

Тройная CFTR-модулирующая терапия при муковисцидоз-ассоциированном циррозе печени: утрата приверженности наблюдению как фактор риска. Клинический случай

З. М. Мержоева¹ ✉

О. А. Суворова²

Ю. А. Левина³

Б. Б. Лавгинова⁴

В. Н. Антонов⁵

С. Н. Авдеев⁶

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, zamira.merzhoeva@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>, SPIN: 6009-6619

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, Olga.a.suvorova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9661-7213>, SPIN: 9983-4903

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, yu1999levina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>, SPIN: 9169-1653

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, bapus15@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>, SPIN: 6287-0194

⁵ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия, ant-vn@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>, SPIN: 5660-2160

⁶ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, serg_avdeev@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, SPIN: 1645-5524

Резюме

Введение. Муковисцидоз является мультисистемным заболеванием, при котором поражение печени встречается у 20–40% пациентов. Внедрение терапии CFTR-модуляторами существенно улучшило прогноз при муковисцидозе, однако пациенты с циррозом печени, как правило, исключались из клинических исследований, что ограничивает доказательную базу и определяет необходимость накопления и публикации данных о применении препаратов в этой группе больных.

Материалы и методы. Представлен клинический случай неблагоприятного исхода у пациента 19 лет с муковисцидоз-ассоциированным циррозом печени класса В по Чайлд-Пью, осложненным портальной гипертензией и перенесенным кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода. Тройная CFTR-модулирующая терапия ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор/ивакафтор была инициирована по жизненным показаниям в сниженной дозе для стабилизации состояния пациента до решения вопроса о трансплантации печени. Однако на фоне субъективного улучшения пациент выбыл из регулярного специализированного наблюдения на период около двух лет, в течение которого контроль функции печени и продвижение по трансплантационному маршруту не осуществлялись, что завершилось декомпенсацией цирроза печени (класс С по Чайлд-Пью), развитием полиорганной недостаточности и летальным исходом.

Заключение. Представленное наблюдение демонстрирует, что при тяжелом муковисцидоз-ассоциированном поражении печени безопасность высокоэффективной таргетной терапии определяется не только выбором препарата и режимом дозирования, но и непрерывностью специализированного наблюдения, регулярной оценкой функции печени, своевременной коррекцией лечения и трансплантационной тактики, а также приверженностью пациента к наблюдению и лечению.

Ключевые слова: таргетная терапия, CFTR-модуляторы, муковисцидоз-ассоциированное поражение печени, портальная гипертензия, цирроз печени, трансплантация печени, гепатотоксичность, бронхоэктазы

Для цитирования: Мерзоева З. М., Суворова О. А., Левина Ю. А., Лавгинова Б. Б., Антонов В. Н., Авдеев С. Н. Тройная CFTR-модулирующая терапия при муковисцидоз-ассоциированном циррозе печени: утрата приверженности наблюдению как фактор риска. Клинический случай. Лечащий Врач. 2026; 7-8 (29): 102-109. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.8.015>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Triple CFTR modulator therapy in severe cystic fibrosis-associated liver disease: a case report of an adverse outcome and the role of adherence to follow-up

Zamira M. Merzhoeva¹ ✉

Olga A. Suvorova²

Iuliia A. Levina³

Baina B. Lavginova⁴

Vladimir N. Antonov⁵

Sergey N. Avdeev⁶

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, zamira.merzhoeva@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>, SPIN: 6009-6619

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, Olga.a.suvorova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9661-7213>, SPIN: 9983-4903

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, yu1999levina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>, SPIN: 9169-1653

⁴ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, bapus15@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>, SPIN: 6287-0194

⁵ South Ural State Medical University, Челябинск, Россия, ant-vn@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>, SPIN: 5660-2160

⁶ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, serg_avdeev@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, SPIN: 1645-5524

Abstract

Background. Cystic fibrosis (CF) is a multisystem disease in which liver involvement occurs in 20-40% of patients. The introduction of CFTR modulator therapy has substantially improved the prognosis of patients with CF; however, patients with established cirrhosis have typically been excluded from clinical trials, which limits the evidence base and underscores the need to collect and publish data on the use of these agents in this patient group.

Materials and methods. We report a case with an unfavorable outcome in a 19-year-old patient with CF-associated Child-Pugh class B cirrhosis complicated by portal hypertension and a previous episode of esophageal variceal bleeding. Triple CFTR modulator therapy with elxacaftor + tezacaftor + ivacaftor/ivacaftor was initiated as a life-saving measure at a reduced dose in order to stabilize the patient until a decision on liver transplantation could be made. However, following subjective improvement in respiratory status, the patient was lost to specialist follow-up for approximately two years, during which liver function was not monitored and the transplant workup was not advanced; this culminated in decompensation of cirrhosis (Child-Pugh class C), multiorgan failure, and death.

