

Опыт применения препарата маннитол (Бронхитол-Фармаксис) у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Московском регионе

В.Д.Шерман^{1,2}, А.Ю.Воронкова^{1,2}, Е.И.Кондратьева^{1,2}, Е.К.Жекайте^{1,2}, А.В.Черняк³

1 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115522, Москва, ул. Москворечье, 1;

2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»: 141009, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, 24А с. 1;

3 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

Информация об авторах

Шерман Виктория Давидовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова», врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»; тел.: (499) 612-86-07; e-mail: tovika@yandex.ru (<https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>)

Воронкова Анна Юрьевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова», врач отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»; тел.: (499) 612-86-07; e-mail: voronkova111@yandex.ru (<https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова», заведующая отделением муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»; тел.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Жекайте Елена Кястутисовна — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова», врач отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»; тел.: (499) 612-86-07; e-mail: elena_zhekaite@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Черняк Александр Владимирович — к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; SPIN-код: 9328-6440; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Резюме

Целью наблюдательного одноцентрового исследования клинической эффективности и переносимости маннитолы явилась оценка опыта применения указанного препарата у пациентов детского возраста с муковисцидозом (МВ) в дозе 400 мг 2 раза в день в течение 8 нед. в Московском регионе. **Материалы и методы.** В 2018 г. на базе отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей» проведено 2-месячное исследование эффективности и переносимости ингаляционного маннитолы у детей. Критериями включения в исследование явилось успешное выполнение пациентом старше 9 лет с подтвержденным диагнозом МВ теста на переносимость ингаляционного маннитолы (препарат Бронхитол-Фармаксис) — *Bronchitol Inhaled Dose Assessment (BIDA)*. **Результаты.** При оценке динамики основных показателей функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, форсированная жизненная емкость легких) отмечены достоверные изменения в течение 1-го и 2-го месяцев наблюдения, несмотря на достаточно высокие исходные показатели функции легких и непродолжительность исследования. На фоне применения маннитолы значительно сократилось время ингаляции по сравнению с проводимыми ранее ингаляциями растворов муколитических препаратов. Полученные данные свидетельствуют о хорошей переносимости указанного препарата детьми с МВ в течение периода наблюдения, преимуществах ингаляции сухой порошковой формы и его клинической эффективности. **Заключение.** Получен очередной положительный опыт применения маннитолы у пациентов с МВ в Российской Федерации.

Ключевые слова: муковисцидоз, ингаляционная терапия, муколитический препарат, функция легких.

Для цитирования: Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Черняк А.В. Опыт применения препарата маннитол (Бронхитол-Фармаксис) у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Московском регионе. *Пульмонология*. 2019; 29 (4): 436–442. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-436-442

An experience of treatment with inhaled mannitol in pediatric cystic fibrosis patients at Moscow region

Viktoriya D. Sherman^{1,2}, Anna Yu. Voronkova^{1,2}, Elena I. Kondrat'yeva^{1,2}, Elena K. Zhekaite^{1,2}, Aleksandr V. Chernyak³

1 – Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1155478, Russia;

2 – Moscow Regional State Referral Center for Children: ul. Komintern 24A, build.1, Mytishchi of Moscow Region, 1141007, Russia;

3 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Author information

Viktoriya D. Sherman, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center; pediatrician at Department of Cystic Fibrosis, Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: tovika@yandex.ru (<https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>)

Anna Yu. Voronkova, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center; physician at Department of Cystic Fibrosis, Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: voronkova111@yandex.ru (<https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Elena I. Kondrat'eva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center, Head of Department of Cystic Fibrosis, Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena K. Zhekayte, Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center; physician at Department of Cystic Fibrosis, Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: elena_zhekayte@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Aleksandr V. Chernyak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; SPIN: 9328-6440; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Abstract

The objective of this study was to assess clinical efficacy and safety of inhaled mannitol (Bronchitol-Pharmaxis) in cystic fibrosis (CF) children at Moscow region. **Methods.** The study was designed as a single centre, observational study. Inclusion criteria were age > 9 years, confirmed diagnosis of CF and tolerability of mannitol in the BIDA test (Bronchitol Inhaled Dose Assessment). Mannitol was administered in the dose of 400 mg (10 capsules, 40 mg each) b.i.d. after inhalation of a short-acting bronchodilator. The patients also received basic therapy excluding inhaled hypertonic saline. The treatment duration was 8 weeks. Patients visited a physician at the study beginning and over 8 weeks of treatment; lung function (FEV₁, FVC) and blood oxygen saturation (SatO₂) were measured at each visit. **Results.** Lung function was stable or tended to improvement during the study. Time spent to inhalations of mannitol shortened compared to previous treatment with inhaled mucolytics and hypertonic saline. Inhaled mannitol was well-tolerated. **Conclusion.** The study demonstrated good tolerability and clinical efficacy of inhaled mannitol in CF children. Dry-powder formulation is also beneficial due to shorter time required for inhalation.

