



Чиркун Е.Е.¹✉, Бобровничий В.И.²

¹ 3-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Таргетная терапия муковисцидоза: первый опыт в педиатрической практике Республики Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Подана: 06.10.2025

Принята: 17.11.2025

Контакты: katsiara@mail.ru, vbobrovnichi@mail.ru

Резюме

Цель. Проанализировать клиническую эффективность патогенетической таргетной терапии муковисцидоза комбинацией элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор в течение 2,5 года у двоих детей, проживающих в Республике Беларусь. Задачи исследования включали оценку динамики показателей функции внешнего дыхания (ФВД), антропометрических данных, микробиологического статуса дыхательных путей, частоты госпитализаций и объемов антибактериальной терапии, а также влияние лечения на качество жизни.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ случая двух монозиготных близнецов 2012 года рождения с диагнозом «муковисцидоз» (генотип F508del/N1303K). На основе данных медицинской документации проанализированы показатели ФВД (ФЖЕЛ, ОФВ1), антропометрические данные (вес, рост, индекс массы тела), результаты микробиологических исследований мокроты, количество курсов антибактериальной терапии и частота госпитализаций в период до начала таргетной терапии и через 2,5 года от ее начала. Оценка качества жизни проводилась на основе анализа возможности посещения школы и социальной активности.

Результаты. На фоне приема комбинации элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор в течение 30 месяцев произошла нормализация индекса массы тела (с 14,5 кг/м² до 18,8 кг/м²), улучшились показатели ФВД (ФЖЕЛ увеличилась со 100% до 112,5%, ОФВ1 – со 110% до 112,5%), достигнута микробиологическая эрадикация патогенов (синегнойная палочка, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia complex*), отмечено резкое снижение частоты обострений хронического бронхолегочного процесса, значительно улучшилась социальная адаптация пациентов.

Заключение. Первый опыт применения таргетной терапии комбинацией элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор у детей с муковисцидозом в Республике Беларусь продемонстрировал высокую клиническую эффективность при генотипе F508del/N1303K. Терапия привела к стойкому улучшению показателей физического развития и функции легких, элиминации патогенной микрофлоры, значительному снижению частоты обострений хронического бронхолегочного процесса и потребности в антибиотиках, а также к отсутствию госпитализаций. Важнейшим итогом является существенное улучшение качества жизни пациентов и их успешная социальная

интеграция. Полученные результаты обосновывают целесообразность поиска возможностей для широкого внедрения патогенетической таргетной терапии в стандарты медицинской помощи пациентам с муковисцидозом в Республике Беларусь.

Ключевые слова: муковисцидоз, таргетная терапия, CFTR, генотип F508del/N1303K, качество жизни, педиатрия

Chyrkun E.¹✉, Babraunichy V.²

¹ 3rd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Targeted Therapy of Cystic Fibrosis: the First Experience in the Pediatric Practice of the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 06.10.2025

Accepted: 17.11.2025

Contacts: katsiara@mail.ru, vbobrovnichi@mail.ru

Abstract

Purpose. To analyze the clinical efficiency and tolerance of pathogenetic target therapy of cystic fibrosis with a combination of an Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor for 2.5 years in two pediatric patients in the territory of the Republic of Belarus. The objectives of the study included the assessment of the dynamics of indicators of the respiratory function (ERF), anthropometric data, the microbiological status of the respiratory tract, the frequency of hospitalizations and volumes of antibacterial therapy, as well as the effect of treatment on the quality of life.

Materials and methods. This study presents a retrospective case analysis of monozygotic twins (born in 2012) with cystic fibrosis, homozygous for the F508del/N1303K genotype. Based on the medical documentation, the ERF indicators (FVC, FEV1), anthropometric data (weight, height, BMI), the results of microbiological examination of sputum, the number of antibacterial therapy courses and the frequency of hospitalization in the period from the start of targeted therapy and 2.5 years after its start were analyzed. Assessment of the quality of life was carried out on the basis of an analysis of the possibility of visiting the school and social activity.

