

УДК 616.24-056.7-053.2:615.37

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Узакова Ш.Б., Шамсиев Ф.М., Азизова Н.Д., Каримова М.Х., Мирсалихова Н.Х.,
Абдуллаева М.К.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
педиатрии, г. Ташкент

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. Mukovitsidoz bilan kasallangan bolada Trikafta preparati bilan o'tkazilgan uch komponentli CFTR-modulyatsiyalovchi terapiyaning samaradorligini klinik, funksional va mikrobiologik ko'rsatkichlar dinamikasi asosida baholash.

Materiallar va usullar. Tadqiqotda RIPIAT Markazi-da kuzatuvda bo'lgan, 2009-yilda tug'ilgan va genetik jihatdan tasdiqlangan mukovitsidoz tashxisiga ega bemorning klinik holati tahlil qilindi. Tibbiy hujjatlar, klinik kuzatuv ma'lumotlari hamda instrumental va laborator tekshiruv natijalarining retrospektiv tahlili o'tkazildi.

Tadqiqot natijalari. Ikki yillik CFTR-modulyatsiyalovchi terapiya fonida bemorning umumiy holatida sezilarli ijobiy o'zgarishlar qayd etildi. Tana vazni 44 kg dan 54 kg gacha (10 kg ga), bo'y uzunligi 150 sm dan 154 sm gacha (4 sm ga) oshdi, tana massa indeksi esa 19,6 kg/m² dan 22,8 kg/m² gacha ko'tarildi. O'pka funksiyasini tavsiflovchi ko'rsatkichlarda ham ijobiy dinamika kuzatildi. Davolash boshlanishidan oldin mikrobiologik tekshiruvda *Staphylococcus aureus* va *Pseudomonas aeruginosa* aniqlangan bo'lsa, ikki yillik terapiyadan so'ng *Pseudomonas aeruginosa* aniqlanmadi, *Staphylococcus aureus* esa saqlanib qoldi. Olingan natijalar bemorning nutritiv holati, nafas tizimi faoliyati hamda nafas yo'llarining mikrobiologik holati yaxshilanganligini ko'rsatdi.

Xulosa. O'zbekiston Respublikasida mukovitsidoz bilan kasallangan bolada Trikafta preparatini qo'llashning ilk tajribasi davolashning yuqori klinik samaradorligini namoyon etdi. Terapiya jismoniy rivojlanish ko'rsatkichlarining yaxshilanishi, o'pka funksiyasining oshishi hamda nafas yo'llarida ko'k yiring tayoqchasi kolonizatsiyasining kamayishi bilan kechdi.

Kalit so'zlar: mukovitsidoz, bolalar, tashqi nafas funksiyasi, target terapiya, mikrobiologik status.

Муковисцидоз представляет собой моногенное заболевание, характеризующееся повышенной вязкостью секрета экзокринных желёз, что обусловлено мутациями в гене CFTR. Данный ген кодирует трансмембранный белок CFTR, выполняющий функцию хлорного канала на поверхности эпителиальных клеток. Мутация в гене CFTR приводит к нарушению работы белка CFTR, что, в свою очередь, вызывает

SUMMARY

Objective. To evaluate the effectiveness of triple CFTR modulator therapy (Trikafta) in a child with cystic fibrosis based on the dynamics of clinical, functional, and microbiological parameters.

Materials and methods. We present a clinical case of a female patient born in 2009 with a genetically confirmed diagnosis of cystic fibrosis, followed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics of the Republic of Uzbekistan. A retrospective analysis of medical records, clinical follow-up data, and instrumental and laboratory findings was performed.

Results. An improvement in the patient's overall condition was observed during two years of CFTR modulator therapy. Body weight increased by 10 kg (from 44 to 54 kg), height increased by 4 cm (from 150 to 154 cm), and body mass index rose from 19.6 to 22.8 kg/m². Pulmonary function parameters also demonstrated positive dynamics. Prior to therapy, microbiological examination revealed the presence of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. After two years of treatment, *Pseudomonas aeruginosa* was no longer detected, whereas *Staphylococcus aureus* persisted, indicating a significant improvement in nutritional status, respiratory function, and the microbiological profile.

Conclusion. The first experience of Trikafta therapy in a child with cystic fibrosis in the Republic of Uzbekistan demonstrated a pronounced positive clinical effect, manifested by improvements in physical development and pulmonary function, as well as a reduction in respiratory tract colonization by *Pseudomonas aeruginosa*.

Keywords: cystic fibrosis, children, pulmonary function, targeted therapy, CFTR modulators, microbiological status.