Key words: cystic fibrosis, inhalation therapy, mucolytic drug, lung function.

For citation: Sherman V.D., Voronkova A.Yu., Kondrat'yeva E.I., Zhekayte E.K., Chernyak A.V. An experience of treatment with inhaled mannitol in pediatric cystic fibrosis patients at Moscow region. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (4): 436–442 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-436-442

Муковисцидоз (МВ) — генетически обусловленное прогрессирующее заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов с нарушением функции ионных каналов и формированием обезвоженного вязкого секрета. Тяжесть течения заболевания и прогноз для пациентов с МВ более чем на 90 % определяется поражением легких [1]. Основу хронического бронхолегочного патологического процесса составляет порочный круг, сформированный хронической инфекцией дыхательных путей, нейтрофильным воспалением и прогрессирующей бронхиальной обструкцией, поэтому терапия МВ носит комплексный характер и направлена на коррекцию всех патологических процессов. Особое место занимают мукоактивные препараты, которые в настоящее время условно разделены на 2 группы. К группе истинных муколитических препаратов, основной целью действия которых является нормализация вязкоэластических свойств бронхиального секрета, относятся генно-инженерный муколитический препарат Дорназа альфа, N-ацетилцистеин и амброксола гидрохлорид. При использовании рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы Дорназа альфа достоверно улучшается функция легких и уменьшается число обострений [2]. К группе регидратантов относятся гипертонический раствор (ГР) хлорида натрия (NaCl) и ингаляционный маннитол. Основным свойством указанных препаратов является увеличение водной составляющей бронхиального секрета, при этом компенсируется дефект хлорных каналов, обусловленный мутациями в гене *CFTR* (*Cystic fibro-*

sis transmembrane conductance regulator). Наиболее хорошо изученным препаратом этой группы является ГР NaCl, широко применяемый для лечения больных МВ [3–6]. В попытке улучшить переносимость ГР NaCl у пациентов с МВ в последние годы применяется раствор ГР NaCl с добавлением гиалуроновой кислоты [7–11].

Частота применения ГР NaCl и препарата Дорназа альфа в разных странах по данным Европейского регистра по муковисцидозу (2016)¹ и Регистра американского фонда помощи больным муковисцидозом (2017)² представлена в табл. 1.

С возрастом применение ГР NaCl снижается из-за непереносимости (рис. 1). Опыт назначения показывает, что снижение комплаентности к терапии ГР обычно связано с чувством першения в горле и неприятным соленым вкусом, усилением кашля, бронхоспазмом, раздражением дыхательных путей, что приводит к отказу от ингаляций [12–14].

В связи с непереносимостью частью пациентов ингаляций ГР NaCl [15] возник интерес к применению ингаляционного маннитола. Кроме того, клинический эффект при применении препарата Дорназа альфа достигается далеко не в 100 % случаев. Маннитол применяется в качестве дополнительной терапии при прогрессировании заболевания на фоне ингаляций Дорназа альфа. Ингаляционный маннитол зарегистрирован в Российской Федерации под торговым наименованием Бронхитол-Фармаксис.

Д-маннитол является изомером D-сорбитола, он не гигроскопичен, стабилен и обладает приятным сладковатым вкусом. Препарат плохо всасывается

¹ ECFS Patient Registry Annual Data Report. 2016 data. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSR_Report2016_06062018.pdf [Accessed: August 15, 2018].

² 2017 Patient Registry Annual Data Report. Available at: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> [Accessed: August 15, 2018].