Conclusion. This case demonstrates that in severe CF-associated liver disease the safety of highly effective targeted therapy depends not only on the choice of drug and the dosing regimen, but also on the continuity of specialist follow-up, regular assessment of liver function, timely adjustment of treatment and transplant strategy, and the patient's adherence to follow-up.

Keywords: targeted therapy, CFTR modulators, cystic fibrosis-associated liver disease, portal hypertension, liver cirrhosis, liver transplantation, hepatotoxicity, bronchiectasis

For citation: Merzhoeva Z. M., Suvorova O. A., Levina Iu. A., Lavginova B. B., Antonov V. N., Avdeev S. N. Triple CFTR modulator therapy in severe cystic fibrosis-associated liver disease: a case report of an adverse outcome and the role of adherence to follow-up. Lechaschi Vrach. 2026; 7-8 (29): 102-109. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.8.015>

Conflict of interests. Not declared.

Муковисцидоз (МВ) — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в обеих копиях (аллелях) гена, кодирующего белок регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR), и характеризующееся полиорганным поражением с преимущественным вовлечением бронхолегочной системы и органов пищеварения

[1]. МВ-ассоциированное поражение печени встречается, по разным оценкам, у 20-40% пациентов с МВ (детей и взрослых суммарно; у взрослых распространённость выше и приближается к 40%, у детей — ближе к 20%), при этом у 5-10% развивается тяжелое прогрессирующее течение с формированием портальной гипертензии и/или декомпенсированного цирроза печени [4, 5].

Внедрение терапии CFTR-модуляторами существенно улучшило прогноз пациентов с МВ [2], однако данные об эффективности и безопасности терапии среди пациентов с тяжелым поражением печени остаются ограниченными [3]. Специфического лечения, способного обеспечить обратное развитие сформировавшегося цирроза печени, в настоящее время не существует,

а при прогрессировании заболевания единственным радикальным методом лечения остается трансплантация печени [4].

Применение комбинации «элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор» (ЭТИ) противопоказано при циррозе класса С по Чайлд-Пью и, как правило, не рекомендуется при классе В, что требует индивидуальной оценки соотношения пользы и риска. Риск лекарственно-индуцированного поражения печени сохраняется на протяжении всего лечения, поэтому регулярный клинический и лабораторный мониторинг является обязательным условием безопасности терапии [5, 6].

В связи с этим особое значение приобретает непрерывное специализированное наблюдение за пациентами. На фоне улучшения респираторных симптомов и общего самочувствия после начала таргетной терапии может снижаться приверженность к наблюдению. По данным одного из исследований, перерывы во врачебных визитах продолжительностью не менее 12 месяцев отмечались у 35% пациентов с МВ [7].

Представлено клиническое наблюдение неблагоприятного исхода у пациента с тяжелым течением МВ и МВ-ассоциированным циррозом печени, получавшего терапию ЭТИ и впоследствии выпавшего из регулярного врачебного наблюдения. Развитие декомпенсации цирроза печени с летальным исходом подчеркивает значимость непрерывного мониторинга пациентов с тяжелым поражением печени, в том числе при положительном эффекте таргетной терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., 19 лет (2006 г.р.), с диагнозом «муковисцидоз», установленным в возрасте 4 месяцев на основании характерной клинической картины, положительного потового теста (хлориды пота 95 ммоль/л) и впоследствии подтвержденным молекулярно-генетическим исследованием. Генотип *CFTR* F508del/c.822_826del.

С первых месяцев жизни отмечались адинамия, недостаточная прибавка массы тела, выраженная панкреатическая недостаточность, стеаторея, рвота, формирование белково-энергетической недостаточности и дефицит жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К). Уровень фекальной эластазы был менее 100 мкг/г. В дальнейшем сформировались хронический полипозный

риносинусит и поражение бронхолегочной системы с хроническим влажным кашлем, бронхоэктазами в средней доле правого легкого, эпизодами инфекционных обострений и хроническим инфицированием дыхательных путей *Staphylococcus aureus* и, позднее, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*. Длительное время показатели функции дыхания были сохраненными. Пациент постоянно получал базисную терапию МВ, включавшую заместительную ферментную терапию препаратами панкреатина, дорназу альфа, урсодезоксихолевую кислоту, витаминотерапию и нутритивную поддержку, курсы антибактериальной терапии и симптоматическую терапию по потребности.

Особенностью течения заболевания являлось раннее развитие поражения печени. Уже в возрасте 1 года отмечались гепатомегалия, стойкое повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы (ЩФ) (в 2007 году аланинаминотрансфераза, АЛТ, — 108 Ед/л, аспартатаминотрансфераза, АСТ, — 113 Ед/л, ЩФ — 595 Ед/л), нарушения синтетической функции печени (альбумин — 20 г/л, протромбиновый индекс 83%). Изменение показателей сохранялось и в дальнейшем, несмотря на проводимую терапию.

