

Сведения об авторах:

Цуцаева Анна Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии, врач-нефролог; тел.: +79624310653; e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9524-8724>

Климов Леонид Яковлевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии; тел.: +79289630261; e-mail: klimov_leo@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>

Минасян Артем Камоевич, аспирант кафедры факультетской педиатрии; тел.: +79627406027; e-mail: artem.minasyan@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7519-8646>

Долбня Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры, врач-педиатр; тел.: +79280082660; e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>

Бекетова Анна Ильинична, ординатор; тел.: +79097621380; e-mail: annaieremenko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2490-654X>

Тагланов Владислав Рамазанович, студент; тел.: +79288140924; e-mail: stavvlad2015@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-9259-8342>

Пантелов Лев Борисович, студент; тел.: +79064640305; e-mail: lev.pantelov@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0004-2321-6354>

Зарытовская Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом ДПО; тел.: +79034468888; e-mail: leda54@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-9178-1634>

© О. А. Башкина, Д. Ф. Сергиенко, 2024

УДК 616-08-039.32

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19008>

ISSN – 2073-8137

Опыт применения таргетных препаратов у детей с муковисцидозом в Астраханской области

О. А. Башкина, Д. Ф. Сергиенко

Астраханский государственный медицинский университет, Российская Федерация

Experience of using targetted drugs in children with cystic fibrosis in the Astrakhan region

Bashkina O. A., Sergienko D. F.

Astrakhan State Medical University, Russian Federation

Представлен клинический опыт применения препарата лумакафтор/ивакафтор у 7 детей, больных муковисцидозом (МВ), с генотипом F508del/F508del в течение 24 недель и препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор у 3 пациентов с генотипами F508del в сочетании с одной из 178 мутаций, включая F508del, в течение 12 недель. В ходе исследования четверо пациентов из семи прекратили прием препарата лумакафтор/ивакафтор в связи с отсутствием эффекта и появлением серьезных нежелательных явлений. У 3 больных наблюдался достоверный прирост показателей функции внешнего дыхания на фоне снижения значений хлоридов пота. Дана положительная оценка действия модулятора Трикафта®, его эффективности, безопасности и хорошей переносимости, прослеженной у 3 больных в течение 12 недель.

Ключевые слова: муковисцидоз, лумакафтор/ивакафтор, дети, элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор, Астраханская область

The article presents the clinical experience of using the lumacaftor/ivacaftor in 7 children with F508del/F508del genotype for 24 weeks and using the elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ivacaftor in 3 patients with F508del genotypes in combination with one of 178 mutations, including F508del for 12 weeks. During the study, four from the seven patients discontinued the lumacaftor/ivacaftor due to lack of efficacy and serious adverse events. In 3 patients, there was a significant increase in the parameters of the function of external respiration against the background of a decrease in the values of sweat chlorides. In the course of the work, a positive assessment was given of the action of the modulator Trikafta®, its high efficiency, safety and good tolerability, followed up for 12 weeks in 3 patients.

Keywords: cystic fibrosis, lumacaftor/ivacaftor, children, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ivacaftor, Astrakhan region

Для цитирования: Башкина О. А., Сергиенко Д. Ф. Опыт применения таргетных препаратов у детей с муковисцидозом в Астраханской области. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2024;19(1):38-42.

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19008>

For citation: Bashkina O. A., Sergienko D. F. Experience of using targetted drugs in children with cystic fibrosis in the Astrakhan region. *Medical News of North Caucasus*. 2024;19(1):38-42.

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19008> (In Russ.)

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ИЛК – индекс легочного клиренса
ИМТ – индекс массы тела
Лум/Ива – лумакафтор/ивакафтор
МВ – муковисцидоз

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких выдоха
CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (трансмембранный регулятор проводимости при муковисцидозе)

Муковисцидоз (МВ) – наследственное ауто-сомно-рецессивное заболевание, ассоциированное со структурными изменениями и нарушением функции белка CFTR – трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза, что приводит к нарушению работы хлорных каналов, расположенных на апикальной поверхности экзокринных желез [1, 2]. Принципиально новым направлением как в отношении продолжительности, так и качества жизни больных МВ является использование патогенетической (таргетной) терапии [3, 4]. На сегодняшний день к модуляторам CFTR относят группы корректоров и потенциаторов, действие которых направлено на трансформацию структуры дефектного белка или на нормализацию работы уже сформированного хлорного канала [5, 6]. Каждый из препаратов имеет свою когорту пациентов не только исходя из варианта нарушения генетической последовательности, но и с учетом возрастного ценза [7, 8].

