

УДК 616-057.6:575.244.22]-085(045)
EDN: LJDGQZ
<https://doi.org/10.15275/ssmj2104434>

Клинический случай

ЭФФЕКТИВНОСТЬ CFTR-МОДУЛЯТОРА ИВАКАФТОР/ТЕЗАКАФТОР/ЭЛЕКСАКАФТОР У БОЛЬНОГО МУКОВИСЦИДОЗОМ С МУТАЦИЕЙ F508DEL В ГЕТЕРОЗИГОТНОМ СОСТОЯНИИ ПОСЛЕ 12 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ю.М. Спиваковский, О.В. Сидорович, Е.И. Рудакова, К.В. Спирчихина, Д.В. Русских
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

EFFICACY OF THE CFTR MODULATOR IVACAFTOR/TEZACAFTOR/ELEXACAFTOR IN A CYSTIC FIBROSIS PATIENT WITH THE F508DEL MUTATION IN A HETEROZYGOUS STATE AFTER 12 MONTHS OF THERAPY: A CLINICAL OBSERVATION

Yu.M. Spivakovsky, O.V. Sidorovich, E.I. Rudakova, K.V. Spirchikhina, D.V. Russkich
V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Для цитирования: Спиваковский Ю.М., Сидорович О.В., Рудакова Е.И., Спирчихина К.В., Русских Д.В. Эффективность CFTR-модулятора ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор у больного муковисцидозом с мутацией F508del в гетерозиготном состоянии после 12 месяцев терапии: клиническое наблюдение. Саратовский научно-медицинский журнал. 2025; 21 (4): 434–442. EDN: LJDGQZ. <https://doi.org/10.15275/ssmj2104434>.

Аннотация. В статье рассматривается клинический случай пациента 11 лет с диагнозом муковисцидоза, который был установлен со значительной задержкой. С учетом генетического обследования пациенту с тяжелым течением заболевания назначена таргетная терапия препаратом CFTR-модулятором ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор. Авторами представлен анализ динамики состояния пациента и, в том числе по данным функциональных проб и лабораторных тестов, через год после начала данной терапии. Отмечены положительные изменения показателей физического развития, показателей функции внешнего дыхания, значимое снижение показателей хлоридов пота, улучшение рентгенологической картины в легких и со стороны придаточных пазух носа. Кроме того, частота вынужденных курсов системной антибактериальной терапии в год уменьшилась с 4–5 до 1. Значимых побочных и нежелательных явлений на фоне данной терапии не зафиксировано.

Ключевые слова: мутация F508del, CFTR-модуляторы, ивакафтор, элексакафтор, тезакафтор

For citation: Spivakovsky YuM, Sidorovich OV, Rudakova EI, Spirchikhina KV, Russian DV. Efficacy of the CFTR modulator ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor in a cystic fibrosis patient with the F508del mutation in a heterozygous state after 12 months of therapy: A clinical observation. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2025; 21 (4): 434–442. (In Russ.) EDN: LJDGQZ. <https://doi.org/10.15275/ssmj2104434>.

Abstract. The article examines the clinical case of an 11-year-old patient diagnosed with cystic fibrosis, which was established with a significant delay. Taking into account the genetic examination, a patient with a severe course of the disease was prescribed targeted therapy with the CFTR modulator drug ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. The authors present an analysis of the dynamics of the patient's condition, including according to functional tests and laboratory tests, one year after the start of this therapy. Positive changes in physical development indicators, respiratory function indicators, a significant decrease in sweat chloride indicators, and an improvement in the X-ray picture in the lungs and paranasal sinuses were noted. In addition, the frequency of forced courses of systemic antibacterial therapy per year decreased from 4–5 to 1. No significant side effects or adverse events were recorded against the background of this therapy.

Keywords: F508del mutation, CFTR modulators, ivacaftor, elexacaftor, thesacaftor

Введение. Муковисцидоз (МВ) – моногенное аутосомно-рецессивное заболевание с нарушением гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, CFTR), кодирующего одноименный белок, что приводит к его отсутствию или снижению работы анионного канала, расположенного на поверхности апикальной мембраны эпителиальных клеток [1]. Указанное повреждение приводит к повышению вязкости секрета, нарушению оттока, а при соединении инфекции – к хроническому воспалению в органах-мишенях. Особенно страдают дыхательная и пищеварительная системы организма. МВ одно из наиболее распространенных генетических заболеваний, в мире насчитывается более 92 тыс. больных [2, 3]. С 2011 г. в Российской Федерации ведется регистр больных МВ, который насчитывает более четырех тысяч пациентов, частота рождения детей с МВ в Российской Федерации составляет 1:9000 – 1:11 000 новорожденных [4]. Моделирование белка CFTR, расшифровка его функции как ионного канала и идентификация его молекулярной структуры расширили представления о патогенезе заболевания, заложили основу для возможной коррекции утраченной функции благодаря развитию современной молекулярной биологии, геномики и медицинской науки в целом [2, 5, 6].

Условно патогенные варианты гена *CFTR* подразделяют на 7 классов, среди которых наиболее распространенным и значимым вариантом является F508del [1, 5, 6]. Величайшим достижением современной фармакогенетики следует считать разработку и внедрение в практику регуляторов работы CFTR. В зависимости от типа патогенного варианта, гомо- или гетерозиготности может быть применен препарат – белковый модулятор, способный воздействовать напрямую на белок CFTR на мембране и усилить активность хлоридных каналов (потенциаторы, например ивакафтор) или улучшать внутриклеточный транспорт мутировавшего белка CFTR из эндоплазматического ретикулума на апикальную мембрану (корректоры, например лумакафтор, тезакафтор, элексакафтор) [6]. Первым модулятором, разрешенным для лечения гомозигот по F508del в гене *CFTR* и зарегистрированным в РФ, стал комбинированный препарат, включающий ивакафтор и лумакафтор [5]. Отсутствие универсального механизма действия таргетного лечения, обусловленного многообразием патогенных вариантов, определяет стратегию поиска новых точек воздействия на CFTR. Тройная комбинация модуляторов, объединяющая ивакафтор, тезакафтор, элексакафтор позволяет корректировать дефектную функцию белка CFTR у пациентов по крайней мере с одной мутацией F508del или мутацию в гене *CFTR*, которая поддается лечению на основании клинических и/или данных *in vitro* [7]. Благодаря синергетическому действию всех 3 компонентов и активности в отношении гетерозиготных F508del-форм препарат эффективен примерно для 90% больных [2]. Первые данные о применении ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор продемонстрировали быстрый и устойчивый клинический ответ: отмечалось значительное улучшение функции легких, выраженное в повышении показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду

