, глюкоза), определение уровня панкреатической эластазы-1 кала (визит 1–6);
- потовый тест (анализатор проводимости пота на аппарате *Nanoduct*) (визит 1–6).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью прикладной программы *StatPlus*. Данные представлены как среднее значение (*M*), стандартное отклонение (*SD*) или *Me* (интерквартильный размах), оценка динамики показателей осуществлялась с помощью критерия Уилкоксона. Различия значений между визитами считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Из 8 пациентов, включенных в исследование, у 2 выявлен генотип F508del/F508del (25 %); у 6 пациентов, гетерозиготных по F508del, – F508del/N1303K (12,5 %), F508del/R1066C (12,5 %), F508del/4374+1G>A (12,5 %), F508del/F1052V (12,5 %), F508del/L138ins (12,5 %), F508del/CFTRdele2,3 (12,5 %), отвечающие на применение препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор.

Значения проводимости пота составили в среднем 110,12 (SD – 10,35) ммоль / л, *Me* – 110 (39,66) ммоль / л. Рост пациентов составлял 99,88 (SD – 2,86) см, *Me* – 98 (13,58) см; МТ детей на момент включения в исследование соответствовала 15,5 (SD – 2,4) кг, *Me* – 15,6 (4,6) кг; ИМТ – 15,76 (SD – 0,44) кг / м², *Me* – 15,5 (1,25) кг / м²; уровень панкреатической эластазы-1 кала до старта терапии составил в среднем 143,14 (SD – 77,12), *Me* – 32,5 (300,9) мкг / г кала.

Динамика клинико-лабораторных показателей по ходу лечения исследуемым препаратом оценивалась в 5 контрольных точках (через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. от начала терапии). Средние показатели проводимости пота при проведении потового теста составляли:

- на визите 2 – 48,75 (SD – 2,32) ммоль / л, *Me* – 51,5 (11,5) ммоль / л;
- на визите 3 – 58,00 (SD – 6,87) ммоль / л, *Me* – 60,0 (27,66) ммоль / л;
- на визите 4 – 58,00 (SD – 6,49) ммоль / л, *Me* – 63,0 (27,0) ммоль / л;
- на визите 5 – 58,57 (SD – 6,14) ммоль / л, *Me* – 65,0 (26,17) ммоль / л;

- на визите 6 – 58,66 (SD – 5,91) ммоль / л, *Me* – 60,0 (19,0) ммоль / л.

Абсолютное снижение уровня проводимости пота при сравнении данных, полученных на визите 2, с визитом 1, составило 61,37 (SD – 9,15) ммоль / л, *Me* – 66 (34,17) ммоль / л ($p < 0,05$); абсолютное снижение уровня проводимости пота при сравнении данных, полученных на визите 2, с визитом 1, составило 52,62 (SD – 7,67) ммоль / л, *Me* – 51,5 (34,17) ммоль / л ($p < 0,05$) (см. рисунок, табл. 2).

На фоне терапии отмечено увеличение МТ и роста по сравнению с исходными показателями (см. табл. 1). Масса тела увеличилась с 15,5 (SD – 2,4) до 18,8 (SD – 1,36) кг ($p < 0,05$), рост – с 99,88 (SD – 2,86) до 110,37 (SD – 3,71) см ($p < 0,05$).

Выявлена нестабильная положительная динамика ИМТ – с 15,76 (SD – 0,44) кг / м² на старте до 16,26 (SD – 0,23) кг / м – к 9-му месяцу наблюдения ($p < 0,05$) и 15,02 (SD – 0,13) кг / м² – к 12-му месяцу наблюдения ($p > 0,05$).

У всех наблюдаемых пациентов отмечалась панкреатическая недостаточность, за исключением 1 больного, у которого показатель панкреатической эластазы-1 кала изначально составлял 500 мкг / г кала. При оценке уровня панкреатической эластазы-1 кала в динамике выявлено, что через 6 мес. от начала терапии показатель достоверно увеличивался и составил в среднем 240,3 (SD – 77,31) мкг / г кала, *Me* – 220,1 (464,34) мкг / г кала; через 12 мес. от начала терапии – в среднем 232,7 (SD – 128,58) мкг / г кала, *Me* – 231,9 (445,67) мкг / г кала ($p > 0,05$).