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность использования препаратов таргетной терапии МВ лумакафтор/ивакафтор и элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор у детей в Астраханской области.

Материал и методы. Учитывая рекомендуемые производителем критерии включения для препарата лумакафтор/ивакафтор, а именно: подтверждение наличия мутации F508del на обоих аллелях гена CFTR, исключение гомозиготности по мутации F508del, отсутствие комплексного аллеля p.[Leu476Phe, Phe508del], возраст старше 2 лет, в период с июля по январь 2021 года решением федерального и областного консилиумов препарат Лум/Ива был одобрен в качестве таргетной терапии 7 пациентам (5 мальчикам и 2 девочкам). Средний возраст составил $6,7 \pm 2,4$ года. Диагноз выставлялся на первом-втором месяцах жизни по совокупности клинико-лабораторных данных, согласно действующим клиническим рекомендациям [1, 9].

Дыхательные пути 4 (57,1 %) пациентов инфицированы *S. aureus*, у 2 (28,5 %) больных наблюдался персистирующий, а у 1 (14,3 %) ребенка – хронический высев *P. aeruginosa*. Микобактериоз лёгких не был выявлен ни у одного больного. Среди осложнений у 2 (28,5 %) больных диагностирован цирроз печени, у 1 (14,3 %) – жировой гепатоз. Белково-энергетическая недостаточность диагностирована у 5 из 7 пациентов (71,4 %).

Доза препарата таргетной терапии Лум/Ива назначалась больным в зависимости от возраста: 1 пациент получал препарат в форме гранул в дозе 188 мг лумакафтора + 150 мг ивакафтора 2 раза в день, 6 пациентов – в таблетированной форме, при этом 4 – в дозе 2 таблетки ивакафтора 125 мг + лумакафтор 100 мг 2 раза в день, а двоим пациентам в соответствии с возрастом и массой тела была рекомендована доза по 2 таблетки ивакафтора 125 мг + лумакафтор 200 мг 2 раза в день постоянно.

Назначение препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор рекомендовано согласно решениям федеральных консилиумов пациентам старше 6 лет в следующих случаях: 1) генотип F508del в сочетании с одной из 177 иных мутаций в гене CFTR (1 пациент); 2) отсутствие эффективности лечения ранее проводимым препаратом лумакафтор/ивакафтор (1 паци-

ент); 3) побочные явления, приведшие к отмене препарата лумакафтор/ивакафтор (1 пациент).

Исходя из возраста и массы тела больных препарат принимался в форме таблеток в дозе элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор 50 мг/25 мг/37,5 мг + ивакафтор 75 мг двумя пациентами от 6 до 12 лет с массой до 30 кг и в дозе элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор 100 мг/50 мг/75 мг + ивакафтор 150 мг – одним больным старше 12 лет. Эффективность применения препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор и лумакафтор/ивакафтор оценивалась через 14 дней, 1, 3 и 6 месяцев по следующим параметрам: результаты потовой пробы, ИМТ, показатели ФВД, количество обострений и число дней внутривенной терапии.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программ Excel 2010 (Microsoft, США) и STATISTICA 7.0 (StatSoft, США). Для оценки достоверности различий между показателями с подтверждением нормальности распределения использованы непараметрические и параметрические статистические методики. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Общая характеристика пациентов, а также динамика клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования на фоне терапии Лум/Ива представлены в таблице.

До старта терапии Лум/Ива у всех пациентов показатели потового теста были повышены. На фоне лечения у 3 детей наблюдалось снижение уровня хлоридов пота (на 24, 43 и 28 ммоль/л соответственно), которые тем не менее не достигали нормальных значений. На фоне снижения хлоридов пота у больных повышались показатели ФВД. В 1 случае произошла эрадикация хронической синегнойной инфекции, которой не удавалось достичь на протяжении ряда лет на фоне антисинегнойной антибактериальной терапии. У 2 больных, несмотря на увеличение массы тела, не наблюдалось положительной динамики лабораторно-инструментальных показателей (потовый тест, ФВД). Оценить кратность обострений у детей за столь короткий промежуток наблюдения не удалось, так как у большинства и до начала таргетной терапии заболевание характеризовалось стабильным течением с редкими обострениями (не более 1 раза за год).