сбой в транспорте анионов хлора через клеточные мембраны. В результате этого происходит увеличение абсорбции катионов натрия, что влечёт за собой поступление воды в клетки и обезвоживание слизи. Это приводит к тому, что слизь становится густой и вязкой, что, в свою очередь, приводит к поражению дыхательной системы и пищеварительного тракта [1,2,9,10].

Значимым результатом развития фармакотерапии муковисцидоза является современная стратегия, направленная на восстановление структуры и нормальной функции белка CFTR [6,8,12].

Первым CFTR-модулятором, доступным для пациентов, гомозиготных по патогенному генетическому варианту F508del, стала комбинация потенциатора белка CFTR ивакафтора и корректора лумакафтора [4]. Корректоры позволяют мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране [8,11]. Действие потенциаторов направлено на восстановление функции ионного канала, образованного мутантным белком CFTR [7]. Сочетание потенциатора и корректора позволяет корректировать дефект процессинга, вызванный генетическим вариантом F508del, и улучшать миграцию зрелого белка к поверхности клеток [3,7]. Дальнейшее появление нового корректора элексакафтора повысило эффективность таргетной терапии муковисцидоза [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить результаты эффективности первого применения тройной CFTR – модулирующей терапии у детей с муковисцидозом в Республике Узбекистан.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на основе ретроспективного анализа медицинской документации: историй развития ребёнка, стационарных карт и консультативных

заключений специалистов. Под наблюдением находился пациент 2009 года рождения. Диагноз муковисцидоз впервые верифицирован в январе 2017 года в Республиканском центре скрининга матери и ребёнка МЗ РУз: потовый тест показал 119 ммоль/л, диагноз подтверждён молекулярно-генетически; у пациента обнаружена гетерозиготная мутация F508del гена CFTR. В 2022 году при микробиологическом исследовании мазка из зева выделены *S. aureus* и *P. aeruginosa*. С июля 2024 года пациенту назначена CFTR-модулирующая терапия препаратом «Трикафта». Контроль эффективности лечения включал спирометрические показатели – ФЖЕЛ и ОФВ1, антропометрические параметры, микробиологические данные мазков из носоглотки и зева, а также частоту стационарных госпитализаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациент проходит лечение и наблюдение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии. Спустя два года от начала таргетной терапии зафиксирована положительная динамика по всем отслеживаемым параметрам. Сравнительный анализ антропометрических и функциональных показателей до и после лечения приведён в таблице 1: данные демонстрируют улучшение нутритивного статуса, физического развития и вентиляционной функции лёгких, что подтверждает выраженный клинический эффект проводимой терапии.

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей до и спустя 2 года терапии

Показатели	До таргетной терапии	2 года терапии	Прирост
Масса тела	44 кг	54 кг	10 кг
Рост	150 см	154 см	4 см
ИМТ	19,6 кг/м ²	22,8 кг/м ²	3,2 кг/м ²
ФЖЕЛ	72,75%	85%	12,25%
ОФВ1	80,01%	90,0%	9,9%

За два года лечения масса тела пациентки выросла с 44 до 54 кг – прибавка составила 10 кг. Этот показатель имеет принципиальное значение при МВ: нарастание массы тела отражает восстановление пищеварительной функции, улучшение усвоения питательных веществ и нормализацию энергетического баланса. Достаточный нутритивный статус закономерно ассоциирован с более лёгким течением болезни и лучшими вентиляционными показателями.

Рост за тот же период увеличился со 150 до 154 см, то есть на 4 см. С учётом подросткового возраста пациентки, когда линейный рост физиологически замедляется, даже такая прибавка свидетельствует о сохранности процессов физического созревания и положительном влиянии терапии на общее соматическое состояние.

Индекс массы тела за период наблюдения вырос с 19,6 до 22,8 кг/м², то есть на 3,2 кг/м², достигнув нормативных возрастных значений. ИМТ относится к наиболее информативным критериям ответа на

CFTR-модуляторную терапию: его повышение интегрально отражает восстановление функции желудочно-кишечного тракта и нормализацию обменных процессов в целом. Параллельно с антропометрическими сдвигами зафиксировано заметное улучшение вентиляционной функции. ФЖЕЛ поднялась с 72,75% до 85%, прирост составил 12,25%. Полученные цифры говорят о снижении выраженности вентиляционных нарушений, восстановлении упругих свойств лёгочной ткани и расширении функционального резерва дыхательной системы. ОФВ1 – показатель, традиционно используемый для оценки бронхиальной проходимости и тяжести лёгочного поражения при МВ, – вырос с 80,01% до 90,0%, абсолютный прирост составил 9,9%. Подобная динамика однозначно указывает на улучшение проходимости воздухоносных путей, стихание хронического воспаления и повышение эффективности лёгочной вентиляции.