Значимое увеличение уровня панкреатической эластазы-1 кала отмечалось у 3 пациентов: у одного

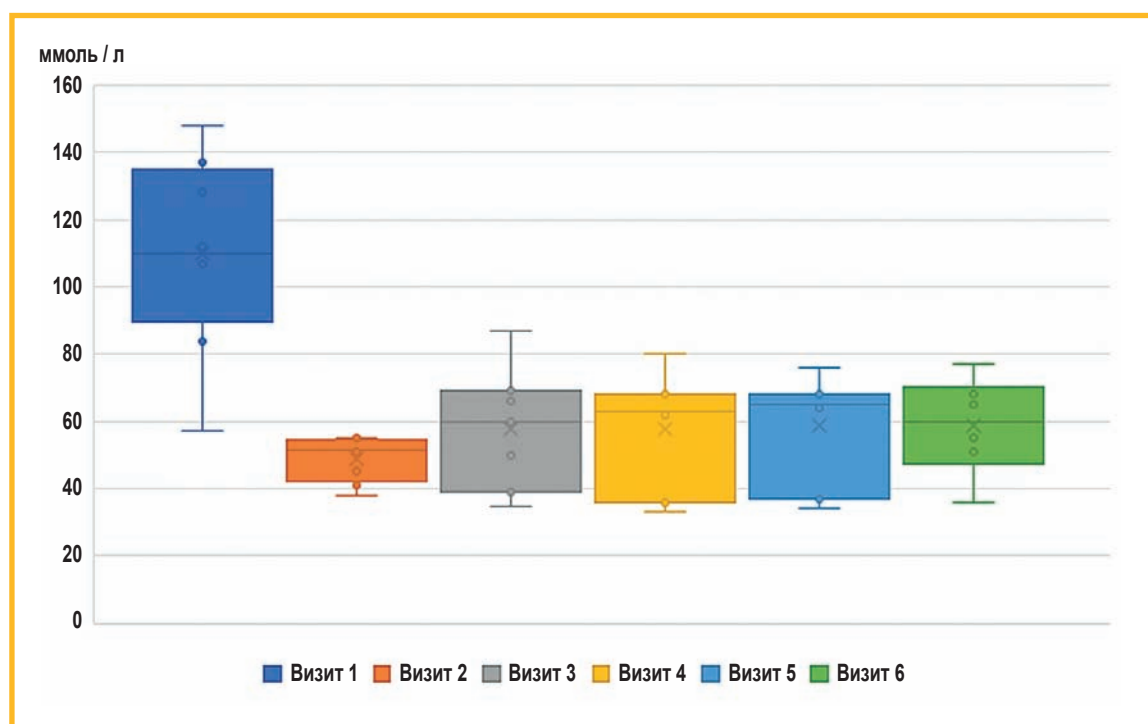


Рисунок. Динамика показателя потового теста (ммоль / л) на фоне таргетной терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор

Figure. The sweat test results (mmol/L) during targeted therapy with elhexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor

Таблица 1
Динамика антропометрических показателей на фоне таргетной терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор; M (SD)

Table 1
Anthropometric characteristics during targeted therapy with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor; M (SD)

