

ПРИМЕНЕНИЕ CFTR МОДУЛЯТОРОВ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ (ОБЗОР)

Шамсиев Ф.М., Алиев А.О., Узакова Ш.Б., Мирсалихова Н.Х., Абдуллаева М.К.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗ РУз, г. Ташкент

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. Mukovitsidoz bilan kasallangan bolalarda ivakaftor, lumakaftor/ivakaftor, tezakaftor/ivakaftor va eleksakaftor/tezakaftor /ivakaftorning samaradorligi hamda xavfsizligi bo'yicha dalillarni umumlashtirish.

Materiallar va usullar. Xalqaro klinik tavsiyalar, FDA va EMA hujjatlari, bolalar ishtirokidagi randomizatsiyalangan va ochiq tadqiqotlar, tizimli sharhlar, manbalari asosida sharh tayyorlandi.

Natijalar. Eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor kombinatsiyasi genotiplar qamrovi va klinik samarasi bo'yicha eng katta imkoniyatga ega. Mos CFTR variantlari bo'lgan bolalarda davolash terdagi xlorid miqdorini kamaytiradi, o'pka ventilyatsiyasi va funksiyasini yaxshilaydi, xurujlar sonini pasaytiradi hamda oziqlanish holatiga ijobiy ta'sir ko'rsatadi.

Xulosa. Tegishli genotipga ega bo'lgan bolalarda, ayniqsa kamida bitta F508del varianti mavjud bo'lganda, uch komponentli kombinatsion davolash biomarkerlar va klinik natijalarni sezilarli darajada yaxshilashi mumkin. Biroq uning yuqori samaradorligi aniq tashxis qo'yish, davolash xavfsizligi va terapiyaning uzluksizligini ta'minlash talablarini bekor qilmaydi.

Kalit so'zlar: mukovitsidoz, bolalar, CFTR, target terapiya, ivakaftor, eleksakaftor, tezakaftor, orfan kasalliklar.

Муковисцидоз – аутосомно-рецессивное мультисистемное заболевание, вызванное патогенными вариантами гена CFTR. Нарушение транспорта хлора и бикарбоната приводит к дегидратации секрета, хронической инфекции и воспалению дыхательных путей, экзокринной недостаточности поджелудочной железы, поражению гепатобилиарной системы и другим осложнениям [1,5,8,12]. Традиционное лечение – кинезитерапия, муколитики, антибиотики, заместительная ферментная терапия и нутритивная поддержка – остаётся жизненно важным, но преимущественно контролирует последствия болезни.

CFTR-модуляторы изменили естественное течение муковисцидоза, поскольку воздействуют на дефектный белок CFTR, а не только на последствия заболевания. Для Узбекистана их внедрение особенно актуально после утверждения государственной программы медицинской и социальной помощи детям с редкими и наследственно-генетическими заболеваниями на 2026–2030 годы, в которой муковисцидоз

SUMMARY

Objective. To review paediatric evidence on ivacaftor, lumacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor, and el-exacaftor/tezacaftor/ivacaftor, and to propose a feasible implementation model.

Materials and methods. This narrative review included international guidance, FDA and EMA regulatory documents, randomised and open-label paediatric trials, and systematic reviews.

Results. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor provides the broadest genotype coverage and the largest clinical benefit. In eligible children, CFTR modulation reduces sweat chloride, improves lung clearance and pulmonary function, lowers exacerbation risk, and supports nutritional outcomes.

Conclusion. In children with an eligible genotype, particularly those carrying at least one F508del variant, triple-combination therapy can substantially improve biomarkers and clinical outcomes. However, its high efficacy does not eliminate the need for accurate diagnosis, treatment safety, and continuity of therapy.

Keywords: cystic fibrosis, children, CFTR, targeted therapy, ivacaftor, el-exacaftor, tezacaftor, rare diseases.