Микробиологическое исследование отделяемого ротоглотки, выполненное в 2022 году до назначения

таргетной терапии, выявило присутствие двух патогенов – *S. aureus* и *P. aeruginosa*. Последний общепризнанно считается одним из главных факторов, определяющих темп прогрессирования бронхолёгочного поражения при МВ: его хроническая персистенция ускоряет падение лёгочной функции, увеличивает частоту обострений и ухудшает отдалённый прогноз.

Повторное микробиологическое обследование 2026 года, проведённое после длительного курса «Трикафты», обнаружило принципиально иную картину. В исследуемом материале выявлен только *S. aureus* – *P. aeruginosa* в посеве отсутствовала. Трансформация микробного пейзажа дыхательных путей свидетельствует о существенном снижении инфекционной нагрузки на фоне CFTR-модуляторной терапии.

Воздействие препарата на белок CFTR восстанавливает его функциональную активность, что влечёт за собой улучшение гидратации эпителия дыхательных путей, нормализацию мукоцилиарного транспорта и снижение вязкости бронхиального секрета. В совокупности эти изменения делают среду дыхательных путей менее пригодной для длительной персистенции *P. aeruginosa* – одного из наиболее опасных патогенов при МВ.

Исчезновение *P. aeruginosa* при контрольном обследовании через четыре года наблюдения заслуживает особого внимания. Принимая во внимание высокую адаптационную способность этого возбудителя и его склонность к формированию стойкой хронической инфекции у больных муковисцидозом, элиминация патогена представляет собой значимый положительный клинический результат. Снижение микробной нагрузки потенциально уменьшает интенсивность воспалительного процесса в бронхолёгочной системе, сокращает число инфекционных обострений и способствует стабилизации вентиляционной функции.

Трансформация микробного спектра с элиминацией *P. aeruginosa* в сочетании с улучшением антропометрических и спирометрических показателей представляет собой весомое свидетельство эффективности «Трикафты» у данного пациента. Совокупность зафиксированных изменений подтверждает способность препарата воздействовать на ключевое патогенетическое звено заболевания, обеспечивая не просто стабилизацию, но и устойчивое долгосрочное улучшение состояния больного.

ВЫВОД

Первый в Республике Узбекистан опыт применения «Трикафты» у ребёнка с муковисцидозом показал убедительный терапевтический результат: нутритивный статус пациента улучшился, вентиляционная функция лёгких возросла, а микробиологический профиль дыхательных путей претерпел благоприятные изменения. Зафиксированные сдвиги подтверждают патогенетическую состоятельность CFTR-модуляторной терапии и её весомый вклад в

стабилизацию течения заболевания и улучшение отдалённого прогноза у детей с муковисцидозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. 2021–2022–2023 (24.09.2021): Утверждены Минздрава РФ. URL: https://disuria.ru/_ld/11/1113_kr21E84MZ.pdf (Дата обращения: 21.07.2025).
2. Ларина Н.Г., Сеченева Л.В. Таргетная терапия муковисцидоза у пациента 15 лет (клинический случай)//Вестник Новгородского государственного университета. 2025. 4 (142). 659–666.
3. Al-Din Y, Dryden C, MacGregor G, Young D, Coelho C. Ivacaftor: Five-year outcomes in the West of Scotland cystic fibrosis population. The Clinical Respiratory Journal. 2023;17(5):473–477. DOI: <https://doi.org/10.1111/crj.13602>
4. Aoyama BC, Mogayzel PJ. Ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis in children under six years of age//Expert Review of Respiratory Medicine. 2020;14(6):547–557. DOI: <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1741352>.
5. Bruscia EM. The effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor beyond the epithelium: Spurring macrophages to fight infections//The European Respiratory Journal.2023;61(4):2300216. DOI:<https://doi.org/10.1183/13993003.00216-2023>.
6. Casey M, Gabillard-Lefort C, McElvaney OF, McElvaney OJ, Carroll T, Heeney R, et al. Effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on airway and systemic inflammation in cystic fibrosis//Thorax. 2023;78 (8):835– 839. DOI: <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219943>.
7. Drummond D, Dana J, Berteloot L, Schneider-Futschik E, Chedevergne F, Bailly-Botuha C, et al. Lumacaftor-ivacaftor effects on cystic fibrosis-related liver involvement in adolescents with homozygous F508 del-CFTR//Journal of Cystic Fibrosis. 2022;21(2):212–219. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.07.018>.
8. Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E, Ramsey B, et al. Phase 3 open-label clinical trial of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged 2–5 years with cystic fibrosis and at least one F508del allele//American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2023;208(1):59–67. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0084OC>.
9. Ley D., Turck D. Digestive outcomes in cystic fibrosis//Best practice & research. Clinical gastroenterology. 2022. 56-57. 101788. DOI: 10.1016/j.bpg.2022.101788.
10. López-Valdez J. A., Aguilar-Alonso L. A., Gándara-Quezada V., RuizRico G. E., Ávila-Soledad J. M., Reyes A. A., Pedroza-Jiménez F. D. Cystic fibrosis: current concepts//Boletín médico del Hospital Infantil de México. 2021. 78 (6). 584–596. DOI: 10.24875/BMHIM.20000372.