Показатель	Визит 1 до начала терапии	Визит 2 через 1 мес.	Визит 3 через 3 мес.	Визит 4 через 6 мес.	Визит 5 через 9 мес.	Визит 6 через 12 мес.	p
Масса тела, кг	15,5 (2,4)	16,4 (2,5)	17,2 (3,0)	17,6 (3,0)	18,1 (3,2)	18,8 (1,36)	$p_{1,2} < 0,01$
							$p_{1,3} < 0,01$
							$p_{1,4} < 0,05$
							$p_{1,5} < 0,01$
							$p_{1,6} < 0,05$
Масса тела (z-score)	-0,26 (0,22)	0,05 (0,21)	0,19 (0,23)	0,11 (0,27)	0,46 (0,17)	-0,21 (0,25)	$p_{1,2} < 0,01$
							$p_{1,3} < 0,05$
							$p_{1,4} < 0,05$
							$p_{1,5} < 0,05$
							$p_{1,6} < 0,05$
Рост, см	99,88 (2,86)	101,94 (2,77)	103,75 (2,99)	105,97 (3,03)	108,0 (3,10)	110,37 (3,71)	$p_{1,2} < 0,01$
							$p_{1,3} < 0,01$
							$p_{1,4} < 0,05$
							$p_{1,5} < 0,05$
							$p_{1,6} < 0,05$
Рост (z-score)	-0,67 (0,39)	-0,31 (0,32)	-0,19 (0,29)	-0,01 (0,35)	0,15 (0,26)	-0,21 (0,33)	$p_{1,2} < 0,01$
							$p_{1,3} < 0,05$
							$p_{1,4} < 0,05$
							$p_{1,5} < 0,05$
							$p_{1,6} > 0,05$
ИМТ, кг / м ²	15,76 (0,44)	15,89 (0,34)	16,01 (0,32)	15,61 (0,24)	16,26 (0,23)	15,02 (0,13)	$p_{1,2} > 0,05$
							$p_{1,3} > 0,05$
							$p_{1,4} > 0,05$
							$p_{1,5} < 0,05$
							$p_{1,6} > 0,05$
ИМТ (z-score)	0,28 (0,32)	0,37 (0,24)	0,46 (0,23)	0,18 (0,18)	0,69 (0,15)	-0,01 (0,11)	$p_{1,2} > 0,05$
							$p_{1,3} > 0,05$
							$p_{1,4} > 0,05$
							$p_{1,5} > 0,05$
							$p_{1,6} > 0,05$

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; p – критерий Уилкоксона.

Note: p, Wilcoxon test.

пациента с генотипом F508del/F508del увеличение произошло с 10 до 210 мкг / г через 6 мес. от начала лечения, у второго пациента с генотипом F508del/CFTRdele2,3 – с 50 до 230,1 мкг / г кала через 6 мес. и 453,8 мкг / г кала – через 12 мес., у третьего пациента с генотипом F508del/F508del – с 59,8 до 457 мкг / г кала через 1 мес. от старта лечения; у 2 пациентов показатели к норме не пришли. Патологических изменений уровня билирубина и глюкозы в сыворотке крови не наблюдалось (табл. 2). Артериальное давление в процессе наблюдения соответствовало возрастным нормам.

В рамках настоящего проспективного наблюдательного исследования таргетная терапия препаратом

элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор хорошо переносилась пациентами, на фоне лечения серьезных НР не отмечено. Пациентов, прекративших лечение по причине развития НР, не выявлено. Полученные в рамках настоящего исследования данные по безопасности согласуются с литературными.

Обсуждение

Таким образом, на фоне терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор продемонстрировано значительное улучшение клинических и лабораторных показателей у детей с МВ. Эти ре-

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей на фоне таргетной терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор

Table 2

Laboratory parameters during of targeted therapy with elexacafтор/tezacafтор/ivacafтор + ivacafтор