прямо включён в перечень заболеваний с бесплатным лекарственным обеспечением. CFTR-модуляторы – низкомолекулярные препараты, частично восстанавливающие количество или функцию белка CFTR. Потенциаторы увеличивают вероятность открытия канала на клеточной мембране; корректоры улучшают созревание и доставку белка к мембране. Эффект строго зависит от варианта CFTR: одинаковый клинический диагноз не означает одинаковую чувствительность к препарату [5,15,28]. В данной статье термин «таргетные препараты» используется преимущественно для CFTR-модуляторов. Антисмысловые олигонуклеотиды, мРНК-терапия и геномное редактирование рассматриваются как перспективные, но пока не являются стандартом педиатрической практики.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Оценить педиатрическую доказательную базу CFTR-модуляторов и перевести её в контекст системы здравоохранения Узбекистана. В обзор включа-

лись оригинальные исследования, систематические обзоры и руководства, сведения регуляторов и официальные нормативные источники. Приоритет отдавался исследованиям с участием детей, рандомизированным испытаниям, долгосрочным наблюдениям и актуальным инструкциям.

CFTR-генотип как обязательная основа таргетной терапии

Диагноз муковисцидоза подтверждают сочетанием клинических или скрининговых признаков с доказательством дисфункции CFTR: положительным потовым тестом, двумя вызывающими заболевание вариантами CFTR или валидированным функциональным исследованием [8]. Для выбора модулятора недостаточно ограниченной панели частых европейских вариантов. Она может пропустить редкие и популяционно-специфические варианты, особенно в генетически неоднородной популяции (табл. 1).

- Минимум до назначения: две аллели CFTR должны быть охарактеризованы настолько полно, насколько это технически возможно.

- При одном выявленном варианте или несоответствии генотипа фенотипу нужны секвенирование

всех кодирующих участков и анализ крупных делеций/дупликаций.

- Варианты неопределённого значения нельзя автоматически считать показанием к дорогостоящей пожизненной терапии.

- Ответ по данным *in vitro* должен интерпретироваться по актуальной инструкции конкретного препарата и экспертной лаборатории.

Клиническая эффективность у детей

Ивакафтор

Ивакафтор стал первым доказательством того, что коррекция функции CFTR способна существенно менять клинические исходы. У пациентов с *gating*-вариантами показаны быстрое снижение хлоридов пота, улучшение функции лёгких, прибавка массы тела и снижение риска обострений [4,21].

Исследования у дошкольников и младенцев подтвердили фармакокинетическую применимость и биологический ответ, создав аргументы в пользу раннего начала до накопления необратимого поражения органов [2,24]. Но численно небольшая группа подходящих вариантов ограничивает популяционный охват монотерапии.

Таблица 1

Классы и педиатрические возможности CFTR-модуляторов

Препарат	Механизм	Типичный генотипический принцип	Педиатрический возраст*	Ключевые ограничения
Ивакафтор	Потенциатор	Варианты с сохранённым белком и доказанной чувствительностью, прежде всего <i>gating</i> -варианты	С 1 месяца по FDA; зависит от варианта и массы тела	Не действует при большинстве вариантов с отсутствием белка; CYP3A-взаимодействия
Лумакафтор/ ивакафтор	Корректор + потенциатор	Обычно F508del/F508del	С 1 года по FDA	Бронхоспазм/снижение ОФВ1 в начале, множество CYP3A-взаимодействий
Тезакафтор/ ивакафтор	Корректор + потенциатор	F508del/F508del или отдельные варианты с остаточной функцией	С 6 лет по FDA	Уже охват и эффект, чем у тройной комбинации
Элексакафтор/ тезакафтор/ ивакафтор	Два корректора + потенциатор	Как минимум один F508del или иной чувствительный вариант согласно инструкции	С 2 лет по FDA/EMA	Гепатотоксичность, CYP3A-взаимодействия, катаракта; высокая стоимость

* Возрастные границы указаны по международным регуляторным документам [20–23].