Results. Against the background of taking the drug (the combination of an Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor), within 30 months, the body mass index (from 14.5 kg/m² to 18.8 kg/m²) has been normalized, the ERF indicators have improved (FVC increased from 100% to 112.5%, FEV1 – from 110% to 112.5%), and microbiological eradication of pathogens has been achieved (Pseudomonas aeruginosa, Achromobacter xylosoxidans, Burkholderia Cepacia Complex), a sharp decrease in exacerbations of chronic bronchopulmonary process was noted, and social adaptation of patients has significantly improved.

Conclusion. The first experience of prolonged use of targeted therapy with the drug Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor in children with cystic fibrosis in the Republic

of Belarus demonstrated high clinical efficiency in the F508del/N1303K genotype. Therapy has led to a persistent improvement in physical development and lung function, elimination of pathogenic microflora, a significant decrease in exacerbations of chronic bronchopulmonary process and need for antibiotics, as well as to lack of hospitalization. The most important result is a significant improvement in the quality of life of patients and their successful social integration. The results substantiate the feasibility of finding opportunities for the wide implementation of pathogenetic targeted therapy in the standards of medical care to patients with cystic fibrosis in the Republic of Belarus.

Keywords: cystic fibrosis, targeted therapy, CFTR, F508del/N1303K genotype, quality of life, pediatrics

■ ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) – это аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, обусловленное мутациями в гене трансмембранныго регулятора муковисцидоза (CFTR), характеризующееся нарушением функций экзокринных желез и поражением жизненно важных органов и систем. Наибольший вклад в раннюю инвалидизацию и летальность вносят прогрессирующие поражения бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта [1, с. 10]. По данным Республиканского центра детской пульмонологии и муковисцидоза, за последние 5 лет в Беларуси среднегодовая численность детей с МВ составляет 152 ребенка. Исторически терапия МВ была сосредоточена на купировании симптомов и лечении осложнений, включая гиперкалирийную диету, заместительную ферментотерапию экзокринной недостаточности поджелудочной железы, муколитики, кинезитерапию и агрессивную антибактериальную терапию [2]. Однако в последнее десятилетие парадигма лечения сместилась в сторону патогенетической таргетной терапии, направленной на коррекцию дефектного белка CFTR [3]. К таким препаратам относятся потенциаторы (ивакафтор), усиливающие функцию белка на поверхности клетки, и корректоры (тезакафтор, элексакафтор), способствующие правильному сворачиванию и транспорту дефектного белка к апикальной мембране клеток, выстилающих выводные протоки экзокринных желез. Комбинация элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор (ЭЛЕ/ИВА/ТЕЗА) показала высокую эффективность у пациентов с хотя бы одной мутацией F508del, наиболее распространенной в популяции [4, 5]. Тем не менее, данные об эффективности этой тройной комбинации у пациентов со сложными генотипами, включающими мутацию N1303K, остаются ограниченными и требуют дальнейшего изучения [6].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать клиническую эффективность применения комбинации ЭЛЕ/ИВА/ТЕЗА в течение 2,5 года у двух пациенток-близнецов с муковисцидозом и генотипом F508del/N1303K. Для этого проведена оценка динамики показателей функции внешнего дыхания (ФВД), антропометрических данных, данных микробиологического мониторинга (посевы мокроты), объема вынужденной антибактериальной терапии и частоты госпитализаций до начала таргетной терапии и через 2,5 года от ее начала. Субъективно оценено влияние патогенетической терапии на качество жизни пациенток.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования послужили две пациентки – гомозиготные близнецы 2012 года рождения с установленным диагнозом МВ и генотипом F508del/N1303K, находящиеся под наблюдением в Республиканском центре детской пульмонологии и муковисцидоза на базе 3-й городской детской клинической больницы г. Минска.