11. McNally P, Lester K, Stone G, Elnazir B, Williamson M, Cox D, et al. Improvement in lung clearance index and chest computed tomography scores with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment in people with cystic fibrosis aged 12 years and older – the RECOVER trial//American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2023;208(9):917–929. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202308-1317OC>.
12. Sala MA, Jain M. Combination therapy with lumacaftor-ivacaftor in cystic fibrosis. Keeping it real// American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2020;201(2):133–134. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201910-1894ED>

УДК 616-056.7-053.2:616.24.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО СПЕКТРА ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ, КОЛОНИЗИРУЮЩИХ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Узакова Ш.Б., Шамсиев Ф.М., Азизова Н.Д., Каримова М.Х., Алиев А.О.,
Ахунджонова Ш.Ю., Турсунова Ю.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, г. Ташкент

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. Mukovitsidoz bilan kasallangan bolalarda nafas yo'llari patogenlarining mikrobiologik xususiyatlarini o'rganish.

Materiallar va usullar. Kuzatuv ostida 0 oydan 14 yoshgacha bo'lgan, mukovitsidoz bilan kasallangan 106 nafar bemor bo'ldi. Mikrobiologik tadqiqotlar Namangan viloyati bolalar ko'p tarmoqli tibbiyot markazida va Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi laboratoriyasida olib borildi va zamonaviy klinik mikrobiologiya standartlariga muvofiq o'tkazildi.

Tadqiqot natijalari. *Pseudomonas aeruginosa* bilan nafas yo'llarining kolonizatsiyasi mukovitsidozli bemor bolalarning 45,3% ida, shu jumladan monokultura va mikroby uyushmalarida aniqlangan. *P. aeruginosa* ko'pincha *Staphylococcus aureus* bilan birgalikda aniqlangan (*P. aeruginosa* bilan barcha mikroby assotsiatsiyalarning 53,8%i), bu bemorlarning ushbu toifasida aralash infeksiyaning yuqori tarqalishini ko'rsatadi.

Xulosa. Olingan ma'lumotlar, patogenlarni o'z vaqtida aniqlash va antibiotiklarga qarshilikning mahalliy profilini hisobga olgan holda antibakterial terapiyani oqilona tanlash uchun mukovitsidoz bilan kasallangan bolalarda muntazam mikrobiologik monitoring zarurligini tasdiqlaydi.

Kalit so'zlar: mukovitsidoz, qo'zg'atuvchi, bolalar, *Pseudomonas aeruginosa*.

У детей с муковисцидозом микрофлора дыхательных путей и микробиом кишечника играют важную роль, поскольку они подвержены хроническим инфекциям и нарушениям пищеварения, связанным с этим заболеванием. Изменение микробиома, как в

SUMMARY

Objective. To study the microbiological characteristics of respiratory tract pathogens in children with cystic fibrosis.

Materials and methods. We examined 106 children diagnosed with cystic fibrosis aged from birth to 14 years. Microbiological studies were performed at the laboratory of the Namangan Region Center for Pediatrics and the laboratory of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. The studies were conducted in accordance with modern clinical microbiology standards.

Results. Respiratory tract colonization by *Pseudomonas aeruginosa* was detected in 45.3% of children with cystic fibrosis, occurring as both monocultures and microbial associations. *P. aeruginosa* was most frequently identified in combination with *Staphylococcus aureus* (53.8% of all microbial associations involving *P. aeruginosa*), indicating a high prevalence of mixed infections in this patient cohort.

Conclusion. The obtained data confirm the necessity of regular microbiological monitoring in children with cystic fibrosis to ensure timely pathogen identification and the rational choice of antibacterial therapy, taking into account the local antibiotic resistance profile.

Keywords: cystic fibrosis, pathogens, children, *Pseudomonas aeruginosa*.

легких, так и в кишечнике, может усугублять течение муковисцидоза и влиять на общее состояние здоровья ребенка. Ряд научных работ свидетельствует о том, что видовой состав микробиома желудочно-кишечного тракта и органов дыхания у детей, страдаю-