Лумакафтор/ивакафтор и тезакафтор/ивакафтор

Лумакафтор/ивакафтор улучшает функцию CFTR при гомозиготном F508del, однако средний клинический эффект умереннее, чем у высокоэффективной тройной терапии. Педиатрические исследования показали снижение хлоридов пота и улучшение показателей вентиляционной неоднородности; переносимость в целом приемлема, но респираторные реакции и лекарственные взаимодействия требуют внимания [18,23,29]. Тезакафтор/ивакафтор имеет более благоприятный профиль взаимодействий и переносимости и показал устойчивость эффекта у детей 6-11 лет [3,9]. В системе с ограниченными ресурсами эти комбинации нельзя считать автоматически «дешёвой заменой»: меньшая цена имеет смысл только при

подходящем генотипе и доказанной клинической ценности.

Элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор

Тройная комбинация стала наиболее значимым этапом таргетной терапии. У подростков и взрослых с одним F508del и вариантом минимальной функции она обеспечивала выраженное улучшение ОФВ1, снижение частоты лёгочных обострений, уменьшение концентрации хлоридов пота и улучшение респираторного домена CFQ-R [19]. При F508del/F508del добавление элексакафтора к тезакафтору/ивакафтору также давало дополнительную пользу [13]. У детей 6-11 лет открытое исследование и плацебо-контролируемое исследование при F508del/варианте минимальной функции показали улучшение индекса очищения лёгких, хлоридов пота, функции лёгких и

качества жизни при приемлемой краткосрочной безопасности [16,30]. У детей 2-5 лет 24-недельное открытое исследование подтвердило соответствующую возрасту фармакокинетику, снижение хлоридов пота и улучшение LCI2,5; при этом отсутствие контрольной группы и ограниченная длительность не позволяют полностью оценить редкие и отсроченные нежелательные явления [11].

Интерпретация эффекта. Снижение хлоридов пота подтверждает действие на CFTR, но решение о продолжении терапии должно учитывать не один биомаркер, а совокупность исходов: симптомы, рост, обострения, госпитализации, спирометрию или LCI, микробиологию и качество жизни. Поражение лёгких при муковисцидозе начинается до появления выраженных симптомов и до того, как ребёнок способен качественно выполнять спирометрию. Поэтому раннее восстановление CFTR теоретически способно предупреждать структурное повреждение, а не только улучшать текущие показатели. Наблюдения у маленьких детей также предполагают потенциальное сохранение экзокринной функции поджелудочной железы у части пациентов, но эти данные пока не означают, что ферментную терапию можно отменять без объективной переоценки [11, 14, 24].

Раннее назначение не должно опережать верификацию диагноза и генотипа. Ошибочное пожизненное лечение особенно опасно там, где бюджет на одного пациента конкурирует с диагностикой и базовой

терапией для всей когорты.

Безопасность и мониторинг. Наиболее актуальная инструкция FDA для тройной комбинации содержит предупреждение о тяжёлом лекарственном поражении печени, включая редкие случаи печёночной недостаточности, трансплантации и смерти. Перед началом оценивают АЛТ, АСТ, щелочную фосфатазу и билирубин; по инструкции FDA контроль проводят ежемесячно первые 6 месяцев, каждые 3 месяца следующие 12 месяцев, затем не реже ежегодного. При значимом повышении показателей или клинических симптомах лечение приостанавливают и оценивают соотношение пользы и риска [7,25,26] (табл. 2). Национальный протокол может быть строже, но не слабее действующей инструкции применяемого препарата.

Все ивакафтор-содержащие схемы взаимодействуют с CYP3A. Сильные индукторы (например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенobarбитал, зверобой) могут снизить экспозицию и эффективность; ингибиторы CYP3A, включая ряд азольных противогрибковых средств и макролидов, требуют корректировки дозы согласно инструкции.

Для Узбекистана это критично: дети с муковисцидозом часто получают повторные курсы антибактериальной терапии, а регион остаётся зоной внимания по туберкулёзу. Сочетание с рифампицином нельзя решать «по памяти» – требуется фармакологическая проверка каждого случая.