(ОФВ1), снижение частоты обострений и улучшение общего самочувствия пациентов. Кроме того, была подтверждена безопасность терапии, что позволило пересмотреть традиционные подходы в лечении МВ [2, 8].

Стоит учитывать, что даже среди людей с одинаковыми мутациями гена *CFTR* можно наблюдать различную клиническую эффективность подобной терапии, так как на развитие заболевания могут влиять факторы окружающей среды (курение, социально-экономические факторы, соблюдение режима лечения и др.), а также экспрессия гена, комплексные аллели и т.д. [5, 9]. Этим определяется важность персонализированного подхода к терапии и последующий анализ каждого случая лечения МВ.

В Саратовской области, по данным регистра, на конец 2023 г. зарегистрированы 28 больных МВ, из них 13 – дети. Тройную таргетную терапию получают 10 пациентов.

Цель – описать клинический опыт назначения таргетного препарата ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор у пациента с тяжелым течением смешанной формы МВ.

От родителей пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения в медицинском журнале, включая его электронную версию в научных целях (дата подписания – 17.12.2024).

Описание клинического случая. Пациент – мальчик К., 2014 года рождения, проживает в Саратовской области в сельской местности. С 2016 г. наблюдается в педиатрическом отделении Университетской клинической больницы №1 им. С.П. Миротворцева СГМУ (Саратов) с основным диагнозом: «Муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение. Хроническая экскреторная панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Хронический обструктивный бронхит. Плевропневмофиброз S4, S5 справа. Единичные бронхоэктазы верхушечных сегментов легких. Хронический полипозный риносинусит. Хронический гастродуоденит». Микробиологический диагноз: «Хроническое инфицирование дыхательных путей *Staphylococcus aureus*. Хронический высев *Pseudomonas aeruginosa*».

Генетический диагноз: «Компаунд-гетерозигота по F508del/3821delT».

Сопутствующие заболевания: «Малая аномалия развития сердца: удлинение хорд митрального клапана (элонгация створок с небольшой до I степени митральной регургитацией. Аномалия желчного пузыря: неполная перетяжка у шейки».

Из анамнеза жизни, собранного со слов матери пациента, известно, что наследственность неотягощена, у мальчика есть старшая и младшая сестры – обе здоровы. Беременность протекала без особенностей. Неонатальный скрининг проведен в роддоме, уровень иммунореактивного трипсина был повышен, однако амбулаторно не учтен педиатром. Соответственно, повторное уточняющее исследование иммунореактивного трипсина и потовая проба на тот период не проведены.

Из анамнеза заболевания известно, что с рождения отмечался жидкий стул до 10 раз в сутки, периодически «замаскообразный» с жирным блеском, со слизью, с года – частые острые респираторные заболевания с длительно сохраняющимся кашлем и плохая прибавка веса. Проводимое симптоматическое лечение – без продолжительного эффекта. Состояние ухудшалось, и в 2 года 4 мес (июнь 2016 г.)

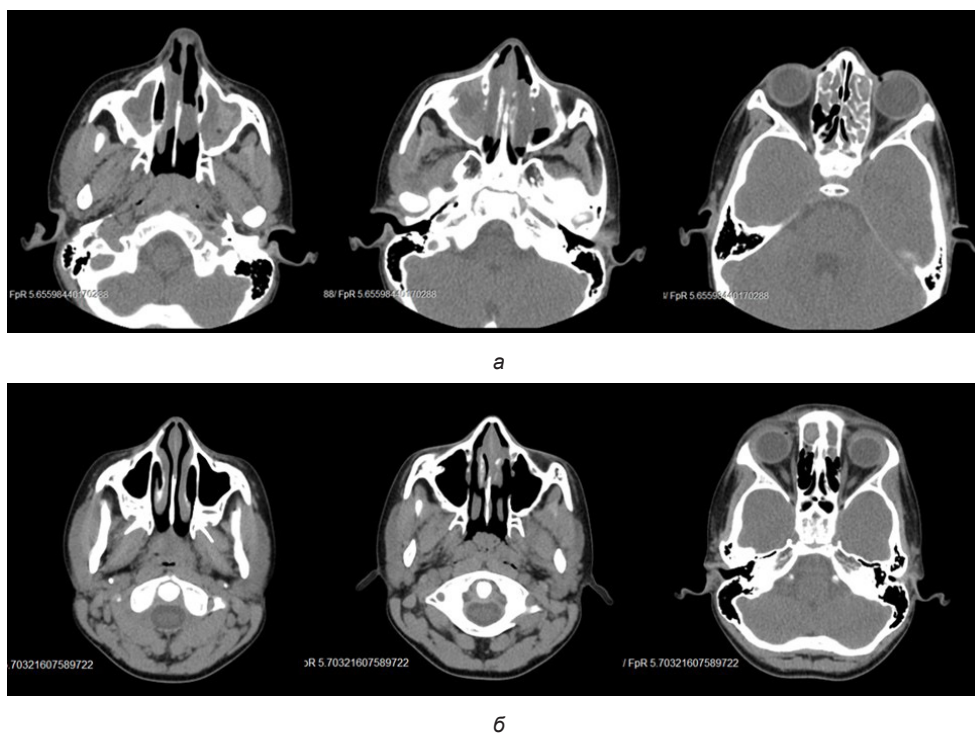


Рис. 1. Компьютерные томограммы придаточных пазух носа (аксиальная проекция) при таргетной терапии пациента К.: а – до начала; б – через 12 мес