Показатель	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6	p
	до начала терапии	через 1 мес.	через 3 мес.	через 6 мес.	через 9 мес.	через 12 мес.	
АЛТ (М (SD)), ед. / л	17,78 (1,94)	23,58 (5,18)	15,74 (2,77)	27,70 (9,38)	22,53 (4,90)	20,85 (3,77)	$p_{1,2} < 0,05$
							$p_{1,3} < 0,05$
							$p_{1,4} < 0,05$
							$p_{1,5} < 0,05$
							$p_{1,6} < 0,05$
АЛТ (Me (IQR)), ед. / л	16,5 (8,0)	17,5 (11,3)	14,0 (6,7)	20,9 (14,1)	20,0 (16,5)	18,55 (16,5)	
АСТ (М (SD)), ед. / л	33,68 (3,38)	35,33 (3,91)	31,1 (2,19)	35,69 (6,0)	31,07 ± 3,33	30,40 (2,91)	$p_{1,2} < 0,05$
							$p_{1,3} < 0,05$
							$p_{1,4} < 0,05$
							$p_{1,5} < 0,05$
							$p_{1,6} < 0,05$
АСТ (Me (IQR)), ед. / л	34,3 (10,67)	33,0 (12,3)	30,0 (10,61)	30,0 (6,8)	30,0 (7,91)	31,5 (7,17)	
Глюкоза (М (SD)), ммоль / л	4,74 (0,19)	4,63 (0,13)	4,72 (0,14)	4,59 (0,25)	4,68 ± 0,09	4,84 (0,1)	$p_{1,2} < 0,05$
							$p_{1,3} < 0,05$
							$p_{1,4} < 0,05$
							$p_{1,5} < 0,05$
							$p_{1,6} < 0,05$
Глюкоза (Me (IQR)), ммоль / л	4,8 (0,83)	4,65 (0,39)	4,66 (0,3)	4,66 (1,03)	4,7 (0,27)	4,9 (0,42)	
Билирубин (М (SD)), ммоль / л	5,05 (1,46)	6,28 (0,79)	6,69 (1,26)	7,09 (0,49)	5,96 ± 0,99	6,97 (0,79)	$p_{1,2} < 0,05$
							$p_{1,3} < 0,05$
							$p_{1,4} < 0,05$
							$p_{1,5} < 0,05$
							$p_{1,6} < 0,05$
Билирубин (Me (IQR)), ммоль / л	3,9 (4,4)	7,16 (3,22)	6,1 (3,89)	7,2 (2,28)	6,0 (3,5)	6,45 (2,39)	
Проводимость пота (М (SD)), ммоль / л	110,13 ± 10,35	48,75 ± 2,32	58,0 ± 6,87	58,0 ± 6,49	58,57 ± 6,15	58,67 ± 5,91	$p_{1,2} < 0,05$
							$p_{1,3} < 0,05$
							$p_{1,4} < 0,05$
							$p_{1,5} < 0,05$
							$p_{1,6} < 0,05$
Проводимость пота (Me (IQR)), ммоль / л	110,0 (39,67)	51,5 (11,5)	60,0 (27,7)	63,0 (27,0)	65,0 (26,2)	60,0 (19,0)	
Панкреатическая эластаза-1 кала, (М (SD)), мкг / г кала	143,14 ± 77,12			240,3 ± 77,31		232,7 ± 128,58	$p_{1,4} < 0,05$
							$p_{1,6} < 0,05$
Панкреатическая эластаза-1 кала, (Me (IQR)), мкг / г кала	32,5 (300,9)			220,1 (464,34)		231,9 (445,67)	

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; IQR (interquartile range) – межквартильный размах; p – критерий Уилкоксона.

Note: p, Wilcoxon test.

ультаты согласуются с данными, представленными в современных международных исследованиях, что подтверждает эффективность и безопасность данного препарата.

По данным представленного исследования через 12 мес. терапии препаратом элексакафтор / тезака-

фтор / ивакафтор + ивакафтор наблюдалось значительное снижение уровня проводимости хлоридов пота с 110,12 до 52,62 ммоль / л, что соответствует результатам крупных клинических исследований P.G.Middleton (2019) и H.G.M.Heijerman (2019) [10–13]. Также отмечалось снижение уровня хлоридов пота

на 40–50 % у пациентов с мутацией F508del, что подтверждает восстановление функции белка CFTR под воздействием тройной комбинации модуляторов.

Увеличение МТ с 15,5 до 18,8 кг и роста с 99,88 до 110,37 см у пациентов в представленном исследовании согласуется с данными, полученными S.M.Rowe (2017) и J.C.Davies (2018) [14, 15]. На фоне терапии CFTR-модуляторами у пациентов с МВ также отмечалось улучшение нутритивного статуса, что связано с улучшением экзокринной функции поджелудочной железы и усвоения питательных веществ. Увеличение уровня панкреатической эластазы-1 кала с 143,14 до 232,7 мкг / г кала через 12 мес. в представленном исследовании соответствует данным, полученным J.L.Taylor-Cousar (2017) и C.E.Wainwright (2015) [16, 17]. На фоне терапии у пациентов с МВ также отмечалось улучшение экзокринной функции поджелудочной железы, что способствовало улучшению нутритивного статуса и общего состояния пациентов. Серьезных НР не зафиксировано, а при легких НР, таких как незначительное повышение уровня трансаминаз, отмены препарата не требовалось. Через 1 мес. после начала терапии CFTR-модулятором у 1 пациента отмечено незначительное повышение в сыворотке крови уровня АЛТ и АСТ, аналогичная ситуация возникла еще у 1 пациента через 6 мес. от начала лечения.

