

Региональный опыт наблюдения за детьми с муковисцидозом, получающими таргетную терапию, в Республике Татарстан

О.Г.Пятеркина¹ ✉, О.А.Карпова¹, Г.Р.Бегиева¹, И.Р.Зиннатуллин¹, И.И.Закиров^{1,2}

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»: 420138, Россия, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, 140

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 420008, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская, 18, корп. 1

Резюме

В связи с внедрением в клиническую практику препаратов таргетной терапии муковисцидоза (МВ) возникает необходимость изучения клинической эффективности данных препаратов и фиксирования возможных неблагоприятных побочных явлений при приеме препаратов данной группы у детей. **Целью** работы явилась демонстрация регионального опыта использования этиопатогенетической терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор у детей с диагнозом МВ ($n = 41$) в Республике Татарстан. До инициации тройной терапии проводилась комплексная оценка функциональных возможностей организма пациентов. Мониторинг безопасности и эффективности проводился через 14 дней, 1, 3, 6 и 12 мес. от начала терапии. **Результаты.** Через 14 дней от старта терапии у 10 (27 %) пациентов регистрировались нетяжелые неблагоприятные побочные явления в виде увеличения кашля, мокроты и ринореи, у 2 (5,4 %) — высыпания на коже, у 3 (8,1 %) — повышение уровня аминотрансфераз в крови. Развитие энцефалопатии на фоне артериальной гипертензии зафиксировано у 1 ребенка через несколько месяцев от начала терапии. **Заключение.** При мониторинге в течение 12 мес. у детей с МВ показан удовлетворительный профиль безопасности использования препарата. На фоне приема отмечается повышение функциональных возможностей организма ребенка, улучшение нутритивного статуса и качества жизни.

Ключевые слова: муковисцидоз, таргетная терапия, дети.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Обеспечение лекарственным препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор осуществляется благодаря работе фонда «Круг Добра». При работе над статьей авторы не имели финансовой заинтересованности.

Этическая экспертиза. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

© Пятеркина О.Г. и соавт., 2024

Для цитирования: Пятеркина О.Г., Карпова О.А., Бегиева Г.Р., Зиннатуллин И.Р., Закиров И.И. Региональный опыт наблюдения за детьми с муковисцидозом, получающими таргетную терапию, в Республике Татарстан. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 277–282. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-277-282

Regional experience in monitoring children with cystic fibrosis on targeted therapy in the Republic of Tatarstan

Oksana G. Pyaterkina¹ ✉, Olga A. Karpova¹, Gulnara R. Begieva¹, Ildar R. Zinnatullin¹, Ilnur I. Zakirov^{1,2}

¹ The State Autonomous Healthcare Institution “Children’s Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan”: Orenburgskiy tract 140, Republic of Tatarstan, Kazan, 420138, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Kazan (Volga Region) Federal University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Kremlevskaya 18, build. 1, Republic of Tatarstan, Kazan, 420008, Russia

Abstract

In connection with the introduction of targeted therapy for cystic fibrosis (CF) into clinical practice, there is a need to study the clinical effectiveness of these drugs and to record their possible side effects in children. **The aim** was to present the regional experience of the Republic of Tatarstan in the use of etiopathogenetic therapy (ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor) in 41 children diagnosed with CF. **Methods.** Before initiation of triple therapy, a comprehensive assessment of body functions was carried out. Monitoring of safety and effectiveness was carried out at 14 days, 1 month, 3 months, 6 months, and 12 months after from the start of therapy. **Results.** In the first 2 weeks from the start of therapy, 10 (27%) patients reported mild side effects in the form of increased cough, sputum, and rhinorrhea, 2 (5,4%) patients had skin rashes, and 3 (8,1%) patients had elevated blood aminotransferases. One child developed encephalopathy due to arterial hypertension several months after starting therapy. **Conclusion.** Monitoring of the safety of the therapy over 12 months in children with CF showed a satisfactory profile. The therapy was associated with an improvement in the body functions, nutritional status, and quality of life.

Key words: cystic fibrosis, targeted therapy, children.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor drug product was provided by the “Krug Dobra” Foundation. The authors of the work had no financial interest in preparing the article.