С 2015 года по данным ультразвукового исследования и эластометрии печени

были выявлены цирротические изменения с фиброзом печени F3 стадии по шкале METAVIR. Данных за вирусные гепатиты не получено. В 2017 году установлен диагноз: цирроз печени класс А по Чайлд-Пью, синдром портальной гипертензии, гиперспленизм.

К 2021 году сформировалась развернутая картина МВ-ассоциированного цирроза печени с портальной гипертензией. Отмечались признаки декомпенсации портального кровотока с развитием асцитического синдрома. Определялись повышение уровня общего билирубина преимущественно за счет прямой фракции, увеличение активности холестатических ферментов (ЩФ и ГГТ), повышение активности трансаминаз, гипоальбуминемия, признаки коагулопатии (рис. 1). В июле 2021 г. была запланирована консультация в Национальном медицинском исследовательском центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова, которая была отменена ввиду эпидемии коронавирусной инфекции.

С 2021 году был получен положительный Диаскинтест без бактериовыделения по данным посевов мокроты. В 2022 году проведен курс противотуберкулезной терапии в связи с сохранением положительного Диаскинтеста. В декабре 2022 году — высеv *Aspergillus*

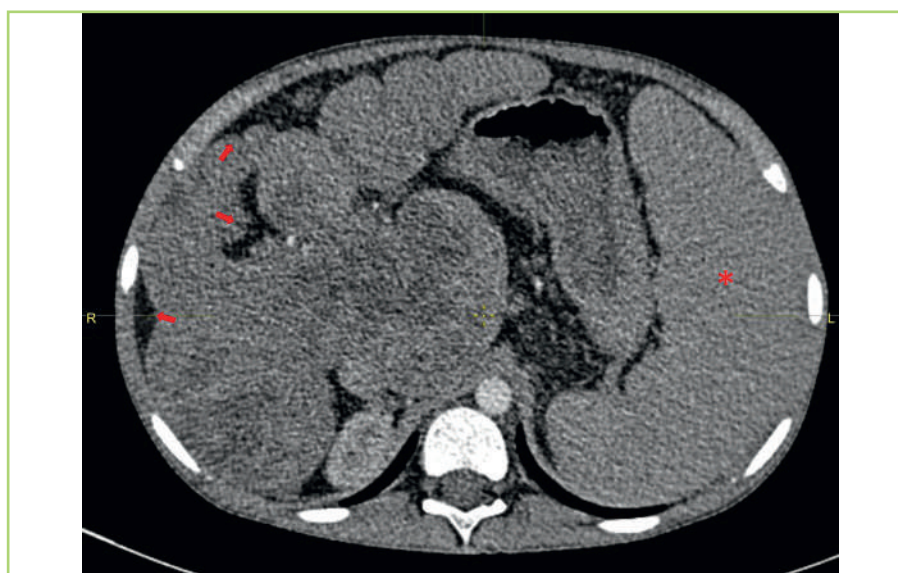


Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, аксиальная плоскость. Цирротическая трансформация печени: неровность и бугристость контуров (красные стрелки) с неоднородностью паренхимы, спленомегалия (звездочка) [предоставлено авторами] / Contrast-enhanced abdominal computed tomography (axial image). Cirrhotic transformation of the liver with an irregular nodular contour (red arrows) and heterogeneous hepatic parenchyma, splenomegaly (star) [provided by the authors]