Показатели трансаминаз составляли 2 верхние границы нормы, дополнительной терапии и отмены препарата не требовалось, повышенные показатели сохранялись 1 мес. и не нарастали. Полученные результаты согласуются с таковыми, полученными P.R.Sosnay (2013) и S.C.Bell (2020), также отмечалась хорошая переносимость тройной комбинации CFTR-модуляторов у пациентов с МВ [18, 19]. Хотя исследование охватывало период 12 мес., M.Lopes-Pacheco (2020) и V.Carnovale (2021) показано, что долгосрочное применение тройной комбинации CFTR-модуляторов приводит к значительному улучшению функции легких, снижению частоты легочных обострений и улучшению качества жизни пациентов [20, 21].

Заключение

Благодаря полученным результатам подтверждены данные современных международных исследований, демонстрирующих высокую эффективность и безопасность применения препарата Трикафта (элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор) у детей с МВ в возрасте 2–6 лет. Также подчеркнута важность раннего начала таргетной терапии для улучшения прогноза и качества жизни пациентов с МВ.

Литература

1. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Front. Pharmacol.* 2020; 10: 1662. DOI: 10.3389/fphar.2019.01662.
2. Kerem B., Rommens J.M., Buchanan J.A. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science.* 1989; 245 (4922): 1073–1080. DOI: 10.1126/science.2570460.
3. Saint-Criq V., Gray M.A. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017; 74 (1): 93–115. DOI: 10.1007/s00018-016-2391-y.

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. Carnovale V., Iacotucci P., Terlizzi V. et al. Effectiveness and safety of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease with the Phe508del/minimal function genotype. *Respir. Med.* 2021; 189: 106646. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106646.
6. Lopes-Pacheco M., Pedemonte N., Veit G. Discovery of CFTR modulators for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Opin. Drug Discov.* 2021; 16 (8): 897–913. DOI: 10.1080/17460441.2021.1912732.
7. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (1): 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
8. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: a disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020; 109 (5): 893–899. DOI: 10.1111/apa.15155.
9. Bacalhau M., Camargo M., Magalhães-Ghiott et al. Elxacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: a life-changing triple combination of CFTR modulator drugs for cystic fibrosis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023; 16 (3): 410. DOI: 10.3390/ph16030410.
10. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Жемайта Е.К. и др. Эффективность модуляторов CFTR в клинической практике (6-месячное наблюдение). *Пульмонология.* 2023; 33 (2): 189–197. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-189-197.
11. Carter S.C., Kearns S., Grogan B. et al. Effects of lumacaftor/ivacaftor in patients homozygous for F508del mutation with very advanced lung disease. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (Suppl. 1): 76. DOI: 10.1016/S1569-1993(17)30412-5.
12. Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P. et al. Elxacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (19): 1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
13. Heijerman H.G.M., McKone E.F., Downey D.G. et al. Efficacy and safety of the elxacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
14. Rowe S.M., Daines C., Ringshausen F.C. et al. Tezacaftor-Ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (21): 2024–2035. DOI: 10.1056/NEJMoa1709847.
15. Davies J.C., Moskowitz S.M., Brown C. et al. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (17): 1599–1611. DOI: 10.1056/NEJMoa1807119.
16. Taylor-Cousar J.L., Munck A., McKone E.F. et al. Tezacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (21): 2013–2023. DOI: 10.1056/NEJMoa1709846.
17. Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W. 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.
18. Sosnay P.R., Siklosi K.R., Van Goor F. et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet.* 2013; 45 (10): 1160–1167. DOI: 10.1038/ng.2745.
19. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (1): 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
20. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Front. Pharmacol.* 2020; 10: 1662. DOI: 10.3389/fphar.2019.01662.
21. Carnovale V., Iacotucci P., Terlizzi V. et al. Effectiveness and safety of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease with the Phe508del/minimal function genotype. *Respir. Med.* 2021; 189: 106646. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106646.

Поступила: 23.12.24

Принята к печати: 17.03.25

References

1. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Front. Pharmacol.* 2020; 10: 1662. DOI: 10.3389/fphar.2019.01662.