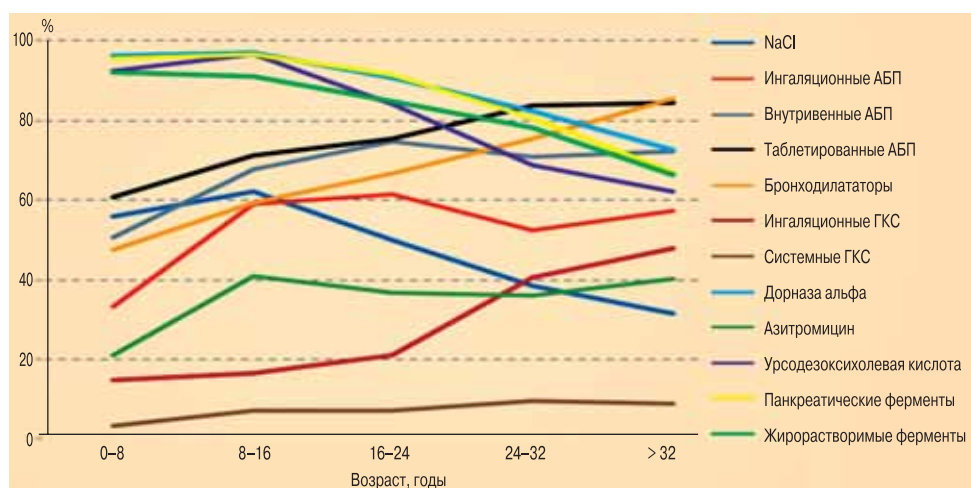


Рис. 1. Объем медикаментозной терапии в зависимости от возраста больных согласно данным Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации (2016) [15]
Примечание: АБП – антибактериальные препараты; ГКС – глюкокортикостероиды.
Figure 1. Pharmacological therapy according to the patient's age. Data were obtained from the Russian CF Registry, 2016 [15]

при употреблении внутрь. Безопасен при использовании в качестве вспомогательного компонента при производстве пероральных, парентеральных лекарственных препаратов (соответствует требованиям Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration – FDA*). Размер частиц D-маннитола – 3 мкр – оптимален для распределения в дыхательных путях.

В вопросах повышения комплаентности терапии, особенно у подростков, важную роль играет порошковая форма маннитола с быстрой доставкой через компактный порошковый ингалятор.

Действие маннитола основано на регидратации обедненного слоя поверхностной жидкости в дыхательных путях; снижении вязкости слизи, изменении поверхностных свойств слизи (что улучшает транспорт ионов), повышении частоты биения ресничек и эффективности кашля [16–18]. При совокупном воздействии указанных факторов улучшается мукоцилиарный клиренс. Механизм действия представлен на рис. 2.

Маннитол уже одобрен для использования больными МВ в Австралии, Австрии, Германии, Дании,

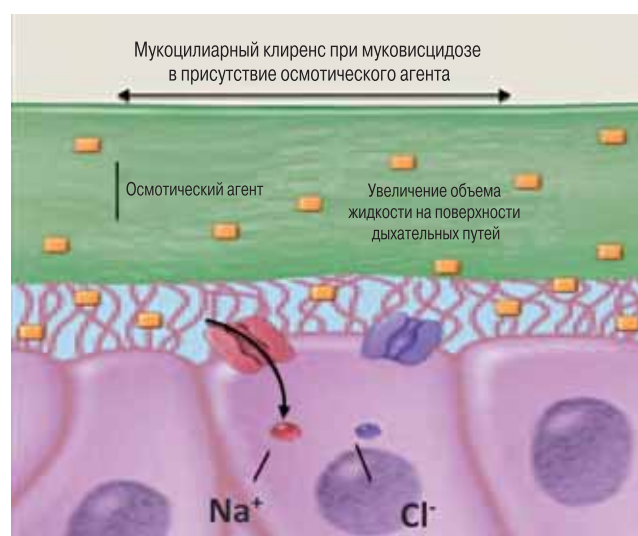


Рис. 2. Механизм мукоцилиарного клиренса при муковисцидозе в присутствии осмотического агента
Figure 2. Mechanism of mucociliary clearance in CF under a treatment with a hyperosmolar agent

Таблица 1
Частота применения ингаляционной терапии гипертоническим раствором хлорида натрия и препаратом рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы Дорназа альфа по данным Европейского регистра по муковисцидозу (2016)¹ и Регистра американского фонда помощи больным муковисцидозом (2017)²; %

Table 1
Patients treated with inhaled hypertonic saline and dornase alpha according to data of European Cystic Fibrosis Registry, 2016¹, and the Registry of American Foundation for Cystic Fibrosis, 2017 (%)²