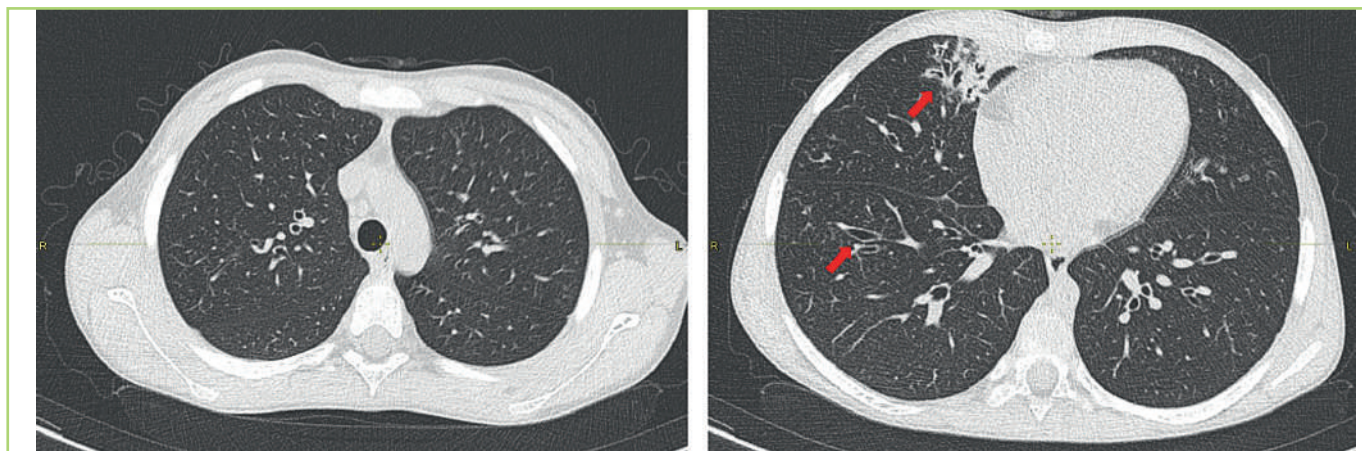


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки, аксиальная плоскость. Множественные мешотчатые бронхоэктазы (красные стрелки), преимущественно в средних и нижних отделах правого легкого [предоставлено авторами] / Chest computed tomography (axial image). Multiple saccular bronchiectases (red arrows), predominantly involving the middle and lower regions of the right lung [provided by the authors]

fumigatus с последующей противогрибковой терапией. Одновременно отмечалось тяжелое прогрессирующее поражение бронхолегочной системы. По данным компьютерной томографии легких определялись цилиндрические и мешотчатые бронхоэктазы преимущественно в средних и нижних отделах правого легкого, признаки хронического бронхиолита, участки ателектазов с отрицательной динамикой (рис. 2). Функция внешнего дыхания до 2024 года была сохранной. В 2024 году выявлены рестриктивные нарушения: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) – 70% от должного, форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) – 66% от должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 88% от должного.

В начале 2024 году развилось одно из наиболее тяжелых осложнений портальной гипертензии – кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, потребовавшее госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии. Пациенту были выполнены трансфузии компонентов крови и эндоскопическое лигирование варикозных вен пищевода.

К февралю 2024 года у пациента была документирована стадия сформировавшегося МВ-ассоциированного цирроза печени класса В по Чайлд-Пью с выраженной портальной гипертензией, варикозным расширением вен пищевода, гиперспленизмом, асцитическим синдромом и нарушением синтетической функции печени (гипоальбуминемия – 29 г/л, общий билирубин – 53 мкмоль/л, международное нормализованное отношение, МНО, – 2,2),

что ограничивало возможность обратного развития структурных изменений на фоне патогенетической терапии.

Решение об инициации CFTR-модулирующей терапии комбинацией ЭТИ было принято по заключению мультидисциплинарной врачебной комиссии с участием специалистов федерального центра, с индивидуальной оценкой соотношения ожидаемой пользы и риска. Основанием служили тяжелое течение генетически подтвержденного МВ и наличие в генотипе патогенного варианта F508del. Терапия назначалась по жизненным показаниям, при отсутствии альтернативного патогенетического лечения. Препарат Трикафта® (Vertex Pharmaceuticals, США) был назначен в скорректированном режиме с чередованием дозы: первый день – две таблетки ивакафтора 75 мг + элексакафтора 100 мг + тезакафтора 50 мг, второй день – одна таблетка ивакафтора 75 мг + элексакафтора 100 мг + тезакафтора 50 мг, без применения вечерней дозы ивакафтора 150 мг.

В начале приема пациент отметил улучшение самочувствия: уменьшение кашля, количества мокроты, болей в животе. После начала терапии он продолжил получать базисное лечение МВ. Одновременно была запланирована консультация специалистов центра трансплантации для определения возможности и сроков трансплантации печени. В дальнейшем, несмотря на предпринимаемые специалистами попытки связи, пациент фактически выбыл из регулярного наблюдения специалистов по МВ.

В течение 2024–2025 гг. контроль функции легких, печеночных показателей, нутритивного статуса, коррекция терапии и наблюдение за возможными нежелательными явлениями на фоне приема Трикафты® проводились нерегулярно, специализированная оценка динамики заболевания отсутствовала несмотря на ухудшение состояния пациента.

С января 2026 г. отмечено значительное прогрессирование печеночной недостаточности. Пациент ежемесячно госпитализировался в стационар по месту жительства в связи с нарастанием асцита, увеличением объема живота, ухудшением общего состояния и проявлениями декомпенсации цирроза печени.

Последняя госпитализация в июне 2026 г. по поводу тяжелого обострения МВ, осложненного двусторонней пневмонией (рис. 3), дыхательной недостаточностью III степени, декомпенсированным МВ-ассоциированным циррозом печени (Чайлд-Пью класса С), гепаторенальным синдромом и хронической болезнью почек. При поступлении отмечались лихорадка до 39 °С, кашель со слизисто-гнойной мокротой, выраженная слабость, одышка, сонливость, дезориентация и снижение аппетита.

