

Патогенетическое лечение муковисцидоза: первый клинический случай в России

Е.Л.Амелина, С.А.Красовский, М.В.Усачева, Н.А.Крылова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Информация об авторах

Амелина Елена Львовна — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (499) 780-08-06; 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

Усачева Мария Валерьевна — научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: usa-mariya@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

Муковисцидоз (МВ), являясь наиболее часто встречающимся моногенным заболеванием, демонстрирует собой яркий пример применения достижений современной молекулярной биологии в изучении наследственных заболеваний. Разработка препаратов, воздействующих на муковисцидозный трансмембранный регулятор (МВТР), является важным и многообещающим шагом в лечении больных МВ. Эффективность модуляторов МВТР зависит от способности молекул увеличивать количество белка МВТР на поверхности эпителиальной клетки и / или усиливать его функцию. Наиболее значительные успехи достигнуты при применении т. н. потенциатора хлорного канала МВТР ивакафтора (Калидеко). Продемонстрирован первый клинический опыт успешного патогенетического лечения препаратом ивакафтор больной с мутацией МВТР, не включенной в формальный список пациентов, которым показано применение препарата ивакафтор. На фоне терапии ивакафтором отмечено улучшение клинического состояния, показателей респираторной функции и нормализация показателей потового теста, а также снижение потребности в антибактериальной терапии. Приведенный опыт свидетельствует о необходимости применяемого в Российской Федерации патогенетического лечения пациентов с другими, похожими по структуре мутациями МВТР.

Ключевые слова: муковисцидоз, патогенетическое лечение, ивакафтор.

Для цитирования: 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

Pathogenic treatment of cystic fibrosis: the first clinical case in Russia

Elena L. Amelina, Stanislav A. Krasovskiy, Mariya V. Usacheva, Natal'ya A. Krylova

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Odinnadtsataya Parkovaya ul. 32, build. 4, Moscow, 105077, 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.: (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher at 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

Mariya V. Usacheva, Researcher at Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: usa-mariya@yandex.ru

Natal'ya A. Krylova, Researcher at 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

Start of the CFTR modulating therapy is an important and promising step towards better treatments for all cystic fibrosis (CF) patients. Therapy with CFTR potentiator Ivacaftor resulted in dramatic improvements in CFTR function in patients with G551D mutation, later it was prescribed for patients with another 9 gating mutations. We present a case of successful treatment of a CF patient with G461E/N1303K genotype. We have suggested that due to gating mutation G461E, the patient may profit from the treatment with ivacaftor. After six months of treatment, sweat chlorides concentration decreased from 93 mmol/l to normal 50 mmol/l, respiratory function (FEV₁) increased from 1.44 L (48%_{pred}) to 2.0 L (67%_{pred}). The clinical course of the disease has changed significantly. The patient became stable; symptoms of chronic bronchitis diminished. There are other gating mutations in the Russian National Registry that may profit from treatment with ivacaftor.

Key words: cystic fibrosis, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator, ivacaftor.

For citation: Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Usacheva M.V., Krylova N.A. Pathogenic treatment of cystic fibrosis: the first clinical case in Russia. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (2): 298–301 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-298-301

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз поджелудочной железы – моногенное заболевание, обусловленное системной дисфункцией экзокринных желез. Клинически оно проявляется прогрессирующей инфекцией и обструкцией дыхательных путей, экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, нарушением процессов пищеварения и всасывания в кишечнике, холестатическими осложнениями, а также снижением репродуктивной функции у мужчин в связи с недоразвитием или отсутствием семявыносящих протоков.

МВ – не только наиболее частое моногенное заболевание, но и яркий пример достижений современной молекулярной биологии в изучении наследственных заболеваний [1]. Ген МВ открыт совместными усилиями канадских и американских ученых под руководством доктора Лап Чи-Тсуи (1989). Ген кодирует белок, который получил название муковисцидозный трансмембранный регуляторный (МВТР) и является мембранным каналом для активного транспорта ионов хлора [2, 3]. Однако надежды, связанные с генотерапией, до сих пор не оправдались в связи с низким уровнем переноса генной конструкции в эпителиальные клетки, невысоким уровнем и преходящим характером экспрессии гена, развитием иммунного ответа на белок вектора, а также развитием как местных, так и системных воспалительных реакций [4].