В связи с отсутствием доказанной эффективности через 6 месяцев препарат был отменен у 3 детей. У 1 пациента терапия была временно прекращена после 12 недель в связи с возникновением побочного явления в виде нарастания показателей печеночных трансаминаз более чем в 5 раз, что потребовало применения гепатопротекторов. При повторной попытке назначения наблюдалось повторное повышение показателей АЛТ и АСТ, в связи с чем прием препарата был прекращен [5]. Решением федерального консилиума рекомендована замена таргетного препарата Лум/Ива на тройную комбинацию элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор (100 мг/50 мг/75 мг) + ивакафтор 150 мг. Из нежелательных явлений у 4 пациентов был отмечен болевой синдром в эпигастриальной области и незначительная тошнота. Диарея развилась у одного пациента при избыточном содержании жиров в пище без своевременной коррекции дозы ферментных препаратов. Вышеуказанные жалобы купировались в течение недели, не потребовали дополнитель-

ной медикаментозной терапии. У одного пациента наблюдалось, как было указано ранее, повышение

печеночных трансаминаз в сочетании со снижением массы тела, головной болью, утомляемостью.

Таблица

Клинико-лабораторный статус пациентов на старте, через 2, 4, 12, 24 недели терапии лумакафтором/ивакафтором

Показатель	Пациент Ш. 19.04.11 (Прекращен прием через 6 месяцев)	Пациент К. 20.07.07 (Прекращен прием через 3 месяца)	Пациент С. 01.08.15	Пациент В. 26.09.15 (Прекращен прием через 6 месяцев)	Пациент Н. 15.07.07	Пациент А. 02.02.14	Пациент З. 24.06.19 (Прекращен прием через 6 месяцев)
Вес (кг)	25,6–25,5–26,3–28,0–28,0	46–44,6–43,8–44,0	16,1–17,0–17,6–18,0–19	22,3–22,4–23,1–3,5–24,0	40,5–41,6–42,8–44,0	20,0–21,0–21,2–21,5–21,5	14,1–14,0–14,2–14,5–16
Рост (см)	135–135–136–138–138	155–155–155–155	106–106–107–108–109	118–119–119–120–120	150–150–152–153	116–116–117–117–118	98–98–99–100–102
ИМТ (кг/м ²)	14,2–14,2–14,5–14,7–14,7	19,1–18,5–18,25–18,3	14,37–15,17–15,43–15,51–15,8	15,9–16,4–16,5–16,7–17,1	17,8–18,4–19,0–19,5	14,37–15,17–15,43–15,51	14,6–14,6–14,8–14,5–16,0
Потовая проба (ммоль/л)	108–117–05–108–109	102–94–92–91	102–93–92–83–78	99–88–93–92–101	123–92–90–84–80	117–100–92–90–89	117–116–115–113–117
Эластаза 1 (мкг/г)	<15–<15–<15–<15	<15–<15–<15–<15	<15–15–<78–<100	<15–<15–<15–<15	<15–<15–<15–<15	<15–<15–<15–<15	<15–<15–<15–<15
АЛТ (ед/л)	12,6–21,0–15,3–14,0–14,6	73,5–65,1–53,2–224,8	20,9–23,8–25,7–22,4	14,6–211,0–17,3–14,2–10,6	31,1–34,5–23,8–46,2–33,2	20,9–23,8–25,7–22,4	12,6–13,0–15,6–12,0–12,7
АСТ (ед/л)	20,1–35,6–28,3–29,0–27,2	50,8–47,0–50,4–247,6	25,7–22,1–32,6–41,8	22,1–25,7–22,3–20,0–18,2	22,8–16,6–23,4–27,8–35,6	25,7–22,1–32,6–41,8	20,5–15,6–18,7–22,0–21,2
ОФВ1 (% от должн.)	97–95–93–91–93	105–101–99–100	100–101–108–110–112	83–90–91–89–87	66–83–85–88–88	95–96–99–95–97	–
ФЖЕЛ (% от должн.)	100–93–92–85–94	106–107–104–100	102–104–112–115–117	85–85–88–90–88	67–87–84–89–89	98–99–102–100–101	–

В связи с отсутствием эффективности (пациент Ш.), возникшими побочными явлениями (пациент К.) и согласно генетическому диагнозу (3 больных) препарат элексафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор был рекомендован 5 пациентам.