Несмотря на интенсивную антибактериальную и поддерживающую терапию состояние прогрессивно ухудшалось. Развилась печеночная энцефалопатия с нарушением сознания, потребовавшая перевода в отделение интенсивной терапии и проведения инвазивной вентиляции легких (ИВЛ).

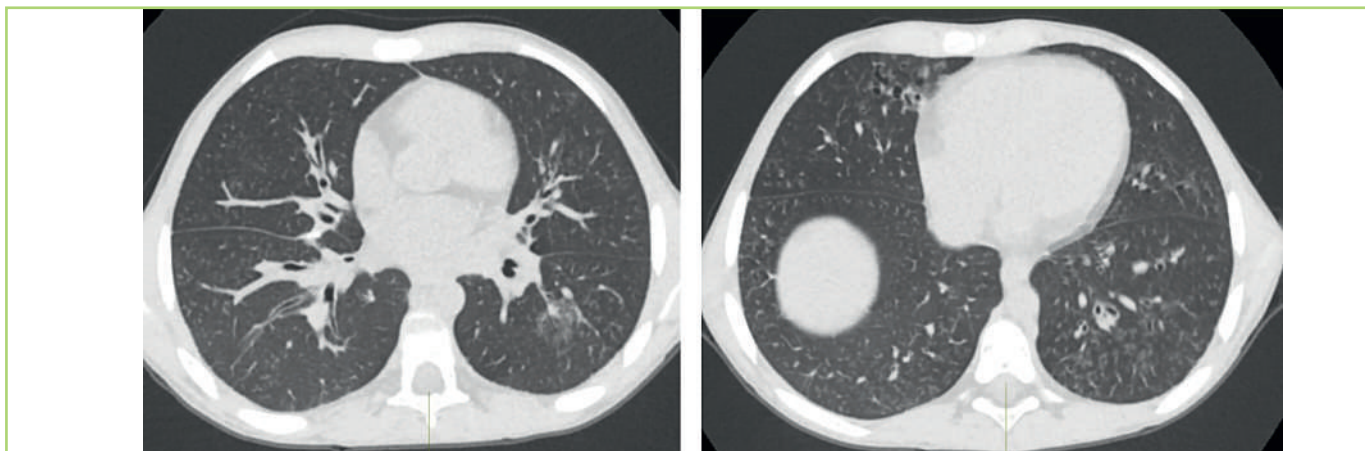


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки, аксиальная плоскость. Мешотчатые бронхоэктазы, преимущественно в нижних отделах правого легкого; инфильтративные изменения в 6-м сегменте левого легкого; признаки бронхиолита в базальных отделах обоих легких [предоставлено авторами] / Chest computed tomography (axial image). Saccular bronchiectases, predominantly involving the lower regions of the right lung; infiltrative changes in segment 6 of the left lung; and signs of bronchiolitis in the basal regions of both lungs g [provided by the authors]

Отмечались признаки полиорганной недостаточности: выраженный респираторный и метаболический ацидоз (рН крови до 7,11), гиперкапния (PaCO_2 до 77 мм рт. ст.), гипоксемия (снижение SpO_2 до 77,9%), повышение лактата до 9 ммоль/л, тяжелая гипонатриемия (натрий до 115 ммоль/л), прогрессирующая почечная недостаточность (креатинин до 528 мкмоль/л), выраженная тромбоцитопения (тромбоциты до $24 \times 10^9/\text{л}$), анемия (гемоглобин до 86 г/л), лейкоцитоз до $52,2 \times 10^9/\text{л}$, гипоальбуминемия до 20 г/л, увеличение АЛТ и АСТ. По данным ультразвукового исследования выявлены выраженная спленомегалия и массивный асцит. 28.06.2026 г. на фоне ИВЛ, нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности и необходимости вазопрессорной поддержки произошел остановка кровообращения. Зафиксирован летальный исход.

ДИСКУССИЯ

Внедрение CFTR-модуляторов существенно изменило прогноз при МВ, однако у пациентов с МВ-ассоциированным поражением печени эффективность терапии неотделима от условий ее безопасного применения. Ключевой особенностью случая является не столько исходно тяжелое состояние пациента, сколько сочетание двух обстоятельств: инициация потенциально гепатотоксичной таргетной терапии на стадии сформировавшегося цирроза с портальной гипертензией и последующая утрата регулярного специализированного наблюдения на протяжении почти двух лет.

Данные мировой литературы о применении ЭТИ при уже сформировавшемся поражении печени ограничены. Protich и соавт. в ретроспективной серии из 11 педиатрических пациентов с исходно тяжелым МВ-ассоциированным поражением печени (у 6 терапия начата в редуцированном режиме) отметили значимый прирост максимального ОФВ_1 на 14,27% ($p = 0,007$) и тенденцию к снижению АСТ ($-15,18$ Ед/л; $p = 0,054$) без случаев печеночной декомпенсации, при этом ни у одного пациента не потребовалось прекращения терапии. В коррекции дозы нуждались 4 пациента в связи с повышением трансаминаз и/или билирубина. Авторы подчеркивают, что безопасность такого назначения обеспечивается именно тщательным мониторингом [8].