Ethical review. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Each patient provided written informed consent to participate in the study.
© Pyaterkina O.G. et al., 2024

For citation: Pyaterkina O.G., Karpova O.A., Begieva G.R., Zinnatullin I.R., Zakirov I.I. Regional experience in monitoring children with cystic fibrosis on targeted therapy in the Republic of Tatarstan. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 277–282 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-277-282

Центр муковисцидоза (МВ) в Республике Татарстан организован в 1993 г. на базе пульмонологического отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан». В связи с требованиями по организации медицинской помощи, сформулированными в Национальном консенсусе «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (Москва, 2016), в сентябре 2019 г. проведена реорганизация Центра муковисцидоза Республики Татарстан [1, 2].

В настоящее время в федеральном регистре Республики Татарстан зарегистрированы 140 пациентов с МВ, из них 88 детей [3].

Таргетная терапия препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор [4] у детей с МВ в Республике Татарстан стартовала в декабре 2021 г., когда данным препаратом были обеспечены 6 пациентов, в 2022 г. получать таргетную терапию начали 14 детей, в 2023 г. — 41 пациент. Планируемая обеспеченность этиопатогенетической терапией на 2024 г. — 75 % пациентов.

Целью работы явилась демонстрация регионального опыта использования этиопатогенетической терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор у детей с диагнозом МВ ($n = 41$) в Республике Татарстан, а также клинической эффективности данного препарата и возможных неблагоприятных побочных явлений у детей.

Характеристика пациентов, получающих тройную терапию

Средний возраст больных МВ детей ($n = 41$) на старте терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор составил 11,5 года. Пациенты были распределены на 2 группы согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра:

- преимущественно легочная форма МВ (E84.0) — 21,7 %;
- легочно-кишечная форма (E84.8) — 78,3 %.

При анализе клинической картины заболевания отмечено преобладание хронической респираторной патологии:

- бронхоэктазы (78,3 %);
- хронический риносинусит (84,6 %).

Хирургическое лечение по поводу полипозного гнойного пансинусита получили 12,5 % детей, некоторые дети были оперированы повторно.

До инициации таргетной терапии при оценке функции внешнего дыхания (ФВД) снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) в пределах 41–80 % зафиксировано у 11 (29,7 %),

< 40 % — у 2 (5,45 %) пациентов. На старте таргетной терапии у 2 (5,45 %) детей выявлен цирроз печени, у 2 (5,45 %) — сахарный диабет, у 1 — врожденная катаракта.

Мутация F508del/F508del зарегистрирована у 9 пациентов, у остальных ($n = 32$) — генетические мутации F508del/E92K, F508del/c.1399C>T, F508del/394delIT, F508del/3894+10kbC>T, F508del/S66X, F508del/Ц1282R, F508del/CFTRdel2,3, F508del/K1158X, F508del/2184insA, F508del/121kb.

Мониторинг безопасности и эффективности тройной терапии проводился до начала терапии, через 14 дней, 1, 3, 6 и 12 мес. от начала терапии. Эффективность тройной терапии оценивалась по частоте обострений бронхолегочного процесса, кривой прибавки массы тела и роста, динамики данных ФВД, уровню панкреатической эластазы, а также по результатам анализа проводимости пота (при использовании аппарата *Macroduct (ELITechGroup Inc., США)* и микробиологического пейзажа мокроты.

Мониторинг безопасности и эффективности терапии

На 14-й день от старта тройной терапии отмечено повышение уровня аминотрансфераз у 3 больных, через 1 и 3 мес. — у 2 пациентов, в процессе усиления гепатопротективной терапии к 6-му месяцу показатели цитолиза нормализовались. Через 6 мес. от старта терапии у 1 пациента зафиксирован подъем артериального давления. При оценке прозрачности хрусталика перед стартом терапии у 1 ребенка выявлена врожденная катаракта. Врачебной комиссией принято решение проводить терапию под более тщательным контролем офтальмолога. При динамическом наблюдении показано отсутствие прогрессирования катаракты у данного пациента.

При проведении мониторинга у остальных пациентов, получающих таргетную терапию, нарушения прозрачности хрусталика не выявлено.

В таблице приведены некоторые неблагоприятные побочные явления при проведении таргетной терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор.