Таблица 2

Этап	Обязательные проверки	Клиническая цель	Красные флаги
До старта	Генотип; АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин; лекарства и БАД; офтальмолог; рост, масса, сатурация, микробиология; ОФВ1/LCI по возрасту	Исходная точка и исключение противопоказаний	Декомпенсированное/тяжёлое поражение печени; сильные индукторы CYP3A; неподтверждённый генотип
0–6 месяцев	Печёночные пробы по инструкции; приверженность; сыпь; ЖКТ; сон, настроение и поведение; глазные симптомы	Ранний эффект и переносимость	Желтуха, тёмная моча, боль справа под рёбрами, стойкая рвота, выраженная сыпь, необычная головная боль/нарушение зрения
7–18 месяцев	Печёночные пробы каждые 3 месяца; рост; обострения; ОФВ1/LCI; микробиология; качество жизни	Подтверждение клинической ценности	Нет доступа к препарату без плана перехода; самостоятельное снижение дозы
Далее	Не реже ежегодного полного аудита; печёночные пробы минимум ежегодно; офтальмологический и психосоциальный контроль	Долгосрочная безопасность и устойчивость	Поздние нежелательные явления, ухудшение приверженности, токсические взаимодействия

У детей перед началом и в ходе терапии рекомендуют офтальмологический контроль из-за сообщений о неконгенитальных помутнениях хрусталика. Также следует активно спрашивать о сне, тревоге, депрессии, изменениях поведения, концентрации и головной боли. Причинная связь нейropsychиатрических симптомов остаётся неоднозначной: исследования дают разные результаты, но сигнал достаточен для систематического наблюдения, а не для игнорирования жалоб [6,20,22,27].

Место таргетной терапии в комплексном лечении

CFTR-модуляторы не отменяют автоматически базовую терапию. Данные об упрощении режима лечения пока не позволяют без индивидуальной оценки прекращать кинезитерапию, дорназу альфа, гипертонический раствор, антибиотики, панкреатические ферменты или нутритивную поддержку. Резкое самостоятельное сокращение лечения создаёт риск потери достигнутого эффекта [10,17].

- Ферменты корректируют только после объективной оценки экзокринной функции и нутритивного статуса.
- Антимикробная терапия определяется клини-

кой и микробиологией, а не фактом приёма модулятора.

- Кинезитерапию и ингаляции пересматривают поэтапно в специализированном центре, документируя исходы.

- Вакцинация, питание, лечение сахарного диабета и поражения печени сохраняют значение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