Страна	Ингаляции ГР NaCl	Ингаляции Дорназа альфа
Австрия	58,24	47,43
Бельгия	54,41	71,83
Болгария	56,43	82,15
Чехия	50,94	60,68
Дания	Данных нет	84,44
Франция	8,95	47,95
Германия	75,72	50,95
Греция	35,02	65,32
Венгрия	66,46	56,81
Ирландия	52,19	51,67
Израиль	70,08	69,52
Италия	44,47	31,51
Латвия	91,67	63,89
Литва	0	83,33
Люксембург	62,50	65,62
Молдова	91,31	2,17
Македония	48,62	74,31
Нидерланды	27,12	63,52
Норвегия	69,13	60,00
Португалия	22,57	72,10
Румыния	96,00	84,00
РФ	52,84	91,66
Сербия	94,12	51,18
Словакия	5,67	60,32
Словения	87,25	30,39
Испания	58,75	28,98
Швеция	68,72	26,19
Швейцария	67,44	43,38
Турция	8,63	89,46
Украина	99,33	56,00
Великобритания	29,59	60,16
США	72,1	91,6

Примечание: ГР – гипертонический раствор.

Швеции, Ирландии, Великобритании, Италии, Чехии, Греции; список стран постоянно расширяется. Эффективность и безопасность ингаляционного маннитола изучалась в ряде рандомизированных краткосрочных и долгосрочных исследований с участием от 30 до 400 пациентов, в т. ч. детей [19, 20]. По результатам большинства исследований продемонстрированы безопасность маннитола для ингаляций и его положительный эффект в отношении показателей функции внешнего дыхания (ФВД) в виде прироста объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) на 10 %, а также хорошей переносимости препарата у ≥ 90 % пациентов [21, 22].

В Российской Федерации опыт применения препарата практически отсутствует, особенно у детей до 18 лет.

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности и безопасности применения ингаляционного маннитола у детей, больных МВ.

Материалы и методы

В 2018 г. в Российском центре муковисцидоза на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей» проведено 2-месячное исследование эффективности и переносимости ингаляционного маннитола у детей.

Критериями включения в исследование являлись наличие МВ, подписание информированного согласия, успешное выполнение пациентом теста на переносимость препарата Бронхитол-Фармаксис (*Bronchitol Inhaled Dose Assessment* – BIDA).

В рамках наблюдательного исследования пациенты ($n = 12$; возраст – 9,8–17,5 года) после успешного выполнения BIDA-теста получали маннитол в течение 2 мес.

Маннитол назначался по 400 мг (10 капсул по 40 мг) 2 раза в день согласно инструкции с предварительной ингаляцией бронхолитического препарата короткого действия. При этом пациенты получали базисную терапию, включая ингаляции Дорназа альфа и исключая ингаляции ГР NaCl. Курс лечения составил 8 нед.

Очные визиты к врачу, в ходе которых оценивались показатели ФВД (ОФВ₁, форсированная жизненная емкость легких – ФЖЕЛ, сатурация гемоглобина кислородом – SatO₂), назначались в начале исследования и через 8 нед. терапии. В числе клинических параметров оценивались возраст, пол, масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ) и микробная флора. Спирометрия проводилась при помощи аппарата *Easy on-PC* (*ndd Medical Technologies*, Цюрих, Швейцария). ФВД считалась нормальной при ФЖЕЛ > 80 %, ОФВ₁ > 80 % [23]. ИМТ оценивался с помощью программного продукта Всемирной организации здравоохранения *Anthro*³.

³ World Health Organization WHO Anthro (version 3.2.2, January 2011) and macros. Available at: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/> [Accessed: August 15, 2018].

Таблица 2
Общая характеристика пациентов ($n = 12$),
получавших маннитол

Table 2
Common characteristics of patients treated with inhaled
mannitol ($n = 12$)

Показатель	Маннитол
Возраст, годы ($\pm SD$)	13,2 $\pm$ 2,8
Пол:	
• мужчины	6
• женщины	6
Рост, см	155,8 $\pm$ 14,7
Масса, кг	43,7 $\pm$ 10,5
ИМТ, кг / м ²	17,7 $\pm$ 1,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	7 (58,0)
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	10 (83,0)
MRSA, n (%)	1 (8,3)
<i>Achromobacter</i> spp., n (%)	1 (8,3)
Генотип*, n (%):	
• «тяжелый»	11 (91,7)
• «мягкий»	1 (8,3)
Дорназа альфа, n (%)	11 (91,7)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; MRSA – метициллин-резистентный стафилококк; * – сведения о генотипе получены из карт пациентов, наблюдаемых в Российском центре муковисцидоза.