В связи с этим получил развитие патогенетический подход к лечению МВ – непосредственное воздействие на работу белка МВТР. Сейчас во всем мире ведется активный поиск молекул, способных стимулировать синтез, транспорт или функции неполноценного белка МВТР [5]. Возможность терапевтического воздействия на белок определяется классом мутации МВТР. В настоящее время известно > 250 клинически значимых мутаций, которые классифицируются в зависимости от основного дефекта (нарушение синтеза, процессинга, регуляции, проводимости хлорного канала) (рис. 1).

Эффективность модуляторов МВТР зависит от способности молекул увеличивать количество белка МВТР на поверхности эпителиальной клетки и / или усиливать его функцию.

Фармакологическое моделирование ионного транспорта возможно с использованием т. н. корректоров и потенциаторов [6]. Мишенью для потенциаторов являются молекулы мутантного белка МВТР, достигшие апикальной мембраны. Действие потенциаторов направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком МВТР (мутации III–IV классов).

Первый одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration* (FDA), США) к применению потенциатор ивакафтор показан для

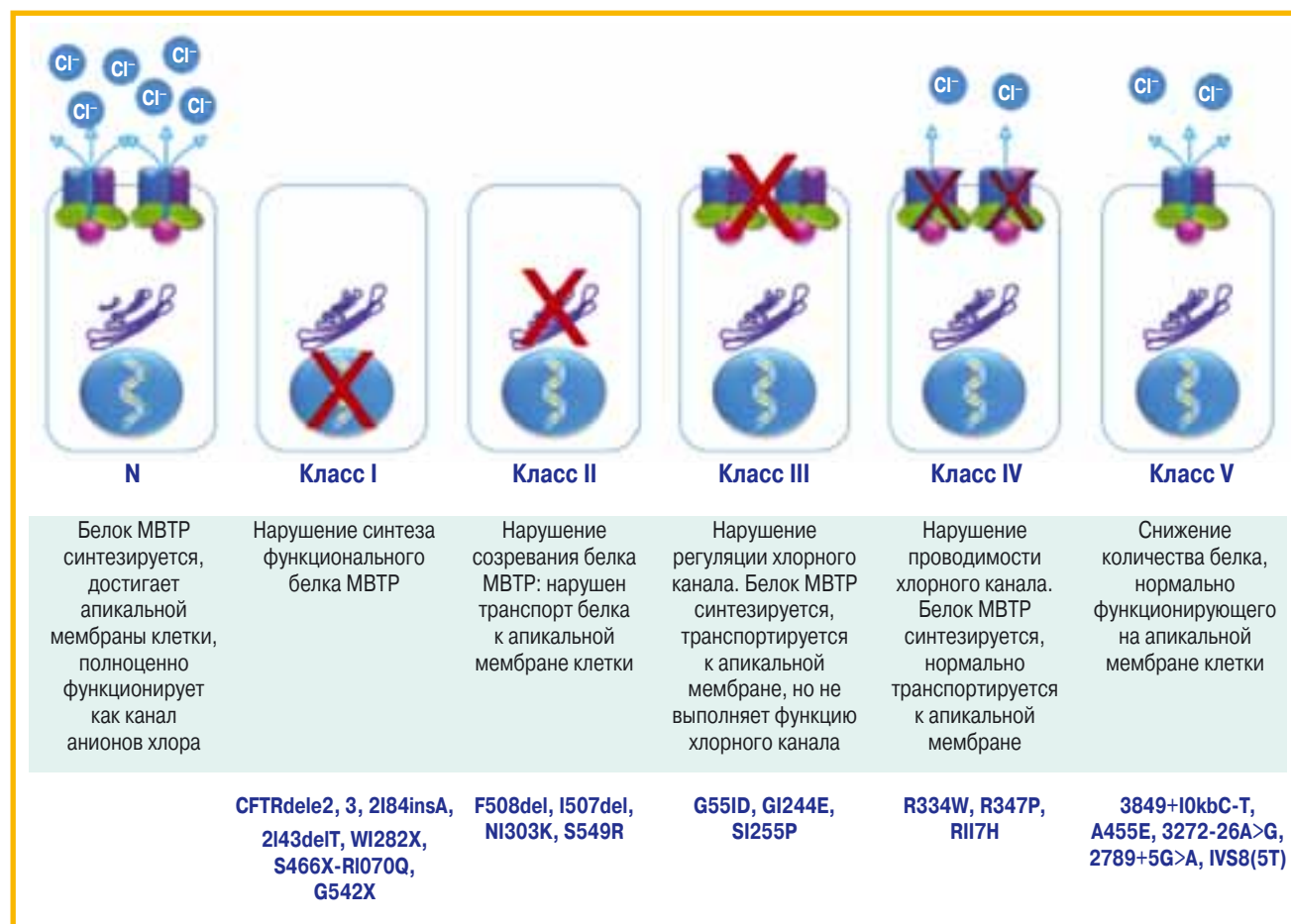


Рис. 1. Распределение мутаций по классам в зависимости от функции белка МВТР (публикуется с согласия *Cystic Fibrosis Foundation*, США)
Figure 1. Distribution of mutation in classes according to the CFTR protein function (published with permission *Cystic Fibrosis Foundation*, USA)

пациентов с т. н. кельтской мутацией III класса G551D. Он относится к категории потенциаторов, с его помощью активируется действие транспортно-го белка. По результатам клинических исследований, проведенных у пациентов с хотя бы одной мутацией G551D, продемонстрированы существенное клиническое улучшение, сопровождающееся увеличением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) на 10,6 %_{долж.}, снижение риска легочных обострений на 55 %, прибавка массы тела и улучшение качества жизни. С 2014 г. список пополнен мутациями G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P и G1349D.

Клиническое наблюдение

Пациентка Н. 1980 г. рождения; место жительства – Москва. С 2011 г. наблюдается в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» с диагнозом МВ, преимущественно легочная форма, множественные бронхоэктазы. Хроническое инфицирование дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cenocepacia* ST710. Хроническая панкреатическая недостаточность, МВ-зависимый сахарный диабет (СД).

