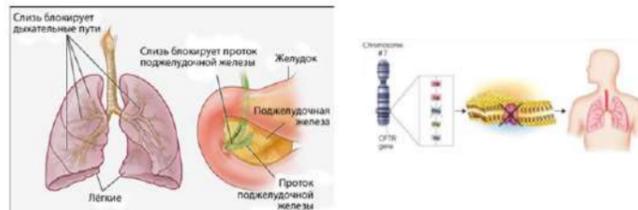


# Первые шаги таргетной терапии у больных детей муковисцидозом в Смоленской области

## Муковисцидоз

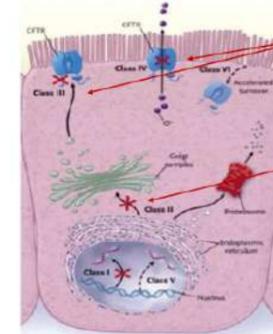
**Муковисцидоз** - частое моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (МВТР или CFTR), что обусловлено нарушением работы хлорных каналов, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем, и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз.



## Актуальность

Несмотря на достижения в диагностике и лечении муковисцидоза у детей, прогрессом в терапии генетически обусловленных заболеваний в настоящее время стала **таргетная терапия**. Таргетная или молекулярно-прицельная терапия - одно из самых актуальных и значимых направлений современной медицины. Особенностью таргетной терапии является то, что препарат непосредственно воздействует только на определенные клетки (мишени), не оказывая воздействия на все другие клетки организма. С каждым годом таких препаратов становится все больше и болезни, которые еще вчера считались неизлечимыми, сегодня переходят в группу хронических патологий, течение которых можно успешно контролировать. И к таким заболеваниям относится **муковисцидоз**.

## CFTR –модуляторы в терапии муковисцидоза



**Потенциаторы** - мишенью данных препаратов являются молекулы мутантного белка CFTR, располагающиеся в апикальной мембране. Действие потенциаторов направлено на **восстановление (активацию) функции ионного канала**, образованного мутантным белком CFTR (мутации III - IV классов)

**Корректоры** - лекарственные средства, позволяющие мутантному белку CFTR **пройти через систему внутриклеточного качественного контроля** и занять правильное расположение на апикальной мембране (мутации II класса)

## Оркамби — препарат для таргетной терапии

- Комбинированный препарат, содержит лумакафтор и ивакафтор
- Рекомендуется применение комбинации (потенциатор белка CFTR) + лумакафтор (корректор белка CFTR) у пациентов с муковисцидозом гомозиготных по мутации F508del в гене CFTR с целью патогенетического лечения, повышения количества активного белка CFTR на поверхности легких экзокринных желез, повышения легочной функции, снижения частоты легочных обострений и замедления прогрессирования заболевания



## Трикафта — препарат для таргетной терапии

- Элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор, представляет собой комбинированный препарат с фиксированной дозой, применяемый у взрослых и детей старше 6 лет, страдающих муковисцидозом с мутацией F508del или другими мутациями.
- Комбинация увеличивает количество и функцию белка регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR) на клеточной поверхности, что приводит к повышению активности CFTR, что измеряется с помощью CFTR-опосредованного транспорта хлоридов. Элексакафтор и тезакафтор действуют как корректоры CFTR, восстанавливая процессинг F508del, связываясь с белком CFTR, чтобы увеличить доступность белка CFTR на клеточной поверхности. Они работают, модулируя положение белка CFTR в нужное положение на поверхности клетки. Сочетание повышенного содержания белка CFTR в правильном положении на клеточной поверхности с потенцированием ивакафтором открытия хлоридных каналов приводит к усилению транспорта хлоридов и разжижению секрета слизи.



## Цель и задачи исследования

**Цель:** Изучить эффективность таргетной терапии у больных детей муковисцидозом в Смоленской области.

### Задачи:

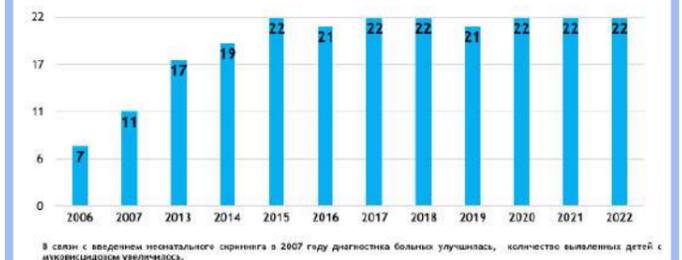
- Изучить динамику количества больных муковисцидозом в Смоленской обл. по годам
- Изучить динамику клинических проявлений, веса, лабораторных показателей, функцию внешнего дыхания у детей больных муковисцидозом на фоне таргетной терапии.