К настоящему времени имеется возможность оценки использования препарата в течение 12 недель у 3 больных (2 пациентов, прекративших прием Лум/Ива, и одного, препарат которому назначен с учетом генетического диагноза – F508del/R334W – пациент Н.) (рис. 1, 2).

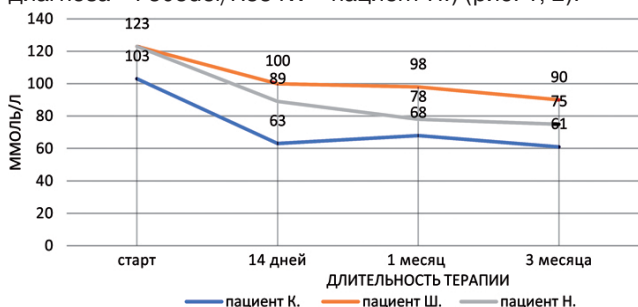


Рис. 1. Динамика значений потовой пробы у пациентов на терапии элексафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор в течение 3 месяцев

У 3 пациентов наблюдался тренд к снижению показателей потового теста на фоне приема препарата элексафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор, при этом в двух случаях показатели достигли пограничных значений (75 и 61 ммоль/л) (рис. 1) с одновременным увеличением массы тела от 1,5 до 6,0 кг и ИМТ от 0,9 до 1,8 кг/м².

Анализ дневников самочувствия пациентов продемонстрировал увеличение количества мокроты к концу 1 недели приема препарата, усиление кашля; в результате показатели ФВД снизились на 14-е сутки наблюдения. К 3-й неделе терапии количество мокроты умень-

шилось, кашель стал реже, а к 4-й неделе практически исчез, при этом наблюдался прирост ОФВ1 и ФЖЕЛ.

Через 90 дней приема элексафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор пациенты практически перестали откашливать мокроту. За 3 месяца отмечен прирост показателей ФВД (ФЖЕЛ – 8–15 %, ОФВ1 – 4–11 % (рис. 2).

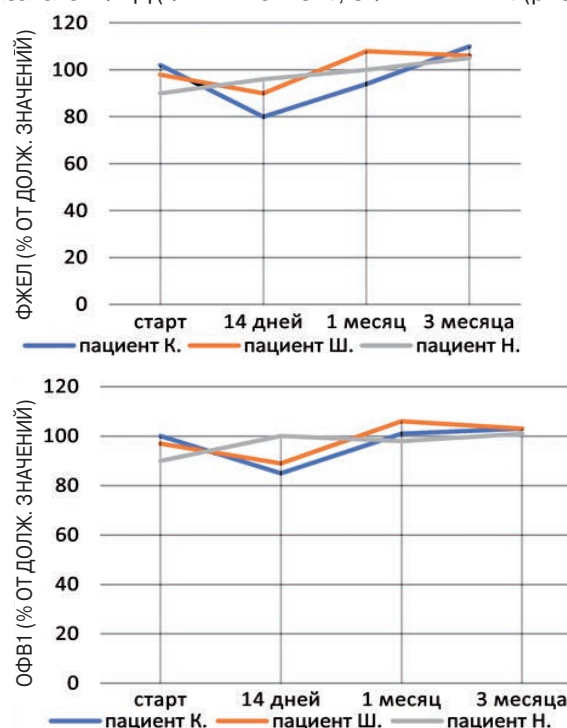


Рис. 2. Динамика показателей ФВД у пациентов на терапии элексафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор в течение 3 месяцев

Среди побочных явлений у пациентов наблюдалось увеличение количества мокроты, у одного ребенка выявлены изменения настроения. Иных нежелательных явлений отмечено не было.

Изучение эффективности и безопасности препарата Лум/Ива ранее продемонстрировано в ряде долгосрочных исследований, проводимых у детей в подростковом [9–12] и младшем возрасте [13–15]. Отмечено, что, несмотря на доказанную эффективность Лум/Ива, в основной группе от 3 % до 10 % участников исследования вынуждены были прекратить прием таргетного препарата в связи с развитием побочных явлений либо отсутствием эффекта терапии.

В настоящем исследовании, продолжавшемся 180 дней, 4 из 7 пациентов прекратили прием препарата: трое – в связи с отсутствием эффекта, один – в связи с появлением серьезных нежелательных явлений. Продолжили прием Лум/Ива с положительной клинико-лабораторной и инструментальной динамикой 3 пациента.