Вместе с тем риск гепатотоксичности сохраняется на всем протяжении лечения, а цирроз печени в российских клинических рекомендациях отнесен к группам риска развития нежелательных реакций на фоне таргетной терапии [1]. В инструкции по применению препарата содержится предупреждение о риске лекарственного поражения печени и печеночной недостаточности, в том числе с исходами в трансплантацию или смертельный исход, при этом повреждение печени регистрировалось в интервале от первого месяца терапии до 15 месяцев от ее начала. Рекомендованный режим контроля АЛТ, АСТ, ЩФ и билирубина предусматривает оценку до начала терапии, далее ежемесячно в течение первых 6 месяцев и каждые 3 месяца на протяжении всего

периода наблюдения, а у пациентов с повышением трансаминаз в анамнезе требуется более частый мониторинг функции печени [9]. Показанием к временному прекращению терапии служит повышение АЛТ или АСТ > 5 верхних границ нормы (ВГН) либо > 3 ВГН в сочетании с уровнем общего билирубина > 2 ВГН, а возобновление приема после купирования нежелательной реакции рекомендуется с половинной дозы [1]. Alenezi и соавт. описали развитие лекарственного поражения печени после 30 месяцев стабильной терапии с повышением АЛТ > 1500 Ед/л [6], а в регистровом исследовании Кондратьевой и соавт. (900 пациентов, 36 месяцев наблюдения) медианные значения печеночных проб оставались в пределах нормы и лишь у одного пациента отмечалось повышение трансаминаз > 5 ВГН [10].

Назначение тройной терапии при нарушении функции печени регламентировано отдельно: препарат не должен применяться при классе С по Чайлд-Пью и не рекомендован при классе В, а при принятии решения о применении предусмотрена уменьшенная доза с чередованием схемы приема — в первый день две таблетки ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор утром, во второй день одна таблетка утром, при этом вечерний прием ивакафтора не проводится [9]. Основанием служат результаты исследования Viswanathan и соавт., показавшего необходимость редукции дозы у лиц с умеренным нарушением функции печени [11]. Согла- сительные рекомендации по ведению

гепатобилиарной патологии при МВ также носят ограничительный характер. Экспертная группа не смогла высказаться за или против применения CFTR-модуляторов при далеко зашедшем поражении печени с портальной гипертензией без декомпенсации ввиду недостаточности данных и рекомендовала воздержаться от их назначения при декомпенсированном течении, определяемом по критериям стойкого МНО > 1,5, повышения прямого билирубина, гипоальбуминемии, рефрактерного асцита или энцефалопатии [5]. У представленного пациента терапия была инициирована именно в этой пограничной зоне: поражение печени класса В по Чайлд-Пью, наличие жизненных показаний, на основании заключения экспертной мультидисциплинарной комиссии при отсутствии альтернативной патогенетической терапии.

Отдельного обсуждения заслуживает приверженность динамическому наблюдению как самостоятельный фактор риска. Sears и соавт. при анализе регистра пациентов с МВ (США, 2004-2016 гг.) установили, что не менее одного эпизода перерыва в наблюдении продолжительностью 12 месяцев и более имели 35% больных, причем такие эпизоды были ассоциированы со снижением ОФВ₁ на последующем визите (-0,81%; 95% ДИ -1,00, -0,61), а у молодых взрослых, гомозиготных по F508del, различие достигало -2,1% [7, 13]. Согласно клиническим рекомендациям, частота визитов определяется тяжестью состояния и составляет 1 раз в 1-3 месяца, а пациенты с тяжелыми формами заболевания должны наблюдаться ежемесячно; при циррозе печени дополнительно предусмотрены контроль коагулограммы 1 раз в 3-6 месяцев и эзофагогастродуоденоскопия для оценки состояния варикозно расширенных вен пищевода 1 раз в 6-12 месяцев [1].