## Методы и материалы

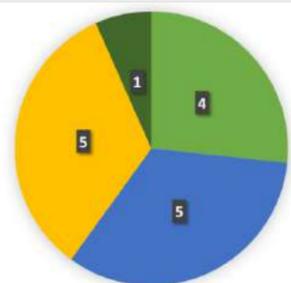


- Анализу были подвергнуты амбулаторные карты и истории болезни пациентов, получающие таргетную терапию и состоящие на учете в Смоленской областной детской клинической больнице. Диагноз муковисцидоз был установлен на основании клинической картины и/или положительного неонатального скрининга, положительной потовой пробы и/или обнаружения двух мутаций в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора.
- 3 пациента, получающие препарат лумакафтор/ивакафтор (оркамби): 2 пациента (девочка-8 лет, мальчик-14 лет) получают препарат более 3 месяцев. К сожалению у 1 пациента возраста 8 лет препарат отменен в связи с побочными явлениями.
- 3 пациента (мальчики -возраст - 8, 9 и 10 лет), получающие препарат - элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор (трикафта).
- До начала таргетной терапии всем пациентам было проведено обследование, включающее определение массо-ростовых показателей, биохимическое исследование и клинический анализ крови, проведение потового теста. Последний проводился на аппарате Nanoduct по общепризнанной методике.
- Состояние пациентов на момент старта терапии оценивалось как среднетяжелое, а бронхолегочный процесс находился в стадии неполной ремиссии. Сатурация кислорода в пределах 95-99%. У всех детей отмечаются низкие показатели ИМТ

## Количество больных муковисцидозом в Смоленской области



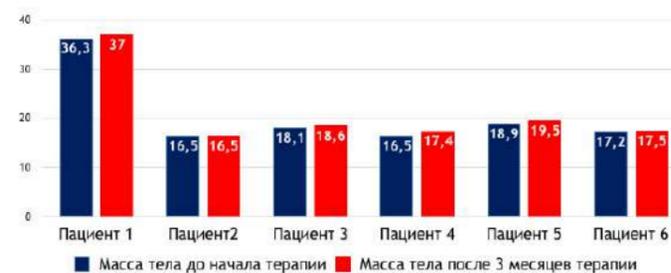
## Клинические данные на фоне таргетной терапии



- Улучшение носового дыхания
- Уменьшение кашля и количества выделяемой мокроты
- Отсутствие обострений бронхолегочной патологии
- Осложнения в виде многократного повышения печеночных трансаминаз

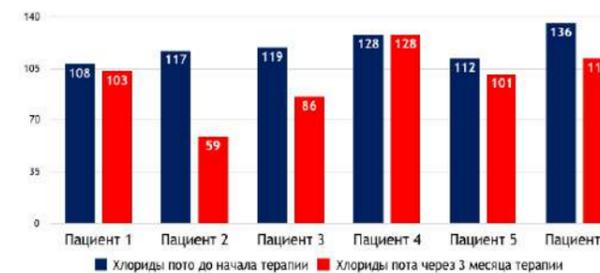
Контроль вышеизложенных клинико-лабораторных и инструментальных показателей осуществлялся в декретированные сроки, а именно, через 14 дней, 1 и 3 месяца от начала таргетной терапии

## Динамика массы тела детей, получающих таргетную терапию



Отмечается прибавка в массе тела через 3 месяца от начала лечения — в среднем на 0,6 кг.

## Динамика хлоридов пота у детей, получающих таргетную терапию



- У всех пациентов показатели потового теста до назначения таргетной терапии находились в пределах «положительных» значений - от 108 ммоль/л до 136 ммоль/л.
- На фоне терапии у 5 пациентов наблюдалось снижение показателей проводимости потовой жидкости в среднем на 35 ммоль/л., оставаясь при этом в границах «положительных» значений.

## Выводы

- В улучшении диагностики муковисцидоза большую роль сыграло проведение неонатального скрининга.
- Краткосрочный опыт применения патогенетической терапии препаратами лумакафтор/ивакафтор и элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор у детей с муковисцидозом Смоленской области показал как положительный результат на работу хлорного канала, клиническую картину, так и возможность побочных эффектов, способных привести к отмене препарата.
- Однако данный опыт является первым и недлительным по времени и требует дальнейшего наблюдения как за уже получающими терапию пациентами, так и новыми, что поможет более объективно дать оценку эффективности и безопасности применяемой терапии.

Подготовила студентка 6 курса педиатрического факультета Тихонова Анастасия Валерьевна

Научный руководитель: Доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО - Новикова Ольга Борисовна

ФГБОУ ВО СГМУ

Россия, Смоленск 2023 год