Из анамнеза известно, что в возрасте 1 года имел место эпизод кишечной непроходимости, который был разрешен консервативно.

С 13 лет у больной отмечались проявления гнойного бронхита, а также ежегодно, начиная с этого возраста – пневмония. В возрасте 15 лет пациентка перенесла посттравматическую спленэктомия. В возрасте 25 лет после проведения компьютерной томографии органов грудной клетки установлен диагноз бронхоэктатическая болезнь. В 27 лет в связи с рецидивирующим хроническим гайморитом больной выполнена синусотомия гайморовых пазух.

Диагноз МВ установлен в апреле 2011 г. в возрасте 30 лет на основании положительного потового теста (хлориды пота – 86 ммоль / л) и генетического исследования, по результатам которого выявлены 2 мутации в гене МВТР – N1303K / G461E.

При постановке диагноза основными жалобами являлись кашель с трудноотделяемой гнойной мокротой (около 30 мл в сутки) и одышка при умеренной физической нагрузке.

При осмотре обращали на себя внимание низкие показатели массы тела (48 кг), роста (163 см) и индекса массы тела (18,1 кг / м²); при аускультации грудной клетки выявлены множественные разнотональные хрипы в легких; частота дыхательных движений – 18 в минуту, сатурация гемоглобина кислородом – 95 %, частота сердечных сокращений – 86 в минуту, артериальное давление – 115 / 75 мм рт. ст. Показатели спирометрии: нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному типу (ОФВ₁ – 2,33 л (75 %_{долж.}); форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 3,26 л (92 %); ОФВ₁ / ФЖЕЛ – 71 %).

При компьютерной томографии органов грудной клетки во всех отделах обоих легких определяется расширение бронхов III–IV порядков с формированием множественных цилиндрических и варикозных бронхоэктазов, многие из которых имеют содержимое и перифокальную инфильтрацию (рис. 2).

Выявлена внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы – уровень эндогенной эластазы в стуле снижен до 75 мкг / г (норма – > 200 мкг / г).

В анализе мокроты: *P. aeruginosa* / *B. cenocepacia* ST710, *Mycobacterium abscessus*.

Назначена комплексная терапия внутривенными и ингаляционными антибактериальными препаратами в соответствии с антибиотикограммой *P. aeruginosa* и *B. cenocepacia*, муколитическая, заместительная ферментная терапия, кинезитерапия.

Для лечения инфекции дыхательных путей *M. abscessus* установлен центральный венозный катетер, начата пролонгированная антибактериальная терапия.