В ходе работы проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации: история развития ребенка (ф. №112/у), карты стационарного пациента (ф. 003/у-07), врачебные консультативные заключения амбулаторного пульмонологического кабинета. В динамике проанализированы следующие показатели (период до таргетной терапии и через 2,5 года от ее начала):

1. Функция внешнего дыхания (ФВД): определялись показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) с помощью спирометрии, результаты выражены в % от должных значений.
2. Антропометрия: оценивались масса тела, рост, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ).
3. Микробиологический мониторинг: проводился бактериологический анализ мазков из носа и зева с идентификацией микроорганизмов и определением их чувствительности к антибиотикам.
4. Фармакотерапевтическая нагрузка: фиксировались количество курсов системной антибактериальной терапии и частота госпитализаций, связанных с обострениями хронического бронхолегочного процесса.
5. Качество жизни: оценивалось опосредованно через возможность посещения общеобразовательной школы и уровень социальной активности.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки являются гомозиготными близнецами с идентичным генотипом CFTR – F508del/N1303K. Мутация F508del является самой распространенной в Беларуси (аллельная частота 50,6%), в то время как N1303K встречается реже (3,2%) [7]. Обе мутации относятся ко II классу, вызывающему нарушение процессинга и транспорта белка CFTR [8]. Несмотря на то, что в инструкции к ЭЛЕ/ИВА/ТЕЗА прямым показанием для назначения является наличие мутации F508del, исследования *in vitro* на кишечных органоидах демонстрируют функциональный ответ на терапию и при генотипе, включающем N1303K [9]. Противопоказаний к таргетной терапии у пациенток не было, и в сентябре 2022 г. специалистами Центра муковисцидоза Университета Акдениз (Турция) была инициирована терапия ЭЛЕ/ИВА/ТЕЗА.

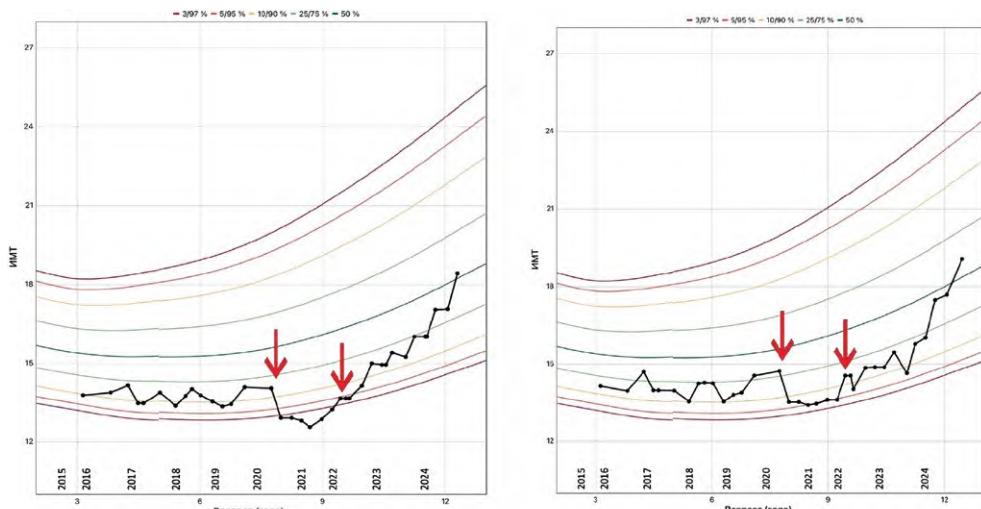
До начала таргетной терапии заболевание характеризовалось тяжелым течением. С раннего детства в посевах мокроты был персистирующий рост *Staphylococcus aureus*, а с 6-летнего возраста отмечались периодические высыпания и *Pseudomonas aeruginosa*, перешедшей в хроническую инфекцию. В последние два года перед началом терапии в микробном пейзаже доминировали мультирезистентные микроорганизмы *Achromobacter xylosoxidans* и *Burkholderia cepacia complex*, ассоциированные с быстрым снижением функции легких [10, 11]. На этом фоне участились обострения хронического бронхолегочного процесса (3–6 раз в год), требовавшие стационарного лечения (2 раза в год), отмечалась негативная динамика показателей ФВД и остановка в приросте массы тела, что в совокупности и соответствовало критериям тяжелого течения МВ [12].