пациент поступил в Университетскую клиническую больницу №1 им. С.П. Миротворцева СГМУ. По результатам обследования в копрограмме повторно определялись стеаторея, амилорея; хлориды пота на аппарате-анализаторе Nanoduct (Wescor Inc., США) – 129 ммоль/л (норма: не более 60 ммоль/л). Рентгенограмма органов грудной клетки (ОГК): усиление легочного рисунка в прикорневых и заднебазальных отделах. В посевах мазка из зева обнаружены микроорганизмы *Staphylococcus viridans* и *S. aureus* в диагностических титрах. Выставлен диагноз: «Муковисцидоз, смешанная форма, среднетяжелое течение». В последующем при генетическом обследовании диагноз подтвержден. Выявлены 2 «тяжелые» мутации гена *CFTR*: F508del и 3821 delT – II и I класса соответственно.

После установления диагноза ребенку в соответствии с клиническими рекомендациями назначена комплексная терапия, однако в дальнейшем отмечалась медленная отрицательная динамика. Частые обострения хронического синусита, бронхита, тяжелые внебольничные пневмонии требовали применения парентеральной антибактериальной терапии препаратами резерва в среднем не менее 4–5 раз в год продолжительностью 14 дней и более. В марте 2020 г. в бактериологическом высеве из мокроты верифицирована бактерия *Pseudomonas aeruginosa*.

При компьютерной томографии (КТ) ОГК с 4 лет верифицированы единичные бронхоэктазы верхушечных сегментов обеих легких, с 7 лет описана картина двусторонней апикальной дольковой эмфиземы, в 9 лет – единичные участки плевропневмофиброза справа. По результатам КТ ОГК от марта 2024 г. (10 лет) описана пневматизация легочной паренхимы с обеих сторон, она была неоднородна за счет определяющихся полиморфных неоднородных очагов и фокусов перибронхиальной инфильтрации. Отдельные из описанных фокусов – с участками

перифокального «матового стекла». Имелись единичные тонкие плевродиафрагмальные спайки с обеих сторон и единичный участок плевропневмофиброза S5 справа (поствоспалительного характера). Описаны КТ-признаки умеренной двусторонней бронхоэктазии. Тогда же по КТ околоносовых пазух описаны признаки полипозного риносинусита с обтурацией верхнечелюстных пазух (рис. 1, а).

После появления в Российской Федерации юридической возможности назначения таргетной терапии МВ летом 2023 г. подобная рекомендация о терапии препаратами ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор и ивакафтор пациенту К. сформулирована в рамках федерального консилиума. В конце мая 2024 г. ребенок начал получать препарат при содействии Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра».

Инициация таргетной терапии в полном соответствии с имеющимися рекомендациями проведена в рамках стационарного курса лечения. На момент поступления в стационар физическое развитие при оценке по центильным таблицам и с помощью программы Всемирной организации здравоохранения AnthroPlus для детей 5–19 лет расценено как «ниже среднего, гармоничное». Клинически сохранялась выраженная респираторная симптоматика: продолжительный влажный малопродуктивный кашель, периодически одышка смешанного характера, аускультативно в легких дыхание жесткое, единичные крепящие хрипы в базальных отделах и аксиллярной области с обеих сторон, выраженное нарушение носового дыхания (табл. 1). В инициальный период госпитализации пациенту проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование (табл. 2). В рамках анализа показателей, входящих в сводку патологических данных, стоит выделить значимое ускорение скорости оседания

Таблица 1

Объективные данные при поступлении (июнь 2024 г.) и после 3, 6 и 12 мес лечения таргетным препаратом

Показатель	Июнь 2024 г.	Сентябрь 2024 г.	Декабрь 2024 г.	Июнь 2025 г.
Общее состояние	Средней степени тяжести за счет респираторного и диспептического синдромов			Относительно удовлетворительное
Физическое развитие	Ниже среднего, гармоничное: рост – 132 см, SDS роста – 1,18. Вес – 27 кг, ИМТ – 15,5 кг/м ² , SDS ИМТ – 0,83	Ниже среднего, гармоничное: рост – 133 см, SDS роста – 1,41. Вес – 32 кг, ИМТ – 18,1 кг/м ² , SDS ИМТ +0,49	Ниже среднего, гармоничное: рост – 136 см, SDS роста – 1,20. Вес – 32 кг, ИМТ 17,3 кг/м ² , SDS ИМТ +0,08	Ниже среднего, гармоничное: рост – 138 см, SDS роста – 1,05. Вес – 34,6 кг, ИМТ – 18,2 кг/м ² , SDS ИМТ +0,49
Носовое дыхание	Затруднено, отделяемое слизисто-гноное	Умеренно затруднено, отделяемого нет		Дыхание не затруднено, отделяемого нет
Дыхательная система	Перкуторно: коробочный оттенок звука. Аускультативно: дыхание жесткое, влажные мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы в базальных отделах, аксиллярной области с обеих сторон. ЧДД – 22 в минуту. SpO ₂ – 97%	Перкуторно: коробочный оттенок перкуторного звука. Аускультативно: дыхание жесткое, равномерно проводится по всем полям, хрипы не выслушиваются. ЧДД – 20 в минуту. SpO ₂ – 99–100%		Перкуторно: ясный легочный звук. Аускультативно: дыхание жесткое, равномерно проводится по всем полям, хрипы не выслушиваются. ЧДД – 20 в минуту SpO ₂ – 99–100%
Пищеварительная система	Живот: обычной формы, поддут. Стул: 2–3 раза в сутки, полуоформленный в чередовании с запорами до 2 дней, периодически с жирным блеском	Живот: обычной формы, не вздут. Стул: 1–3 раза в сутки, чаще оформленный, периодически с жирным блеском и непереваренной пищей		Живот: обычной формы, не вздут. Стул: 1–2 раза в сутки, оформленный, без патологических примесей

Примечание. SDS – standard deviation score (коэффициент стандартного отклонения); ИМТ – индекс массы тела; ЧДД – частота дыхательных движений; SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом.