Note. *, genotype data were obtained from medical records of patients followed-up in the Russian Center for Cystic Fibrosis.

Характеристика группы наблюдения представлена в табл. 2.

Для обработки данных использовались методы описательной статистики. Проверка выборок на нормальность распределения осуществлялась при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Сравнение производилось с применением t-критериев Стьюдента, U-критерия Манна–Уитни, критериев Уилкоксона и *Single test*. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке динамики основных показателей ФВД (ФЖЕЛ, ОФВ₁) отмечены достоверные изменения в течение 1-го и 2-го месяцев наблюдения, несмотря на достаточно высокие исходные показатели функции легких и непродолжительность исследования. Тенденция к росту средних показателей ФВД к концу 2-го месяца терапии очевидна (рис. 3–4).

Отсутствие значительного прироста показателей функции легких за короткий период также показано в предыдущих исследованиях *E.Daviskas et al.* и *M.D.Goldman et al.* [24–26]. При этом у пациентов, применявших маннитол в течение 6 нед., отмечалось существенное улучшение функции легких [22].

Наряду с показателями спирометрии оценивались переносимость препарата, частота обострений на фоне его применения, легкость отхождения мокроты, удобство применения, вкус, микробиологиче-

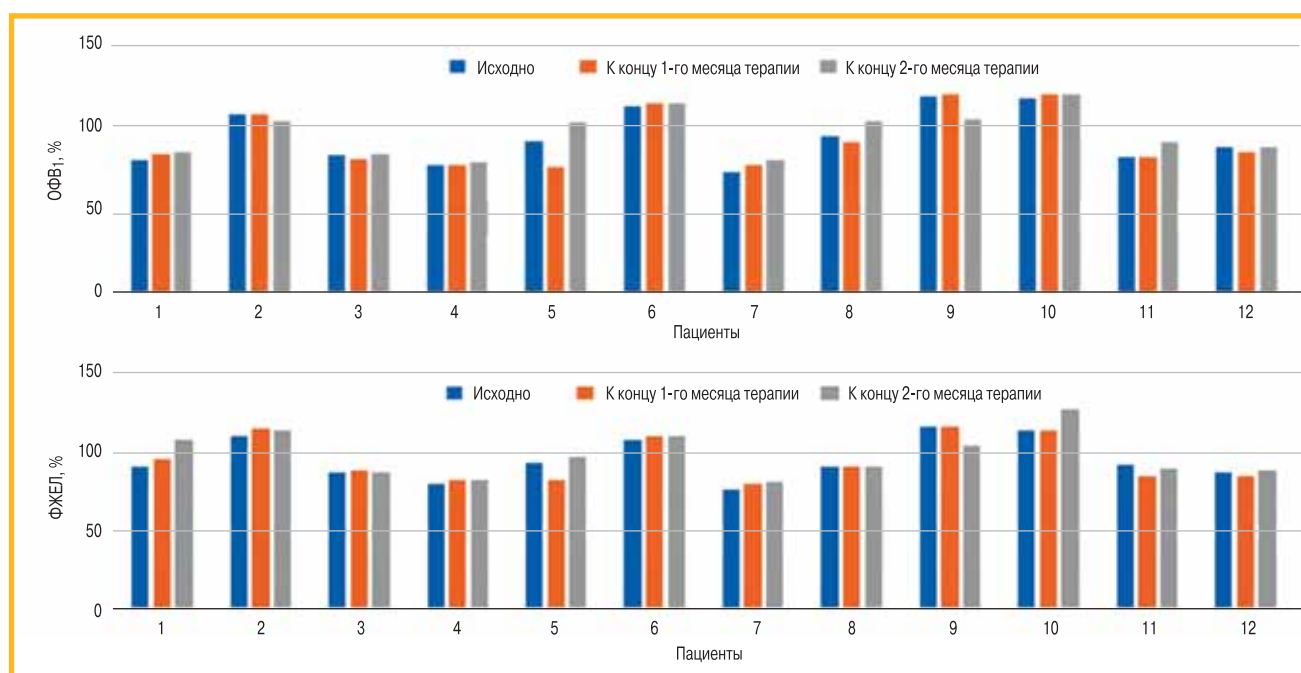


Рис. 3. Динамика показателей функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, форсированная жизненная емкость легких) на фоне приема маннитола в течение 2 мес.