Среди побочных явлений доминировали желудочно-кишечные проявления в виде болей в животе и тошноты, которые купировались самостоятельно. У пациента К. прием препарата сопровождался многократным увеличением уровня аминотрансфераз на фоне снижения массы тела и ухудшения общего самочувствия. Цитотоксический эффект на фоне применения Лум/Ива, по-видимому, ассоциирован с иммуногенным воздействием продуктов распада ивакафтора [5, 16]. Возможно, нарушение метаболизма лекарственного вещества было связано с наличием осложнения заболевания – циррозом печени.

В течение 12 недель терапии наблюдалась выраженная положительная динамика при приеме препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор, более значимая, чем на фоне терапии Лум/Ива. Динамика клинико-лабораторных показателей

на фоне терапии элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор такова:

- снижение хлоридов пота от 33 до 48 ммоль/л;
- повышение ОФВ в диапазоне от 4 % до 11 % от первоначальных значений;
- повышение ФЖЕЛ от 8 % до 15 % от первоначальных значений;
- увеличение массы тела от 1,5 кг до 6 кг, ИМТ от 0,9 до 1,8 кг/м².

Результаты нашего исследования совпадают с ранее проведенными за рубежом.

Согласно данным 24-недельного проспективного исследования, назначение препарата Трикафта® в составе базисной терапии больным муковисцидозом с учетом генетического варианта было безопасным и показало эффективность с клинически значимым улучшением качества жизни, связанным с дыханием, повышением ФВД, а также улучшением функции CFTR. Наблюдался статистически значимый результат по сравнению с группой, принимающей двойную комбинацию, состоящую из корректора и потенциатора [17–19].

Комбинация элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор приводила к увеличению показателей ОФВ1 на 13,8 % (в группе гетерозигот по мутации дельта F508 и мутации с резидуальной функцией) и на 11 % в группе гомозигот по мутации дельта F508 ($p < 0,001$) [17, 20].

Заключение. Опыт применения патогенетической терапии у больных с МВ продемонстрировал необходимость дальнейшего изучения эффективности и безопасности генно-инженерных препаратов. Использование современных таргетных препаратов открывает перспективы эффективного контроля, а в некоторых случаях – и обратного развития важнейших синдромов, определяющих скорость развития осложнений и продолжительность жизни пациентов с МВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Капранов Н. И., Каширская Н. Ю., Муковисцидоз. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2014. [Kapranov N. I., Kashirskaia N. Yu. Cystic fibrosis. M.: «MEDPRAKTIKA-M», 2014. (In Russ.).]
- Clinical and functional translation of CFTR. Available at: www.CFTR2.org. Accessed February 01, 2022.
- De Boeck K., Amaral M. D. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir. Med.* 2016;4(8):662-674. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00023-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00023-0)
- Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2013;22(127):58-65. <https://doi.org/10.1183/09059180.00008412>
- Косарева А. Р., Башкина О. А., Сергиенко Д. Ф. Опыт применения лумакафтора/ивакафтора у детей с муковисцидозом в Астраханской области. *Acta biomedica scientifica*. 2022;7(4):101-108. [Kosareva A. R., Bashkina O. A., Sergienko D. F. Experience of using lumacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis in the Astrakhan region. *Acta Biomed. Sci.* 2022;7(4):101-108. (In Russ.).] <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.4.12>
- Амелина Е. Л., Красовский С. А., Усачева М. В. [и др.]. Патогенетическое лечение муковисцидоза: первый клинический случай в России. *Пульмонология*. 2017;27(2):298-301. [Amelina E. L., Krasovskiy S. A., Usacheva M. V. [et al.]. Pathogenic treatment of cystic fibrosis: the first clinical case in Russian. *Pulmonologiya*. – *Pulmonology*. 2017;27(2):298-301. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-298-301>
- Амелина Е. Л., Красовский С. А., Шумкова Г. Л., Крылова Н. А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del. *Пульмонология*. 2019;29(6):235-238. [Amelina E. L., Krasovskiy S. A., Shumkova G. L., Krylova N. A. Targeted therapy for CF patients with F508del/F508del genotype. *Pulmonologiya*. – *Pulmonology*. 2019;29(6):235-238. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-235-238>
- Кондратьева Е. И., Амелина Е. Л., Чернуха М. Ю. [и др.]. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021;31(2):135-146. [Kondratyeva E. I., Amelina E. L., Chernukha M. Yu. [et al.]. Review of clinical guidelines «Cystic fibrosis» (2020). *Pulmonologiya*. – *Pulmonology*. 2021;31(2):135-146. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146>
- Wainwright C. E., Elborn J. S., Ramsey B. W. [et al.]. TRAFFIC Study Group; TRANSPORT Study Group. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N. Engl. J. Med.* 2015;373(3):220-231. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409547>
- McNamara J. J., McColley S. A., Marigowda G. [et al.]. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. *Lancet Respir. Med.* 2019;7(4):325-335. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30460-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30460-0)
- Connett G. J. Lumacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: design, development and place in therapy. *Drug Des. Devel. Ther.* 2019;13:2405-2412. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S153719>
- Konstan M. W., McKone E. F., Moss R. B. [et al.]. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir. Med.* 2017;5(2):107-118. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30427-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30427-1)