Таблица 2

Лабораторные данные при поступлении (июнь 2024 г.) и после 3, 6 и 12 мес лечения таргетным препаратом

Показатель	Терапия			
	Июнь 2024 г. (старт)	Сентябрь 2024 г. (3 мес)	Декабрь 2024 г. (6 мес)	Июнь 2025 г. (1 год)
Кислотно-щелочное состояние (венозная кровь): рО ₂ : 75–100 мм рт. ст., рСО ₂ : 32–45 мм рт. ст.	pH – 7,327, рО ₂ – 35,2 мм рт. ст., рСО ₂ – 52,7 мм рт. ст., BE – 1,0 ммоль/л	pH – 7,274, рО ₂ – 13,5 мм рт. ст., рСО ₂ – 64,0 мм рт. ст., BE (B) – 0,4 ммоль/л	pH – 7,287, рО ₂ – 34,4 мм рт. ст., рСО ₂ – 51,5 мм рт. ст., BE (B) – 3,2 ммоль/л	pH – 7,216, рО ₂ – 21,8 мм рт. ст., рСО ₂ – 65,9 мм рт. ст., BE (B) – 4,7 ммоль/л
Глюкоза натощак (норма: 3,5–5,9), ммоль/л	4,99	4,58	3,86	4,74
Копрограмма (нейтральный жир)	30.05.2024: в большом количестве; 17.06.2024: в значительном количестве	29.08.2024: единичный в поле зрения; 29.08.2024: в небольшом количестве; 03.09.2024: нет	12.12.2024: единичный в поле зрения; 13.12.2024: в умеренном количестве	20.06.2025: единичный в поле зрения; 23.06.2025: в малом количестве
Панкреатическая эластаза 1 в кале (норма: >200), мкг/г кала	15	–	46	81
Потовая проба на аппарате Nanodukt (норма: до 60), ммоль/л	139	90	75	Исследование не проведено по техническим причинам
Мазки из зева и носа, КОЕ/мл	Зев: <i>S. pneumoniae</i> – 10 ⁴ , нос: <i>S. aureus</i> – 10 ³	Зев: <i>S. viridans</i> – 10 ³ , нос: <i>S. epidermidis</i> – 10 ⁴	Зев: <i>S. viridans</i> – 10 ⁴ , нос: <i>S. epidermidis</i> – 10 ²	Зев: <i>S. viridans</i> – 10 ⁴ , нос: <i>S. epidermidis</i> – 10 ²
Посев мокроты и определение чувствительности к антибиотикам, КОЕ/мл	03.06.2024: <i>S. aureus</i> – 2,0×10 ⁷ , дрожжеподобная группа <i>C. albicans</i> 5,0×10 ⁵ ; 07.06.2024: <i>S. pneumoniae</i> – 8,0×10 ⁶	В связи с малопродуктивным характером кашля исследование мокроты на флору и микроскопию не проведено		

Примечание. pH – показатель кислотности; рО₂ – парциальное давление кислорода в крови; рСО₂ – парциальное давление углекислого газа в крови; BE – избыток оснований.

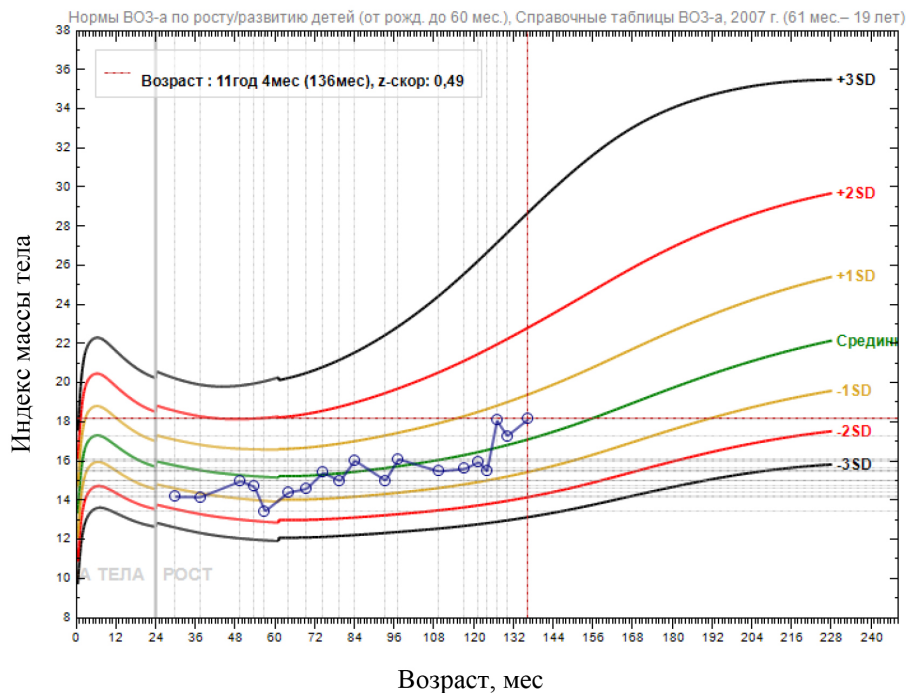


Рис. 2. Данные индекса массы тела пациента К. с момента установления диагноза до июня 2025 г.

эритроцитов (до 28 мм/ч), выраженные изменения, характеризующие внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы: панкреатическая эластаза 1 в кале – 15 мкг/г (норма: >200 мкг/г). На фоне заместительной терапии ферментами поджелудочной железы в дозе 80 000 Ед по липазе в сутки (~3000 Ед/кг/сут) в копрограмме непостоянно выявлялась стеаторея 1-го типа. По результатам бактериологического исследования микрофлоры дыхательных путей выделены микроорганизмы *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, а также *Candida albicans* в диагностических титрах. Показатель хлоридов пота составил 139 ммоль/л.