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Figure 3. Change in lung function parameters (forced expiratory volume for 1 sec, forced vital capacity) during 2-month treatment with inhaled mannitol

ский статус. На рис. 5 показано, что отхождение мокроты улучшилось у 9 детей, один из пациентов не смог продолжить терапию из-за излишне сладкого вкуса, в 1 случае ингалятор вышел из строя, при этом страдало удобство применения. За время наблюдения у 5 из 12 пациентов развилось обострение хронического бронхита на фоне острой респираторной инфекции, т. е. заболевание не было связано с иссле-

дуемым препаратом. Изменения микробиологического статуса у пациентов на фоне применения препарата не отмечено.

По результатам исследования показано, что на фоне применения маннитола значительно сократилось время ингаляции по сравнению с проводимыми ранее ингаляциями растворов муколитических препаратов. Так, ингаляции ГР NaCl и ГР NaCl + гиалуроновая кислота, как правило, занимают ≥ 10 –15 мин. Минимальное время ингаляции маннитола составило 5 мин, максимальное – 12 мин; среднее время ингаляции – $8,8 \pm 2,03$ мин.

Заключение

Таким образом, отмечена хорошая переносимость ингаляционного маннитола в течение 2 мес. в группе больных МВ детей старше 9 лет. Пациентами отмечены удобство и простота использования препарата, приятный вкус, улучшение отхождения мокроты. За время исследования у пациентов функция легких была стабильной с тенденцией к улучшению, при этом можно было бы ожидать более заметного эффекта препарата в случае более длительного его применения и исходно более низких показателях функции легких у обследуемых больных.

Получен очередной положительный опыт применения данного лекарственного препарата у пациентов с МВ в Российской Федерации.

Литература

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014.
- Fuchs H.J.H., Borowitz D.S., Christiansen D.H. et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacer-

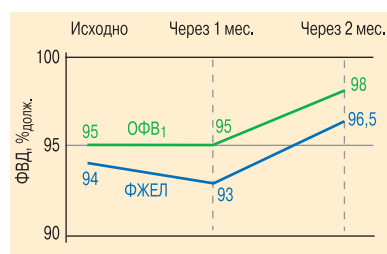


Figure 4. Change in mean lung function parameters during treatment with inhaled mannitol

Рис. 4. Динамика средних показателей функции внешнего дыхания на фоне ингаляций маннитола

Примечание: ФВД – функция внешнего дыхания; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