Через 2,5 года после начала терапии ЭЛЕ/ИВА/ТЕЗА была зафиксирована выраженная положительная динамика по всем анализируемым параметрам.

Физическое развитие. С 2020 г. и до начала таргетной терапии препаратом ЭЛЕ/ИВА/ТЕЗА отмечено снижение скорости прибавки массы тела и показателя ИМТ, связанное с тяжелым течением заболевания и высевом патогенной микрофлоры из дыхательных путей. Динамика изменений ИМТ обеих пациенток отражена на рисунке, стрелками обозначены начало регистрации мультирезистентной флоры в посевах мокроты и начало терапии препаратом ЭЛЕ/ИВА/ТЕЗА. С таргетной терапией произошло значительное улучшение показателей физического развития: ИМТ увеличился с 14,5 кг/м² (соотношение ИМТ к возрасту равно –1,35 сигмального отклонения) до 18,8 кг/м², что соответствует норме для данного возраста по критериям ВОЗ. Это согласуется и с данными клинических исследований, где терапия модуляторами CFTR ассоциировалась с улучшением нутритивного статуса за счет улучшения функции поджелудочной железы [13].

Функция внешнего дыхания. Отмечается устойчивое улучшение спирометрических показателей в динамике: ФЖЕЛ увеличилась со 100% до 112,5%, ОФВ1 – со 110% до 112,5%. Важно подчеркнуть, что у пациентов с МВ даже стабилизация показателей ФВД считается благоприятным исходом, тогда их прирост свидетельствует о значительном резервном улучшении функции легких [14].

Микробиологический профиль и частота обострений. Наиболее впечатляющим результатом стала полная элиминация патогенных микроорганизмов (*P. aeruginosa*, *B. seracis complex*, *A. xylosoxidans*) из дыхательных путей, сохраняющаяся уже более года. Это привело к значительному снижению частоты обострений хронического бронхолегочного процесса и, как следствие, потребности в антибактериальной терапии. За 2,5 года наблюдения был проведен лишь один короткий курс лечения кларитромицином на фоне острой респираторной инфекции. Через 1,5 года



таргетной терапии была успешно отменена длительная базисная антибактериальная терапия (азитромицин и колистиметат натрия), применявшаяся с 2018 г. по поводу хронической синегнойной инфекции. Полное исчезновение госпитализаций по поводу обострений хронического заболевания за весь период наблюдения является ключевым индикатором эффективности лечения, напрямую влияющим на качество жизни и прогноз заболевания [15].

Качество жизни. Качественный аспект лечения невозможно переоценить. До начала терапии пациентки находились на домашнем обучении из-за частых респираторных инфекций, постоянного кашля и длительных госпитализаций. Нормализация клинического состояния позволила им в 2023 г. вернуться к очному обучению в общеобразовательной школе, активно участвовать в социальной жизни, посещать дополнительные занятия и путешествовать. Этот аспект крайне важен, так как свидетельствует не только о клинической, но и о функциональной эффективности терапии, позволяющей пациенту вести жизнь, сопоставимую со здоровыми сверстниками.

Полученные нами данные находятся в полном соответствии с результатами международных многоцентровых исследований, таких как фаза 3 клинических исследований AURORA, подтвердивших эффективность тройной комбинации у пациентов с МВ с генотипами, отличными от F508del/F508del [16]. Наш клинический случай демонстрирует, что даже у пациентов с исходно тяжелыми клиническими проявлениями заболевания, хронической инфекцией мультирезистентными микроорганизмами, возможна не только стабилизация, но и значительное улучшение состояния.