CFTR-модуляторы – наиболее значимое этиотропно ориентированное достижение в лечении муковисцидоза. У детей с подходящим генотипом, особенно при наличии хотя бы одного F508del, тройная комбинация способна существенно улучшить биомаркеры и клинические исходы. Но её высокая эффективность не отменяет требований к точной диагностике, безопасности и непрерывности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective//Lancet Respir Med. 2020;8(1):65-124. doi:10.1016/S2213-2600(19) 30337-6.
2. Davies JC, Cunningham S, Harris WT, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI)//Lancet Respir Med. 2016;4(2):107-115. doi:10.1016/S2213-2600(15)00545-7.
3. Davies JC, Sermet-Gaudelus I, Naehrlich L, et al. Tezacaftor in combination with ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis//J Cyst Fibros. 2021;20(1):68-77. doi:10.1016/j.jcf.2020.07.023.
4. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation//Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(11):1219-1225. doi:10.1164/rccm.201301-0153OC.
5. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis//Lancet Respir Med. 2016;4(8):662-674. doi:10.1016/S2213-2600(16)00023-0.
6. Di Paolo M, et al. Reported adverse events in patients with CF receiving elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: 5 years observational study. J Clin Med. 2025. PMID:40566080.
7. European Medicines Agency. Kaftrio: EPAR – Product information. Updated March 19, 2026. Accessed July 31, 2026. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>
8. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation//J Pediatr. 2017;181S:S4-S15.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2016.09.064.
9. Flume PA, Biner RF, Downey DG, et al. Long-term safety and efficacy of tezacaftor/ivacaftor in children aged ≥6 years with cystic fibrosis//J Cyst Fibros. 2022;21(4):675-683. doi:10.1016/j.jcf.2022.01.013.
10. Gifford AH, Mayer-Hamblett N, Pearson K, et al. Discontinuation versus continuation of hypertonic saline or dornase alfa in modulator-treated people with cystic fibrosis (SIMPLIFY)//Lancet Respir Med. 2023;11(4):329-340. doi:10.1016/S2213-2600(22)00434-9.
11. Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, 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//Am J Respir Crit Care Med. 2023; 208(1):59-67. doi:10.1164/rccm.202301-0084OC.
12. Grasemann H, Ratjen F. Cystic fibrosis//N Engl J Med. 2023;389(18):1693-1707. doi:10.1056/NEJMr2216474.
13. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor in people homozygous for F508del. Lancet. 2019;394(10212):1940-1948. doi:10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
14. Heneghan MA, Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants. Cochrane Database Syst Rev. 2023;11:CD010966. doi:10.1002/14651858.CD010966.pub4.
15. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine//Front Pharmacol. 2020;10:1662. doi:10.3389/fphar.2019.01662.
16. Mall MA, Brugha R, Gartner S, et al. Efficacy and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years with F508del/minimal function genotypes//Am J Respir Crit Care Med. 2022; 206(11): 1361-1369. doi:10.1164/rccm.202202-0392OC.
17. Mayer-Hamblett N, Nichols DP, Odem-Davis K, et al. Evaluating the impact of stopping chronic therapies after modulator drug therapy in cystic fibrosis: SIMPLIFY study design and rationale//Ann Am Thorac Soc. 2021;18(8):1397-1405. doi:10.1513/AnnalsATS.202010-1336SD.
18. McNamara JJ, McColley SA, 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//Lancet Respir Med. 2019;7(4):325-335. doi:10.1016/S2213-2600(18)30460-0.
19. 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):1809-1819. doi:10.1056/NEJMoa1908639.
20. Pasley K, Eisner M, Sliemers S, et al. Mental health of pediatric patients with cystic fibrosis after 18 months on elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor therapy. Pediatr Pulmonol. 2025;60(1):e27393. doi:10.1002/ppul.27393.

21. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. ACFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation//N Engl J Med. 2011;365(18):1663-1672. doi:10.1056/NEJMoa1105185.
22. Ramsey J, Taylor-Cousar JL, Tullis E, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment and depression-related events. Am J Respir Crit Care Med. 2024;209(3):299-306. doi:10.1164/rccm.202306-1034OC.
23. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR//Lancet Respir Med. 2017;5(7):557-567. doi:10.1016/S2213-2600(17)30215-1.
24. Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL)//Lancet Respir Med. 2018;6(7):545-553. doi:10.1016/S2213-2600(18)30202-9.
25. U.S. Food and Drug Administration. KALYDECO (ivacaftor): Prescribing Information. Revised 2025. Accessed July 31, 2026. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/203188s042,207925s0.
26. U.S. Food and Drug Administration. TRIKAFTA (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; ivacaftor): Prescribing Information. Revised 2025. Accessed July 31, 2026. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/212273s015bl.pdf
27. VanElzakker MB, Tillman EM, Yonker LM, Ratai EM, Georgiopoulos AM. Neuropsychiatric adverse effects from CFTR modulators deserve a serious research effort. Curr Opin Pulm Med. 2023;29(6):603-609.
28. Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations//Mol Biol Cell. 2016;27(3):424-433. doi:10.1091/mbc.E14-04-0935.
29. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med. 2015;373(3):220-231. doi:10.1056/NEJMoa1409547.
30. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, et al. A phase 3 open-label study of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis and at least one F508del allele//Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(12):1522-1532. doi:10.1164/rccm.202102-0509OC.