Дополнительным фактором риска в эпоху CFTR-модуляторов становится субъективное благополучие пациента: по данным опроса членов Немецкой ассоциации муковисцидоза (406 респондентов, из них 276 получали тройную терапию), 93% отмечали уменьшение или исчезновение кашля и 91% мокроты, при этом 80,4% сообщили о сокращении объема сопутствующей ингаляционной терапии [14]. Аналогичная тенденция подтверждена в проспективном наблюдении Sagel и соавт. [15]

В нашем клиническом случае утрата регулярного наблюдения совпала с двумя дополнительными факторами: переходом пациента из педиатрической службы во взрослую сеть и субъективным улучшением самочувствия на фоне начатой таргетной терапии, тогда как прогрессирование поражения печени протекало малосимптомно и не коррелировало с респираторным статусом. Период 2024-2025 гг., прошедшийся одновременно на интервал максимального риска лекарственного поражения печени и на этап, требовавший активного продвижения по трансплантационному маршруту, остался без врачебного контроля. В результате были утрачены обе возможности, которые обеспечивают динамическое наблюдение, а именно своевременная коррекция дозы или временная отмена препарата и объективная оценка скорости прогрессирования цирроза для определения показаний к трансплантации. Это особенно значимо с учетом данных о том, что продолжение CFTR-модулирующей терапии в периперационном периоде трансплантации печени ассоциировано с благоприятными респираторными и нутритивными исходами у пациентов с МВ [12].

Показательно, что клинические рекомендации включают в критерии мониторинга безопасности таргетной терапии оценку психоэмоциональной сферы с определением уровня тревоги и депрессии и консультацией медицинского психолога до и после начала лечения [1], что отражает признание психологической составляющей приверженности как неотъемлемого компонента ведения таких пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай демонстрирует неблагоприятный исход у пациента с МВ-ассоциированным циррозом печени, получавшего ЭТИ и выпавшего из врачебного наблюдения. Отсутствие динамического контроля не позволило своевременно оценить функцию печени, скорректировать терапию и определить показания к трансплантации, что сопровождалось развитием декомпенсации цирроза, полиорганной недостаточности и летальным исходом.

Таким образом, у пациентов с тяжелым поражением печени высокоэффективная таргетная терапия не снижает, а повышает требования к регулярности наблюдения. Субъективное улучшение

на фоне лечения является ожидаемым эффектом, но не критерием благополучия и не основанием для сокращения объема контроля. Приверженность динамическому наблюдению следует рассматривать как самостоятельный компонент безопасности терапии, требующий целенаправленной работы с пациентом и его семьей, включая психологическое сопровождение и разъяснение важности непрерывного мониторинга. **ЛВ**

Информированное согласие: Письменное информированное согласие на публикацию клинических данных и изображений было получено от законного представителя пациента; авторы подтверждают, что данные представлены в деперсонализированном виде, исключающем идентификацию пациента.

Informed consent: Written informed consent for publication of the clinical data was obtained from the patient's legal representative; identifying details have been omitted or altered where possible.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). Ссылка активна на 21.07.2026. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines: Cystic fibrosis. Accessed: July 21, 2026. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_3/.
2. Mouliade C., Parlati L., Tzedakis S., Collier M., Bouam S., Vallet-Pichard A., D'Halluin-Venier V., Kanaan R., Pol S., Sogni P., Burgel P. R., Mallet V.; Demosthenes Research Group. Cystic fibrosis liver disease progression in the era of elxacaftor-tezacaftor-ivacaftor. *JHEP Rep.* 2025; 7 (10): 101512. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2025.101512>.
3. Colombo C., Lanfranchi C., Tosetti G., Corti F., Primignani M. Management of liver disease and portal hypertension in cystic fibrosis: a review. *Expert Rev Respir Med.* 2024; 18 (5): 269-281. <https://doi.org/10.1080/17476348.2024.2365842>.
4. Debray D., Kelly D., Houwen R., Strandvik B., Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros.* 2011; 10 (2): S29-S36. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60006-4](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60006-4).