■ ВЫВОДЫ

1. Первый опыт длительного (2,5 года) применения таргетного препарата ЭЛЕ/ИВА/ТЕЗА у педиатрических пациентов в Республике Беларусь продемонстрировал выраженную положительную динамику: нормализацию ИМТ, улучшение показателей ФВД и полную элиминацию патогенных микроорганизмов из дыхательных путей.
2. На фоне патогенетической терапии достигнуто резкое снижение частоты обострений хронического бронхолегочного процесса, что привело к сокращению объемов антибактериальной терапии и полному отсутствию госпитализаций.
3. Ключевым достижением терапии стало значительное улучшение качества жизни пациенток, а именно их возвращение к очному школьному обучению и полноценная социальная интеграция.
4. Полученные результаты подчеркивают необходимость интеграции патогенетической таргетной терапии в национальные стандарты лечения муковисцидоза в Республике Беларусь как высокоэффективного метода, способного коренным образом изменить естественное течение заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.U., Kapranov N.I., editors. *Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy: national consensus*. Moscow, 2016. 205 p. (In Russ.)
2. Castellani C., et al. (2018). ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
3. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Zhekaite E.K. Efficacy of CFTR modulators in clinical practice (6-month follow-up). *Pulmonologiya.* 2023;33(2):189–197. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-189-197 (In Russ.)

4. Keating D., et al. VX-445 – Tezacaftor – Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med.* 2018;379(17):1612–1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1807120
5. Middleton P.G., et al. Elexacaftor – Tezacaftor – Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019;381(19):1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639
6. Tupayachi Ortiz M.G., Baumlin N., Yoshida M. Response to Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in people with cystic fibrosis with the N1303K mutation: Case report and review of the literature. *Helyon.* 2024;10(5):e26955. DOI: 10.1016/j.helyon.2024.e26955
7. Chyrkun K.E., Bobrovichni V.I. Some clinical and genetic characteristics of patients with cystic fibrosis in the Republic of Belarus. *Military medicine.* 2024;2(71):18–21. DOI: 10.51922/2074-5044.2024.2.18 (In Russ.)
8. Veit G., Roldan A., Hancock M.A. Allosteric folding correction of F508del and rare CFTR mutants by elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (Trikafta) combination. *JCI Insight.* 2020;5(18):e139983. DOI: 10.1172/jci.insight.139983
9. Kroes S., Bierlaagh M.C., Lefferts J.W. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor efficacy in intestinal organoids with rare CFTR variants in comparison to CFTR-F508del and CFTR-wild type controls. *J Cyst Fibros.* 2025;24(1):175–182. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.09.019
10. Speert D.P., Henry D., Vandamme P. Epidemiology of Burkholderia cepacia complex in patients with cystic fibrosis, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(2):181–7. DOI: 10.3201/eid0802.010163
11. Chuchalin A.G., Kapranov N.I., Kashirskaya N.U., editors. *Cystic fibrosis: Clinical guidelines.* Moscow, 2022. 155 p. (In Russ.)
12. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *The Lancet Respiratory Medicine.* 7(1):65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6
13. Strandvik B. Nutrition in Cystic Fibrosis-Some Notes on the Fat Recommendations. *Nutrients.* 2022;14(4):853. DOI: 10.3390/nu14040853
14. Perrotta N., Fiorito L.A., Casini G. Improved Clinical Outcomes With Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis and Advanced Lung Disease: Real-World Evidence From an Italian Single-Center Study. *Pharmacol Res Perspect.* 2025;13(2):e70083. DOI: 10.1002/prp2.70083
15. Caverly L.J., Riquelme S.A., Hisert K.B. The Impact of Highly Effective Modulator Therapy on Cystic Fibrosis Microbiology and Inflammation. *Clin Chest Med.* 2022;43(4):647–665. DOI: 10.1016/j.ccm.2022.06.007
16. Sutharsan S., et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10(3):267–277. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00454-9