По результатам спирометрии описаны следующие результаты: косвенные признаки легкой степени бронхообструкции на уровне мелких бронхов. ОФВ1 – 1,72 л (93,1% от нормы), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 1,98 л (96,5%), ОФВ1/ФЖЕЛ – 87,19%, пиковая объемная скорость выдоха – 2,69 л/с (65,3%).

В соответствии с имеющимися показаниями инициирована таргетная терапия в следующей дозировке: ивакафтор – 37,5 мг, тезакафтор – 25 мг, элексакафтор – 50 мг по 2 таблетки утром и ивакафтор – 75 мг по 1 таблетке вечером с жиросодержащей пищей с июня 2024 г. Следует отметить, что весь комплекс ранее назначенной и получаемой терапии был сохранен в полном объеме и включал в себя:

- дополнительное энтеральное питание;
- ферментозаместительную терапию микросферическими панкреатическими ферментами (80 000 Ед липазы в сутки);
- муколитическую терапию (дорназой-α, ацетилцистеином);
- гепатопротективную терапию (урсодезоксихолиевой кислотой);
- кислотоблокирующую терапию (омепразолом);
- интраназально ингаляционный глюкокортикостероид (мометазона фураат);
- витамиотерапию (холекальциферолом);

курс антибактериальной терапии (цефоперазон + сульбактам);

комплексную кинезиотерапию.

Эффективность и безопасность лечения оценивали в соответствии с клиническими рекомендациями по таргетной терапии МВ. Среди приоритетных показателей, используемых для динамической оценки, следует выделить показатели нутритивного статуса, биохимические параметры крови, показатели экскреторной панкреатической недостаточности через 14 дней после начала лечения, а также динамику изменения потовой пробы, оценку функции внешнего дыхания, возможные изменения хрусталика, а также количество обострений и потребность в системных антибиотиках через 3, 6 и 12 мес.

За время пребывания в стационаре в период инициализации терапии сохранялись периодический кашель, умеренное затруднение носового дыхания; аускультативно регистрировалось жесткое дыхание, хрипы не выслушивались; стул регулярный, чаще оформленный, живот не вздут, безболезненный при пальпации; увеличилась масса тела (+2,5 кг, вес при выписке – 29,5 кг; рис. 2).

Амбулаторно комплексная терапия была продолжена. При этом потребность в антибактериальной терапии в межгоспитальный период не возникала, кашель и заложенность носа беспокоили реже. Мама ребенка отметила улучшение общего состояния, увеличение толерантности к физической нагрузке.

Последующие госпитализации в декретированные сроки проведены через 3 и 6 мес. За этот период отмечена прибавка в весе, на фоне нормализовавшегося цвета кожных покровов значительно уменьшилась визуализация сосудистой сети, ранее крайне выраженной в области груди и спины. Кроме того, зарегистрировано улучшение носового дыхания, кашель практически полностью купирован, при аускультации хрипы не выслушивались. Сатурация стабильно на высоких значениях, соответствующих норме. Стул также с

Таблица 3

Критерии мониторинга безопасности и эффективности таргетной терапии

Показатель	Терапия				Пороговое значение
	Июнь 2024 г. (старт)	Сентябрь 2024 г. (3 мес)	Декабрь 2024 г. (6 мес)	Июнь 2025 г. (1 год)	
АЛТ, Ед/л	21,1	22,9	13,4	14	≤5 ВГН или ≤3 ВГН при одновременном повышении билирубина ≤2 ВГН
АСТ, Ед/л	33,6	32,6	22,9	25,9	
Билирубин (общий), мкмоль/л	5,4	18,0	8,2	19,3	
Наличие катаракты (осмотр офтальмолога)	Нет				
Серьезные нежелательные реакции	–	Нет			
Изменения потребности в антибактериальной внутривенной терапии за год (по сравнению с годом до начала лечения)*	–		С 4–5 курсов/год по 14 дней и более до 1 курса/год в течение 10 дней		Снижение количества дней
Снижение потового теста (по сравнению с исходным уровнем), ммоль/л	139	90	75	–	Должен снижаться на ≥20
Изменение ОФВ1 (по сравнению с исходным уровнем), %	93,1	110,3	92,2	115	≥10
Изменение ИМТ (по сравнению с исходным уровнем), кг/м ²	15,5	16,4	17,3	18,2	≥0

Примечание. *оценивается через 12 мес после старта терапии. Рекомендованный осмотр психолога/психиатра – до начала лечения и после такового применяется к детям старше 12 лет. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ВГН – верхняя граница нормы.

положительной динамикой: стал регулярным и оформленным (см. табл. 2).

Спустя 12 мес терапии сохранились все достигнутые терапевтические успехи. Суммарно за год рост увеличился на 6 см, масса тела – прибавка более 7 кг. Частота вынужденных курсов системной антибактериальной терапии с 4–5 снизилась до 1 за год (эпизод пансинусита). По результатам лабораторного контроля в копрограмме периодически отмечалась умеренная стеаторея. Исследование мокроты не проводилось в связи с отсутствием продуктивного кашля и невозможностью ее получения. Положительная динамика потовой пробы: через 3 мес терапии показатели снизились почти на 50 ммоль/л, через 6 мес – на 65 ммоль/л.

При анализе показателей функции внешнего дыхания в динамике отмечено, что спустя 3 мес терапии препаратом ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор и ивакафтор, показатели бронхопроводимости находились в пределах возрастной нормы, а через год ОФВ1 составил 2,41 л (115%) – прирост на 23% от исходного, ФЖЕЛ – 2,54 л (109,4%) – увеличение на 13% от исходного, ОФВ1/ФЖЕЛ – 94,96 %, пиковая объемная скорость выдоха – 4,23 л/с (91,7%).