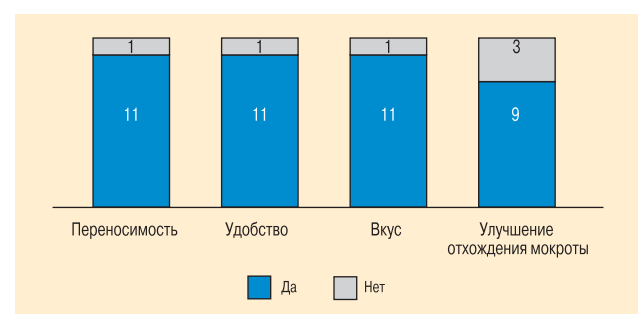


Рис. 5. Оценка переносимости и эффективности применения маннитола

Figure 5. Evaluation of tolerability and efficacy of inhaled mannitol

- bations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozime Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331 (10): 637–642. DOI: 10.1056/NEJM199409083311003.
3. Robinson M., Hemming A.L., Regnis J.A. et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 1997; 52 (10): 900–903. DOI: 10.1136/thx.52.10.900.
 4. Eng P.A., Morton J., Douglass J.A. et al. Short-term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1996; 21 (2): 77–83. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0496(199602)21:2<77::AID-PPUL3>3.0.CO;2-M.
 5. Ballmann M., von der Hardt H. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2002; 1 (1): 35–37.
 6. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R. et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (3): 229–240. DOI: 10.1056/NEJMoa043900.
 7. Cantor J.O., Shteyngart B., Cerreta J.M. et al. The effect of hyaluronan on elastic fiber injury in vitro and elastase-induced airspace enlargement in vivo. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 2000; 225 (1): 65–71.
 8. Cantor J.O., Turino G.M. Can exogenously administered hyaluronan improve respiratory function in patients with pulmonary emphysema? *Chest.* 2004; 125 (1): 288–292. DOI: 10.1378/chest.125.1.288.
 9. Scuri M., Abraham W.M. Hyaluronan blocks human neutrophil elastase (HNE)-induced airway responses in sheep. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16 (6): 335–340. DOI: 10.1016/S1094-5539(03)00089-0.
 10. Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A. et al. Hyaluronic acid improves “pleasantness” and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv. Ther.* 2010; 27 (11): 870–878. DOI: 10.1007/s12325-010-0076-8.
 11. Ros M., Casciaro R., Lucca F. et al. Hyaluronic acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2014; 27 (2): 133–137. DOI: 10.1089/jamp.2012.1034.
 12. Симонова О.И., Горинова Ю.В. Новая форма гипертонического раствора для небулайзерной терапии. *Вопросы современной педиатрии.* 2016; 15 (6): 631–634. DOI: 10.15690/vsp.v15i6.1662.
 13. Патрушева Ю.С., Бакрадзе М.Д. Этиология и факторы риска острого бронхолит у детей. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2012; 4 (3): 45–52.
 14. Симонова О.И., Горинова Ю.В., Бакрадзе М.Д. Эффективность ингаляций гипертонического раствора у детей с бронхитами и бронхолитами. *Вопросы современной педиатрии.* 2014; 13 (4): 33–39. DOI: 10.15690/vsp.v13i4.1082.
 15. Красовский С.А., Черняк А.В., Воронкова А.Ю. и др. (ред.). Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 год. М.: Медпрактика-М; 2018.
 16. Robinson M., Daviskas E., Eberl S. et al. The effect of inhaled mannitol on bronchial mucus clearance in cystic fibrosis patients: a pilot study. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (3): 678–685. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14c30.x.
 17. Yaghi A., Zaman A., Dolovich M.B. The direct effect of hyperosmolar agents on ciliary beating of human bronchial epithelial cells. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2012; 25 (2): 88–95. DOI: 10.1089/jamp.2011.0914.
 18. Bennett W.D., Henderson A.G., Donaldson S.H. Hydrator therapies for chronic bronchitis. lessons from cystic fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (Suppl. 2): S186–190.
 19. Aitken M.L., Bellon G., De Boeck K. et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (6): 645–652. DOI: 10.1164/rccm.201109-1666OC.
 20. Nolan S.J., Thornton J., Murray C.S., Dwyer T. Inhaled mannitol (bronchitol) for cystic fibrosis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2016; 18: 52–54. DOI: 10.1016/j.prrv.2015.12.001.
 21. Middleton A., Robinson P.D., McKay K. et al. A pilot study of inhaled dry-powder mannitol during cystic fibrosis-related pulmonary exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2015 45 (2): 541–544. DOI: 10.1183/09031936.00137814.
 22. Amelina E., Flume P., Krasko V. et al. WS14.2. Phase 3 study of the efficacy and safety of inhaled mannitol in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (Suppl. 3): S25. DOI: 10.1016/s1569-1993(18)30197-8.
 23. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
 24. Daviskas E., Anderson S.D., Brannan J.D. et al. Inhalation of dry-powder mannitol increases mucociliary clearance. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (11): 2449–2454. DOI: 10.1183/09031936.97.10112449.
 25. Daviskas E., Anderson S.D., Gomes K. et al. Inhaled mannitol for the treatment of mucociliary dysfunction in patients with bronchiectasis: effect on lung function, health status and sputum. *Respirology.* 2005; 10 (1): 46–56. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2005.00659.x.
 26. Goldman M.D., Daviskas E., Turton J.A. et al. Inhaled mannitol improves lung function assessed by forced oscillation in a placebo controlled trial in patients with bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 470–471.

Поступила 06.09.19

References

1. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. Cystic fibrosis. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
2. Fuchs H.J.H., Borowitz D.S., Christiansen D.H. et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozime Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331 (10): 637–642. DOI: 10.1056/NEJM199409083311003.
3. Robinson M., Hemming A.L., Regnis J.A. et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 1997; 52 (10): 900–903. DOI: 10.1136/thx.52.10.900.
4. Eng P.A., Morton J., Douglass J.A. et al. Short-term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1996; 21 (2): 77–83. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0496(199602)21:2<77::AID-PPUL3>3.0.CO;2-M.
5. Ballmann M., von der Hardt H. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2002; 1 (1): 35–37.
6. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R. et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (3): 229–240. DOI: 10.1056/NEJMoa043900.