С января 2012 по январь 2013 г.:

- азитромицин 250 мг в таблетках ежедневно;
- имипинем 1 г 3 раза в день (тиенам 2 флакона 3 раза в день) внутривенно;
- амикацин 700 мг 1 раз в день внутривенно в течение 21 дня каждые 3 мес.;
- ингаляции амикацином 500 мг 2 раза в день.

По результатам проведенной терапии в мокроте по-прежнему определяется *M. abscessus*. Терапия продолжена.

С февраля 2013 по июнь 2013 г.:

- имипинем 750 мг 3 раза в день (тиенам 1,5 флакона 3 раза в день) внутривенно;
- линезолид 600 мг 2 раза в день внутривенно в таблетках;
- азитромицин 250 мг 1 раз в день в таблетках.

По результатам проведенной терапии в мокроте по-прежнему определяется *M. abscessus*. Терапия продолжена.

С июля 2013 по июль 2014 г.:

- кларитромицин 500 мг в таблетках ежедневно;
- меропенем 2 г 3 раза в день внутривенно ежедневно;
- тобрамицин 300 мг 2 раза в день в ингаляциях ежедневно.

По результатам проведенной терапии с июня 2014 г. в мокроте *M. abscessus* не определялась. В августе 2014 г. внутривенная терапия завершена, катетер удален.

В результате длительной антибактериальной терапии удалось достичь эрадикации *B. cenocepacia* ST710. С мая 2014 г. этот возбудитель в мокроте не определялся.

Несмотря на очень интенсивную антибактериальную терапию и успех в эрадикации высокорезистентных патогенных возбудителей, отмечена стойкая деградация респираторной функции со снижением ОФВ₁ с 2,67 л (87 %) в декабре 2011 г. до 1,44 л (48 %) в июне 2016 г. (см. рис. 2).

В гено типе пациентки найдена редкая миссенс-мутация G461E (замена аминокислоты глицин на глутамин в положении 461), поэтому решено провести попытку патогенетического лечения препаратом-потенциатором МВТР – ивакафтором (Калидеко), который показан для пациентов с похожей по структуре миссенс-мутацией G551D (замена аминокислоты глицин на аспарагиновую кислоту в положении 551).

Перед началом лечения проведен потовый тест на аппарате *Nanoduct*TM (*Wescor Inc.*, США) (пограничные значения – 60–80 ммоль / л):

- 16.06.16 – показатель хлоридов пота составил 93 ммоль / л;
- 20.06.16 – начат прием ивакафтора (Калидеко) 150 мг 2 *per os* ежедневно.

Клинические проявления:

20–22.06.16 – жалобы на боли в суставах, головную боль, подъем температуры до 37,5 °С.

20–25.06.16 отмечено отхождение большого количества гнойной мокроты.

Все симптомы разрешились спонтанно: боли прекратились, температура тела нормализовалась, количество мокроты значительно снизилось, она стала прозрачной.

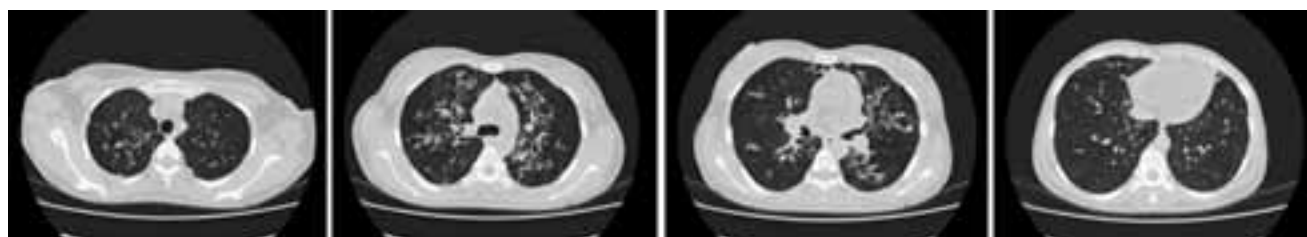


Рис. 2. Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки больной Н.
Figure 2. Chest computed tomography scans of the patient N.