13. Ratjen F., Hug C., Marigowda G. [et al.]. VX14-809-109 investigator group. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2017;5(7):557-567. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30215-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30215-1)
14. Chilvers M. A., Davies J. C., Milla C. [et al.]. Long-term safety and efficacy of lumacaftor-ivacaftor therapy in children aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir. Med.* 2021;9(7):721-732. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30517-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30517-8)
15. Hoppe J. E., Chilvers M., Ratjen F. [et al.]. Long-term safety of lumacaftor-ivacaftor in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a multicentre, phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir. Med.* 2021;9(9):977-988. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00069-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00069-2)
16. Graeber S. Y., Dopfer C., Naehrlich L. [et al.]. Effects of lumacaftor ivacaftor therapy on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function in Phe508del homozygous patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018;197(11):1433-1442. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-1983OC>
17. Симонова О. И., Горинова Ю. В., Черневич В. П. Муковисцидоз: прорыв в терапии XXI века. *Российский педиатрический журнал.* 2020;23(1):35-41. [Simonova O. I., Gorinova Yu. V., Chernevich V. P. Cystic fibrosis: a breakthrough in 21st-century therapy. *Rossiiskiy Pediatricheskii Zhurnal. – Russian Pediatric Journal.* 2019;23(1):35-41. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2019-23-1-35-41>
18. Heijerman H. G. M., McKone E. F., Downey D. G. [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. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00454-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00454-9)
19. Bacalhau M., Camargo M., Magalhães-Ghiotto G. A. V., Drumond S., Castelletti C. H. M. [et al.]. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis. 2023;16(3):410. <https://doi.org/10.3390/ph16030410>
20. Keating D., Marigowda G., Burr L., Daines C., Mall M. [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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807120>

Поступила 02.10.2023

Сведения об авторах:

Башкина Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, ректор;
e-mail: bashkina1@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>

Сергиенко Диана Фикретовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры;
тел.: +79272804021; e-mail: gazken@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0875-6780>

© Коллектив авторов, 2024

УДК 616.895.8:616-092.7

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19009>

ISSN – 2073-8137

Изучение зависимости уровня аутоантител к белку S100B от содержания в крови аутоантител к нейрорецепторам у больных шизофренией с различными вариантами эмоционально-волевых нарушений

М. В. Батурина, О. И. Боев, В. Б. Яровицкий, Э. В. Бейер

Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

Studying the level of autoantibodies to the S100B protein dependence on the autoantibodies to neuroreceptors in the blood of schizophrenia patients with various types of emotional-volitional disorders

Baturina M. V., Boev O. I., Yarovitsky V. B., Beyer E. V.

Stavropol State Medical University, Russian Federation

Обследовано 69 больных параноидной формой шизофрении. Выделены две группы больных: первая – с приступообразно-прогредиентным типом течения без выраженного эмоционально-волевого дефекта; вторая – с непрерывно-прогредиентным типом течения и выраженным эмоционально-волевым дефектом. В сыворотке крови определяли уровни аутоантител (ААТ) (IgG) к белку S100B и дофамину, а также содержание ААТ к нейрорецепторам: NMDA-рецепторам (субъединицы NR1 и NR2A), дофаминовым рецепторам первого и второго типов (DR1 и DR2). Оценивали также уровни специфических антител (IgG) к нейрорептикам, которые больные принимали на момент обследования. Для выяснения зависимости сывороточных концентраций ААТ к белку S100B (зависимая переменная), которая рассматривается как маркер дисфункции мозга при заболеваниях центральной нервной системы, от дру-