При анализе динамических изменений, выявленных при КТ ОГК через 3 мес терапии, отмечалась убедительная положительная динамика: на момент исследования достоверные КТ-данные, свидетельствующие о патологии ОГК, не получены, описана легочная паренхима на всем протяжении без очаговых и инфильтративных изменений, равномерно пневматизирована; ранее определявшиеся участки инфильтрации и бронхолита на момент контрольного исследования не определялись, достоверные данные

о наличии бронхоэктазов отсутствовали. Через год получено аналогичное заключение КТ.

Хронический полипозный риносинусит у пациентов с МВ принято рассматривать в качестве негативного предиктора течения заболевания. В связи с этим достаточно интересным и информативным, на наш взгляд, является анализ динамики изменений результатов исследований, позволяющих наиболее подробно охарактеризовать состояние придаточных пазух носа. Так, если к моменту инициации терапии в гайморовых, фронтальной пазухах и в проекции воздухоносных ячеек решетчатой кости описывалось тотальное снижение пневматизации, а также ее понижение за счет наличия мягкотканых масс, то в динамике выявлялась совершенно иная картина. В проекции гайморовых пазух – пневматизация сохранена, но с сохранением мягкотканного полипозного компонента апикальных отделов справа, пневматизация основной пазухи сохранена в полном объеме, в проекции решетчатой кости – умеренно снижена с обеих сторон за счет изоплотного утолщения слизистой передних отделов. Таким образом по данным КТ придаточных пазух носа за 6 мес терапии были достигнуты значимые положительные изменения. В последующем, через 12 мес непрерывной таргетной терапии, по результатам КТ придаточных пазух носа полипозный компонент вообще не описан, поскольку он отсутствовал и пазухи были рентгенологически прозрачны (см. рис. 1, а, б).

При оценке соответствия критериям безопасности таргетная терапия на данном этапе расценена как безопасная для пациента, что в сочетании с описанным достигнутым клиническим эффектом позволяет рекомендовать ее продолжение (табл. 3).



Рис. 3. Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз

Обсуждение. Клиническая вариабельность проявлений МВ зачастую затрудняет своевременное установление диагноза. Ранняя диагностика заболевания и динамическое наблюдение с рождения позволяют достичь в более старшем возрасте значимо лучших показателей физического развития и состояния пищеварительной и бронхолегочной систем, поскольку определяют возможность максимально раннего применения превентивных мер по сохранению качества жизни пациента [5, 8]. Несмотря на эффективность неонатального скрининга, которая в 2023 г. достигла 84,2%, средний возраст постановки диагноза в РФ остается достаточно высоким – $3,0 \pm 6,2$ года ($M \pm SD$), при этом медиана возраста установления диагноза – 0,4 (0,1–2,5) года (Me [25-й и 75-й процентиля]) [4]. Вероятно, частично это может быть обусловлено установлением диагноза пациентам, которые родились до внедрения неонатального скрининга. Вместе с тем, представляемый нами клинический случай демонстрирует иную тенденцию и влияние «человеческого фактора», когда результаты неонатального скрининга не были своевременно учтены врачом (рис. 3).

Потовый тест является методом подтверждения диагноза после положительного неонатального скрининга, в клинических исследованиях – еще и первичной конечной точкой для определения эффективности терапии. Однако исследования показывают, что традиционные диагностические подходы, такие как измерение уровня иммунореактивного трипсина и потовая проба, могут давать неоднозначные результаты, усложняя постановку диагноза [10]. У нашего пациента положительная динамика потовой пробы через 3 и 6 мес таргетной терапии согласуется с данными литературы, являясь хорошим прогностическим признаком [11]. Стоит отметить, что никакая иная терапия не способна снизить концентрацию хлоридов в потовой жидкости, что еще раз доказывает эффективность направленного действия таргетного препарата.

Генетическое обследование играет ключевую роль в диагностике сложных клинических случаев МВ, особенно в случаях атипичных или редких мутаций. Мутация F508del по-прежнему остается

наиболее распространенной причиной развития МВ среди европеоидного населения Российской Федерации (51,4%), и чаще возникает в одной аллели (46,8%), как у нашего пациента [4]. Вместе с тем на современном этапе развития медицины не только сам факт генетического обследования, но и варианты выявленных мутаций становятся определяющими в возможности назначения таргетной терапии.

Микробиологический профиль респираторного тракта представляемого пациента, данные нутритивного статуса, респираторной функции до начала терапии сопоставимы с аналогичными средними значениями, представленными в национальном регистре по МВ. У детей показатели ОФВ1 и ФЖЕЛ, как и в нашем клиническом примере, часто остаются в пределах высоких значений ($82,9 \pm 28,1$ и $89,7 \pm 22,8\%$). Это ожидаемо, так как показатели начинают снижаться в более старшем возрасте, и до 18 лет у более 85% показатели ОФВ1 составляют более 70% от должного значения [4].

Комбинированное применение модулирующих препаратов – ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор и ивакафтор – приводит к достоверному увеличению ОФВ1, снижению частоты легочных обострений и концентрации хлоридов пота, а также улучшению качества жизни [2, 8]. Представленные в клиническом наблюдении данные о практически полном купировании изменений со стороны околоносовых пазух позволяют понимать и обсуждать глубину лекарственного воздействия и вклад этиопатогенетической фармакотерапии в долгосрочный прогноз заболевания [12]. В российском исследовании эффективности и безопасности тройной таргетной терапии, в основном у гетерозигот по F508del, получавших ее в течение 12 мес, нормализация потового теста наблюдалась в 28,5% случаев (хлориды пота <50 ммоль/л), прирост ОФВ1 – в среднем на 17,7%, ФЖЕЛ – на 13,8% [13]. В представленном клиническом случае динамика изменения оцениваемых показателей носила аналогичный характер. При этом самочувствие ребенка оставалось удовлетворительным, потребность в антибактериальных, муколитических, бронходилатирующих препаратах и ингаляционных глюкокортикоидах сократилась.