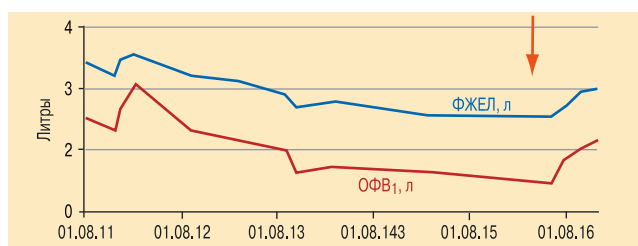


Рис. 3. Динамика показателей спирометрии больной Н. Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.
Figure 3. Change in spirometry parameters of the patient N.

Больная отмечает улучшение общего состояния, увеличение толерантности к физической нагрузке. В течение 6 мес. терапии ивакафтором антибактериальная терапия не проводилась, обострений хронического бронхита не отмечено.

Показатели респираторной функции (ОФВ₁) увеличились с 1,67 л (55,6 %_{долж.}) 14.06.16 до 2,01 л (68 %_{долж.}) 28.09.16 (рис. 3).

Через 3 мес. терапии (21.09.16) при помощи аппарата *Nanoduct*TM отмечена нормализация потового теста – 50 ммоль / л (пограничные значения – 60–80 ммоль / л).

Сохраняется умеренная степень экзокринной недостаточности поджелудочной железы – уровень панкреатической эластазы в стуле – 137 мкг / г.

Патогенетическое лечение больной МВ Н. продолжается.

Заключение

Таким образом, продемонстрирован первый положительный опыт патогенетического лечения МВ в России. На фоне терапии ивакафтором отмечено улучшение клинического состояния пациентки, снижение потребности в антибактериальной терапии, улучшение показателей респираторной функции и нормализация показателей потового теста. Успешный опыт воздействия на мутацию, не включенную в формальный список применения препарата ивакафтор, свидетельствует о необходимости рассмотрения возможности патогенетического лечения пациентов с другими похожими по структуре мутациями МВТР, распространенными в России.

Конфликт интересов

При написании данной статьи участие спонсоров не предполагалось, конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest and no sponsorship of this publication.

Литература

1. Ивашенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. СПб: Интермедика; 2002.
2. Tsui L.C., Buchwald M. Biochemical and molecular genetics of cystic fibrosis. *Adv. Hum. Genet.* 1991; 20: 153–266. DOI: 10.1007/978-1-4684-5958-6_4.
3. Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B.T. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* 1989; 245 (4922): 1066–1073. DOI: 10.1126/science.2475911.
4. Griesenbach U., Geddes D.M., Alton E.W. Gene therapy for cystic fibrosis: an example for lung gene therapy. *Gene Ther.* 2004; 11 (Suppl. 1): S43–50. DOI: 10.1038/sj.gt.3302368.
5. Bell S.C., De Boeck K., Amaral M.D. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: promises, progress, pitfalls. *Pharmacol. Ther.* 2015; 145: 19–34. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.06.005.
6. Solomon G.M., Marshall S.G., Ramsey B. W. et al. Breakthrough Therapies: Cystic. Fibrosis (CF) Potentiators and Correctors. *Pediatr. Pulmonol.* 2015; 50 (Suppl. 40): S3–S13. DOI: 10.1002/ppul.23240.

Поступила 06.02.17

References

1. Ivashchenko T.E., Baranov V.S. Biochemical and Molecular Pathogenesis of Cystic Fibrosis. Saint-Petersburg: Intermedika; 2002 (in Russian).
2. Tsui L.C., Buchwald M. Biochemical and molecular genetics of cystic fibrosis. *Adv. Hum. Genet.* 1991; 20: 153–266. DOI: 10.1007/978-1-4684-5958-6_4.
3. Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B.T. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* 1989; 245 (4922): 1066–1073. DOI: 10.1126/science.2475911.
4. Griesenbach U., Geddes D.M., Alton E.W. Gene therapy for cystic fibrosis: an example for lung gene therapy. *Gene Ther.* 2004; 11 (Suppl. 1): S43–50. DOI: 10.1038/sj.gt.3302368.
5. Bell S.C., De Boeck K., Amaral M.D. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: promises, progress, pitfalls. *Pharmacol. Ther.* 2015; 145: 19–34. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.06.005.
6. Solomon G.M., Marshall S.G., Ramsey B. W. et al. Breakthrough Therapies: Cystic. Fibrosis (CF) Potentiators and Correctors. *Pediatr. Pulmonol.* 2015; 50 (Suppl. 40): S3–S13. DOI: 10.1002/ppul.23240.

Received February 06, 2017