5. Sellers Z. M., Assis D. N., Paranjape S. M., Sathe M., Bodewes F., Bowen M., Cipolli M., Debray D., Green N., Hugan K. S., Hunt W. R., Leey J., Ling S. C., Morelli G., Peckham D., Pettit R. S., Philbrick A., Stoll J., Vavrina K., Allen S., Goodwin T., Hempstead S. E., Narkewicz M. R. Cystic fibrosis screening, evaluation, and management of hepatobiliary disease consensus recommendations. *Hepatology*. 2024; 79 (5): 1220-1238. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000646>.
6. Alenezi A. F., Sachar Y., Sandhu A. Delayed-onset drug-induced liver injury in a cystic fibrosis patient on long-term elixacaftor/ivacaftor/tezacaftor therapy: A case report and literature review. *Can Liver J*. 2025; 8 (3): 493-497. <https://doi.org/10.3138/canlivj-2025-0028>.
7. Sears E. H. Jr., Hinton A. C., Lopez-Pintado S., Lary C. W., Zuckerman J. B. Gaps in Cystic Fibrosis Care Are Associated with Reduced Lung Function in the U.S. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. *Ann Am Thorac Soc*. 2023; 20 (9): 1250-1257. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202211-951OC>.
8. Protich H. E., Molleston J. P., Bozic M., Pettit R. S. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor use in Pediatric Cystic Fibrosis Patients with Advanced Liver Disease. *J Cyst Fibros*. 2024; 23 (6): 1122-1128. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2024.03.011>.
9. TRIKAFTA (elixacaftor, tezacaftor and ivacaftor; ivacaftor). Prescribing Information. Vertex Pharmaceuticals Inc. Ссылка активна на 21.07.2026. [TRIKAFTA (elixacaftor, tezacaftor and ivacaftor; ivacaftor). Prescribing Information. Vertex Pharmaceuticals Inc. Accessed July 21, 2026] https://pi.vrtx.com/files/uspi_elixacaftor_tezacaftor_ivacaftor.pdf.
10. Кондратьева Е. И., Воронкова А. Ю., Красовский С. А., Степаненко Т. А., Горинова Ю. В., Сергиенко Д. Ф., Мельяновская Ю. Л., Кондратенко О. В., Куцев С. И. Эффективность и безопасность терапии препаратом элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор при муковисцидозе после 36 месяцев терапии. *Пульмонология*. 2026; 36 (2): 217-227. *Kondratyeva E. I., Voronkova A. Yu., Krasovskiy S. A., Stepanenko T. A., Gorinova Yu. V., Sergienko D. F., Melyanovskaya Yu. L., Kondratenko O. V., Kuisev S. I.* Efficacy and safety of elixacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in cystic fibrosis after 36 months of therapy. *Pulmonologiya*. 2026; 36 (2): 217-227. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2026-36-2-217-227>.
11. Viswanathan L., Bachman E., Tian S., et al. Phase 1 Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects Without Cystic Fibrosis With Moderate Hepatic Impairment. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2022; 47 (6): 817-825. <https://doi.org/10.1007/s13318-022-00791-8>.
12. Naimimohasses S., Ray A., Tan E., et al. Impact of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulating Therapies on Liver Transplant Outcomes. *Gastro Hep Adv*. 2025; 5 (2): 100810. <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2025.100810>.
13. Love A. J., Quon B. S. Falling through the Cracks-The Impact of Care Gaps on Lung Function Loss in Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2023; 20 (9): 1235-1236. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202305-459ED>.
14. Ahting S., Vogel M., Wollschläger B., Henn C., Ludwig C., Issa U., Strehlow A. L., vom Hove M., Hentschel J., Prenzel F. Discontinuation of supportive therapies in people with cystic fibrosis treated with elixacaftor/tezacaftor/ivacaftor – A patient-reported outcomes' study. *Respir Med*. 2025; 249: 108464. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2025.108464>.
15. Sagel S. D., Vu P., Heltshe S. L., Solomon G. M., Kelly A., Pittman J., Rosenfeld M., Ratjen F. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor is associated with long-term reduction in use of chronic respiratory therapies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2026; 25 (3): 450-456. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2025.11.016>.

Сведения об авторах:

Мержоева Замира Магомедовна, к.м.н., начальник отдела анализа кадровой политики и мониторинга организации медицинской помощи Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология», доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; zamira.merzhoeva@bk.ru

Суворова Ольга Александровна, ассистент кафедры пульмонологии

Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; Olga.a.suvorova@mail.ru

Левина Юлия Алексеевна, аспирант кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; yu1999levina@gmail.com

Лавгинова Баина Баатровна, аспирант кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; baris15@yandex.ru

Антонов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, главный научный сотрудник Института пульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 454021, Челябинск, ул. Островского, 81; ant-vn@yandex.ru

Авдеев Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Национального медицинского

исследовательского центра по профилю «пульмонология», заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; serg_avdeev@list.ru

Information about the authors:

Zamira M. Merzhoeva, *Cand. of Sci. (Med.)*, Head of the Department for Analysis of Personnel Policy and Monitoring of the Organization of Medical Care, National Medical Research Center for Pulmonology, Associate Professor of the Department of Pulmonology, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia; zamira.merzhoeva@bk.ru

Olga A. Suvorova, *Assistant, Pulmonology Department*, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia; Olga.a.suvorova@mail.ru

Iuliia A. Levina, *Resident, Department of Pulmonology*, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia; yu1999levina@gmail.com

Baina B. Lavginova, *Resident, Department of Pulmonology*, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia; yu1999levina@gmail.com

Vladimir N. Antonov, *Dr. of Sci. (Med.)*, Professor of the Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, Chief Researcher, Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 81 Ostrovskogo str., Chelyabinsk, 454021, Russia; ant-vn@yandex.ru

Sergey N. Avdeev, *Dr. of Sci. (Med.)*, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian

Federation, Director of the National Medical Research Center for Pulmonology, Head of the Department of Pulmonology, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia; serg_avdeev@list.ru

Поступила/Received 10.07.2026

Поступила после рецензирования/Revised 11.08.2026

Принята в печать/Accepted 12.08.2026