Полиорганность поражения при МВ диктует необходимость пристального контроля за внелегочными эффектами модуляторов. Хроническая экзокринная недостаточность поджелудочной железы, ранее считавшаяся необратимой, в настоящий момент оценивается с более оптимистических позиций, особенно при раннем начале лечения [14]. У представляемого пациента хроническая панкреатическая недостаточность сохраняется, однако положительная динамика ключевых показателей, определяющих эту функцию, все же прослеживается. Вместе с тем следует отметить, что показатели нутритивного статуса пациента значительно улучшились на фоне применения таргетного препарата и достигли целевого значения (ИМТ увеличился на 2,7 кг/м²; см. рис. 2).

Побочные эффекты таргетных препаратов, согласно данным литературы, достаточно распространены, однако ввиду сходных клинических проявлений (кашля, заложенности носа, головной боли, одышки, диареи, тошноты и т.д.) их сложно вычленивать на фоне симптомов самого МВ и его осложнений [2, 7, 8]. По результатам проведенного динамического наблюдения считаем, что у нашего пациента нежелательные реакции на фоне проведения таргетной терапии отсутствовали.

Безусловно, полагаем крайне важным необходимость строгого соблюдения всех рекомендаций по использованию таргетной терапии (время, кратность, дозировка), важность чего подчеркивается в целом ряде работ. Указывается, что это особенно актуально у пациентов с генетически обусловленными особенностями метаболизма, что чаще всего проявляется в рисках развития гепатологических нарушений [15]. В представляемом случае регулярный динамический контроль позволил говорить об отсутствии подобных осложнений.

Таким образом, современная таргетная терапия открывает новые перспективы для оптимизации лечения МВ, позволяя не только значительно улучшить клинические показатели пациента, но и кардинально повысить качество его жизни. Быстрый, выраженный и долговременный положительный клинический эффект терапии тройным комбинированным препаратом ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор и ивакафтор в представленном клиническом наблюдении полностью согласуется с появляющимися в специальной литературе исследованиями авторов из различных стран [2, 8, 12, 13, 14].

Заключение. Таким образом, современная фармакотерапия МВ открыла перед врачом и пациентом совершенно уникальные возможности, которые знаменуют эпоху прецизионной медицины. Целью лекарственного воздействия становится генетическая поломка, в данном случае мутации гена *CFTR*. Такое воздействие полностью меняет течение заболевания, стабилизирует нарушенные витальные функции, что создает предпосылки к обратному развитию патологических изменений пораженных локусов организма. Хорошая переносимость препарата и отсутствие нежелательных реакций при его применении позволяет положительно расценивать перспективы дальнейшего лечения с использованием таргетных препаратов.

Вклад авторов. Все авторы принимали участие в работе над материалом и статьей: Ю.М. Спиваковский – концептуализация, управление проектом, написание – рецензирование и редактирование; О.В. Сидорович – методология, курация данных, написание – первоначальный вариант; Е.И. Рудакова –

исследование, курация данных, формальный анализ, написание – первоначальный вариант; К.В. Спирчихина – формальный анализ, написание – первоначальный вариант; Д.В. Русских – формальный анализ, программное обеспечение.

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

References (Список источников)

1. Clinical guidelines in the Russian Federation: Cystic fibrosis 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/372_2 (12 Jun 2025). (In Russ.) Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации в РФ: от 2021 года (КР372). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/372_2 (дата обращения: 12.06.2025).
2. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med.* 2019;381(19):1809-19. DOI:10.1056/NEJMoa1908639
3. Vertex Pharmaceuticals Incorporated: official website. Boston, 2025. URL: <https://vrtx.gcs-web.com/press-releases> (14 Jun 2025).
4. Amelina EL, Kashirskaya NY, Kondratieva EI, et al. (eds). The register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2023. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2025; 70 p. (In Russ.) Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2023 год. Под ред/ Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой и др. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2025; 70 с. DOI:10.61726/1981.2025.26.16.001
5. Trouvé P, Saint Pierre A, Férec C. Cystic fibrosis: A journey through time and hope. *Int J Mol Sci.* 2024;25(17):9599. DOI:10.3390/ijms25179599
6. Targeted Therapy for Cystic Fibrosis (Mucoviscidosis). Guidelines. 2023. URL: <https://lly.su/6GrQ> (17 Jun 2025) (In Russ.) Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза). Методические рекомендации. 2023. URL: <https://lly.su/6GrQ> (дата обращения: 17.06.2025).
7. TRIKAFTA: official website. Boston, 2025. URL: <https://www.trikafta.com/who-trikafta-is-for> (17 Jun 2025).
8. Mall MA, Brugha R, Gartner S, et al. Efficacy and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis heterozygous for f508del and a minimal function mutation: A phase 3b, randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(11):1361-9. DOI:10.1164/rccm.202202-0392OC
9. Efremova A, Melyanovskaya Y, Krasnova M, et al. Estimation of chloride channel residual function and assessment of targeted drugs efficiency in the presence of a complex allele [L467F;F508del] in the *CFTR* gene. *Int J Mol Sci.* 2024;25:10424. DOI:10.3390/ijms251910424
10. Sontag MK, Miller JI, McKasson S, et al. Newborn screening for cystic fibrosis: A qualitative study of successes and challenges from universal screening in the United States. *Int J Neonatal Screen.* 2022;8(3):38. DOI:10.3390/ijns8003038
11. Kondratyeva EI, Avdeev SN, Kutsev SI. New possibilities for targeted therapy of cystic fibrosis. *Pulmonologiya.* 2025;35(2):167-76. (In Russ.) Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Куцев С.И. Новые возможности таргетной терапии муковисцидоза. *Пульмонология.* 2025;35(2):167-76. DOI:10.18093/0869-0189-2025-35-2-167-176
12. Polyakov DP, Pogodina AA, Kondrat'eva EI, et al. Effect of targeted therapy for cystic fibrosis on course of pediatric chronic rhinosinusitis: first Russian experience. *Russian Otorhinolaryngology.* 2023;22(3):86-92. (In Russ.) Поляков Д.П., Погодина А.А., Кондратьева Е.И. и др. Влияние таргетной терапии муковисцидоза на течение хронического риносинусита у ребенка: первый российский опыт. *Российская оториноларингология.* 2023;22(3):86-92. DOI:10.18692/1810-4800-2023-3-86-92
13. Kondratyeva EI, Odinaeva ND, Pasnova EV, et al. Efficacy and safety of triple therapy (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) in children with cystic fibrosis: 12-month follow-up. *Pulmonologiya.* 2024;34(2):218-24. (In Russ.) Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Паснова Е.В. и др. Эффективность и безопасность тройной терапии (элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор) у детей с муковисцидозом: 12-месячное наблюдение. *Пульмонология.* 2024;34(2):218-24. DOI:10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224