7. Cantor J.O., Shteyngart B., Cerreta J.M. et al. The effect of hyaluronan on elastic fiber injury in vitro and elastase-induced airspace enlargement in vivo. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 2000; 225 (1): 65–71.
8. Cantor J.O., Turino G.M. Can exogenously administered hyaluronan improve respiratory function in patients with pulmonary emphysema? *Chest.* 2004; 125 (1): 288–292. DOI: 10.1378/chest.125.1.288.
9. Scuri M., Abraham W.M. Hyaluronan blocks human neutrophil elastase (HNE)-induced airway responses in sheep. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16 (6): 335–340. DOI: 10.1016/S1094-5539(03)00089-0.
10. Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A. et al. Hyaluronic acid improves “pleasantness” and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv. Ther.* 2010; 27 (11): 870–878. DOI: 10.1007/s12325-010-0076-8.
11. Ros M., Casciaro R., Lucca F. et al. Hyaluronic acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2014; 27 (2): 133–137. DOI: 10.1089/jamp.2012.1034.
12. Simonova O.I., Gorinova Yu.V. [A new formulation of hypertonic saline for nebulized therapy]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2016; 15 (6): 631–634. DOI: 10.15690/vsp.v15i6.1662 (in Russian).
13. Patrusheva Yu.S., Bakradze M.D. [Etiology and risk factors of acute bronchiolitis in children]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii.* 2012; 4 (3): 45–52 (in Russian).
14. Simonova O.I., Gorinova Yu.V., Bakradze M.D. [Efficiency of inhaled hypertonic saline in children with bronchitis and bronchiolitis]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2014; 13 (4): 33–39. DOI: 10.15690/vsp.v13i4.1082 (in Russian).
15. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Voronkova A.Yu. et al. (eds.). [A registry of patients with cystic fibrosis in Russian Federation, 2016]. Moscow: Medpraktika-M; 2018 (in Russian).
16. Robinson M., Daviskas E., Eberl S. et al. The effect of inhaled mannitol on bronchial mucus clearance in cystic fibrosis patients: a pilot study. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (3): 678–685. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14c30.x.
17. Yaghi A., Zaman A., Dolovich M.B. The direct effect of hyperosmolar agents on ciliary beating of human bronchial epithelial cells. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2012; 25 (2): 88–95. DOI: 10.1089/jamp.2011.0914.
18. Bennett W.D., Henderson A.G., Donaldson S.H. Hydrator therapies for chronic bronchitis. lessons from cystic fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (Suppl. 2): S186–190.
19. Aitken M.L., Bellon G., De Boeck K. et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (6): 645–652. DOI: 10.1164/rccm.201109-1666OC.
20. Nolan S.J., Thornton J., Murray C.S., Dwyer T. Inhaled mannitol (bronchitol) for cystic fibrosis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2016; 18: 52–54. DOI: 10.1016/j.prrv.2015.12.001.
21. Middleton A., Robinson P.D., McKay K. et al. A pilot study of inhaled dry-powder mannitol during cystic fibrosis-related pulmonary exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2015 45 (2): 541–544. DOI: 10.1183/09031936.00137814.
22. Amelina E., Flume P., Krasko V. et al. WS14.2. Phase 3 study of the efficacy and safety of inhaled mannitol in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (Suppl. 3): S25. DOI: 10.1016/s1569-1993(18)30197-8.
23. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Y. et al. [Federal Clinical Guidelines of Russian Respiratory Society on Spirometry]. *Pul'monologiya.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 (in Russian).
24. Daviskas E., Anderson S.D., Brannan J.D. et al. Inhalation of dry-powder mannitol increases mucociliary clearance. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (11): 2449–2454. DOI: 0.1183/09031936.97.10112449.
25. Daviskas E., Anderson S.D., Gomes K. et al. Inhaled mannitol for the treatment of mucociliary dysfunction in patients with bronchiectasis: effect on lung function, health status and sputum. *Respirology.* 2005; 10 (1): 46–56. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2005.00659.x.
26. Goldman M.D., Daviskas E., Turton J.A. et al. Inhaled mannitol improves lung function assessed by forced oscillation in a placebo controlled trial in patients with bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 470–471.

Received September 06, 2019