2. Kerem B., Rommens J.M., Buchanan J.A. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989; 245 (4922): 1073–1080. DOI: 10.1126/science.2570460.
3. Saint-Criq V., Gray M.A. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017; 74 (1): 93–115. DOI: 10.1007/s00018-016-2391-y.
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. Carnovale V., Iacotucci P., Terlizzi V. et al. Effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease with the Phe508del/minimal function genotype. *Respir. Med.* 2021; 189: 106646. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106646.
6. Lopes-Pacheco M., Pedemonte N., Veit G. Discovery of CFTR modulators for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Opin. Drug Discov.* 2021; 16 (8): 897–913. DOI: 10.1080/17460441.2021.1912732.
7. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (1): 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
8. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: a disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020; 109 (5): 893–899. DOI: 10.1111/apa.15155.
9. Bacalhau M., Camargo M., Magalhães-Ghiott et al. Ellexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: a life-changing triple combination of CFTR modulator drugs for cystic fibrosis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16 (3): 410. DOI: 10.3390/ph16030410.
10. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Zhekaite E.K. et al. [Efficacy of CFTR modulators in clinical practice (6-month follow-up)]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 189–197. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-189-197 (in Russian).
11. Carter S.C., Kearns S., Grogan B. et al. Effects of lumacaftor/ivacaftor in patients homozygous for F508del mutation with very advanced lung disease. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (Suppl. 1): 76. DOI: 10.1016/S1569-1993(17)30412-5.
12. Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P. et al. Ellexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (19): 1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
13. Heijerman H.G.M., McKone E.F., Downey D.G. et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
14. Rowe S.M., Daines C., Ringshausen F.C. et al. Tezacaftor-Ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (21): 2024–2035. DOI: 10.1056/NEJMoa1709847.
15. Davies J.C., Moskowitz S.M., Brown C. et al. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (17): 1599–1611. DOI: 10.1056/NEJMoa1807119.
16. Taylor-Cousar J.L., Munck A., McKone E.F. et al. Tezacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (21): 2013–2023. DOI: 10.1056/NEJMoa1709846.
17. Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W. 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.
18. Sosnay P.R., Siklosi K.R., Van Goor F. et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet.* 2013; 45 (10): 1160–1167. DOI: 10.1038/ng.2745.
19. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (1): 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
20. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Front. Pharmacol.* 2020; 10: 1662. DOI: 10.3389/fphar.2019.01662.
21. Carnovale V., Iacotucci P., Terlizzi V. et al. Effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease with the Phe508del/minimal function genotype. *Respir. Med.* 2021; 189: 106646. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106646.

Received: December 23, 2024

Accepted for publication: March 17, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Ильенкова Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней с курсом последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 264-09-61; e-mail: ilenkova1@mail.ru (SPIN: 1842-8943; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8058-7806>)

Natalya A. Ilyenkova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Children's Diseases with Postgraduate Physician Training Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasensky" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (391) 264-09-61; e-mail: ilenkova1@mail.ru (SPIN-code: 1842-8943; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8058-7806>)

Чикун В.В. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней с курсом последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 264-09-61; e-mail: doctorvov@mail.ru (SPIN-код: 4674-4820; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6011-2360>)

Vladimir V. Chikunov, Candidate of Medicine, Associate Professor of the Department of Children's Diseases with Postgraduate Physician Training Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasensky" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (391) 264-09-61; e-mail: doctorvov@mail.ru (SPIN-code: 4674-4820; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6011-2360>)

Шиве Светлана Александровна — врач пульмонолог Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» — Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (391) 256-81-35; e-mail: sshive@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2192-1292>)

Svetlana A. Shive, Pulmonologist, Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences" — Research Institute for Medical Problems of the North, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (391) 256-81-35; e-mail: sshive@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2192-1292>)

Участие авторов

Ильенкова Н.А. — клиническое наблюдение, сбор данных и их интерпретация, описание полученных результатов, редактирование рукописи

Чикун В.В. — интерпретация и описание полученных результатов, редактирование рукописи, внесение данных в регистр пациентов с МВ

Шиве С.А. — клиническое наблюдение за пациентами, сбор данных

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Ilyenkova N.A. — clinical observation, data collection and interpretation, description of the results, editing the manuscript

Chikunov V.V. — interpretation and description of the results, editing the manuscript, entering data into the registry of patients with CF

Shive S.A. — clinical observation of the patients, data collection

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.