14. Ilyenkova NA, Chikunov VV, Shive SA. Using elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor in preschool children with cystic fibrosis. *Pulmonologiya*. 2025;35(2):213-20. (In Russ.) Ильенкова Н.А., Чикунов В.В., Шиве С.А. Опыт применения препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор у детей с муковисцидозом дошкольного возраста. *Пульмонология*. 2025;35(2):213-20. DOI:10.18093/0869-0189-2025-35-2-213-220

15. Fatkhullina IR, Kondratyeva EI. The development of toxic drug-induced hepatitis in a slow metabolizer with cystic fibrosis. *Pulmonologiya*. 2025;35(2):262-8. (In Russ.) Фатхуллина И.Р., Кондратьева Е.И. Развитие токсического лекарственного гепатита у пациента с муковисцидозом – медленного метаболизатора лекарственных препаратов. *Пульмонология*. 2025;35(2):262-8. DOI:10.18093/0869-0189-2025-35-2-262-268

Статья поступила в редакцию 08.09.2025; одобрена после рецензирования 10.10.2025; принята к публикации 20.11.2025.
The article was submitted 08.09.2025; approved after reviewing 10.10.2025; accepted for publication 20.11.2025.

Информация об авторах:

Юрий Маркович Спиваковский – заведующий кафедрой факультетской педиатрии, доцент, кандидат медицинских наук; директор клиники факультетской педиатрии Университетской клинической больницы №1 имени С.Р. Миротворцева СГМУ, spivakovski65@mail.ru, ORCID 0000-0002-3077-570X; **Оксана Витальевна Сидорович** – доцент кафедры факультетской педиатрии, кандидат медицинских наук; oksana-sidorovich@yandex.ru, ORCID 0000-0001-6259-1131; **Екатерина Ивановна Рудакова** – ординатор кафедры факультетской педиатрии, katherine.rudakova@gmail.com, ORCID 0000-0003-1972-0596; **Ксения Валерьевна Спирчихина** – студентка V курса, spirchikhinak@gmail.com, ORCID 0009-0003-9872-5287; **Даниил Владимирович Русских** – студент VI курса, daniil57809@gmail.com.

Information about the authors:

Yuri M. Spivakovsky – Head of the Department of Faculty Pediatrics, Associate Professor, PhD; Director of the Faculty Pediatrics Clinic at University Clinical Hospital No. 1 n. a. S.R. Mirovtortsev of the V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, spivakovski65@mail.ru, ORCID 0000-0002-3077-570X; **Oksana V. Sidorovich** – Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, PhD, oksana-sidorovich@yandex.ru, ORCID 0000-0001-6259-1131; **Ekaterina I. Rudakova** – Resident of the Department of Faculty Pediatric, katherine.rudakova@gmail.com, ORCID 0000-0003-1972-0596; **Ksenia V. Spirchikhina** – Student, spirchikhinak@gmail.com, ORCID 0009-0003-9872-5287; **Daniil V. Russkich** – Student, daniil57809@gmail.com

УДК 616-0.53,1+616.98

EDN: PXJBJU

<https://doi.org/10.15275/ssmj2104442>

Клинический случай

ВРОЖДЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ: НЕОНАТАЛЬНЫЙ ЛИСТЕРИОЗ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Ю.В. Черненко¹, Л.Г. Бочкова¹, Ю.В. Симцова²

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

²Перинатальный центр ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница №8», Саратов, Россия

CONGENITAL INFECTIONS: NEONATAL LISTERIOSIS (CLINICAL CASE)

Yu.V. Chernenkov¹, L.G. Bochkova¹, Yu.V. Simtsova²

¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

²Perinatal Center of the Saratov City Clinical Hospital No.8, Saratov, Russia

Для цитирования: Черненко Ю.В., Бочкова Л.Г., Симцова Ю.В. Врожденные инфекции: неонатальный листериоз (клинический случай). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2025; 21 (4): 442–445. EDN: PXJBJU. <https://doi.org/10.15275/ssmj2104442>.

Аннотация. Представленный клинический случай неонатального листериоза демонстрирует результаты запоздалой диагностики этого заболевания при отсутствии настороженности в отношении врожденной инфекции во время наблюдения за беременной. Обращено внимание на трудности постановки диагноза врожденного листериоза при недостаточной мотивации акушеров во время оказания помощи беременной, невзирая на наличие факторов риска антропоозноза. В результате диагноз был поставлен только после идентификации возбудителя с помощью бактериологического исследования. Отсроченная диагностика явилась причиной генерализации инфекции у новорожденного, что потребовало интенсивной терапии. Выбранные лечебный и диагностический подходы способствовали благоприятному результату, несмотря на угрозу для жизни ребенка.

Ключевые слова: новорожденный ребенок, внутриутробная инфекция, неонатальный листериоз, *Listeria monocytogenes*

For citation: **Chernenkov YuV, Bochkova LG, Simtsova YuV. Congenital infections: Neonatal listeriosis (clinical case).** *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2025; 21 (4): 442–445. (In Russ.) EDN: PXJBJU. <https://doi.org/10.15275/ssmj2104442>.

Abstract. The presented clinical case of neonatal listeriosis demonstrates the consequences of delayed diagnosis in the absence of concern regarding congenital infection during monitoring of a pregnant woman. Attention is drawn