Представлены также результаты клинических наблюдений за пациентами с МВ, получавшими таргетную терапию.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка 2008 года рождения с клиническим диагнозом МВ, легочно-кишечная форма. Диффузный пневмофиброз. Двусторонние бронхоэктазы, хроническая дыхательная недостаточность 0–1-й степени. Хронический гнойный

Таблица
Неблагоприятные побочные явления при проведении
таргетной терапии (n = 41)

Table

Side effects of the targeted therapy targeted therapy (n = 41)

Побочное явление	Число пациентов, n
Бронхоспазм	–
Увеличение кашля и мокроты, ринорея	10 (27 %) в первые дни терапии
Субфебрилитет / лихорадка	1
Кровохарканье	–
Пневмоторакс	–
Боль в животе	–
Диарея	–
Запор	–
Усталость	2 выраженная слабость
Головная боль	1
Нарушение сна	–
Депрессия	–
Миалгия	–
Метроррагия	–
Повышение печеночных проб	5 повышение уровня трансаминаз
Тахикардия	1
Кожные высыпания	2
Другие побочные явления	1 артериальная гипертензия с гипертензивной энцефалопатией (отек головного мозга)

гайморит. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Гипоплазия желчного пузыря. Фиброз печени F3 METAVIR. Компаунд – гетерозигота F508del/S466X. Хроническая инфекция, обусловленная *Pseudomonas aeruginosa*, колонизация *Aspergillus fumigatus*, зафиксирован однократный высев *Burkholderia cepacia*. На 2-й день приема препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор (05.05.16) отмечен подъем температуры до 39–40 °C в течение 4 дней. На 7-й день появилась обильная пятнисто-папулезная сыпь на лице, в области шеи, груди, живота, спины, на руках и ногах, без зуда (рис. 1). Препарат временно отменен. На 8-й день от старта терапии сыпь распространилась, отмечена тенденция к слиянию. Получала антигистаминные препараты, оральную регидратацию. На 9–10-й день высыпания регрессировали. Через 1 нед. терапия возобновлена в 50%-ной дозе, еще через 1 нед. – в полной дозе. При повторном назначении препарата высыпания не отмечены.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка 2014 года рождения с клиническим диагнозом МВ, легочно-кишечная форма. Хронический гнойный обструктивный бронхит, хроническая дыхательная недостаточность 0-й степени. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Хронический полипозный риносинусит. Гетерозигота 1F508del/K1158X. Интермиттирующий высев *P. aeruginosa*, хроническая инфекция метициллинчувствительным *Staphylococcus aureus* (*Methicillin-Sensitive S. aureus* – MSSA). На 9-й день приема утром выявлены высыпания в небольшом количестве, увеличение высыпаний к обеду, на следующий день – распространенная очагово-сливная папулезная сыпь без зуда, выраженная слабость, без подъема температуры тела. Расценена как токсикоаллергическая реакция. Препарат был временно отменен, проведена парентеральная терапия хлоропирамином и преднизолоном, на фоне



Рис. 1. Пациентка 2008 года рождения. Высыпания на 7-й день терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор у пациентки с муковисцидозом

Figure 1. The patient was born in 2008. Rash on day 7th of ivacaftor + tezacaftor + lexacaftor therapy in a patient with cystic fibrosis

купирования кожного синдрома возобновлена терапия в 50%-ной дозе с постепенным переходом на полную дозу.

Клиническое наблюдение № 3

Пациент 2016 года рождения с диагнозом МВ, смешанная форма. Хронический бронхит. Множественные бронхоэктазы в легких. Аллергический бронхолегочный аспергиллез в анамнезе. Хроническая дыхательная недостаточность 2-й степени. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Хроническая белково-энергетическая недостаточность 3-й степени, смешанной этиологии. Гипоплазия эмали зубов. Хроническая инфекция *P. aeruginosa*. Гомозигота F508del/F508del, с 22.02.23 получает тройную этиопатогенетическую терапию. Эффективность терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор выражалась в уменьшении количества мокроты, регресса хронической интоксикации, прибавки массы тела на 1 кг, увеличения роста на 6 см, снижения уровня хлоридов пота с 105 ммоль / л на старте терапии до 39 ммоль / л — через 3 мес. На амбулаторном этапе у ребенка периодически отмечалась рвота, давление не контролировалось. С 03.07.23 при поступлении в отделении пульмонологии у ребенка отмечены повторная рвота и вялость, головная боль. На 2-й день госпитализации (04.07.23) зафиксирован гипертонический криз — повышение системного артериального давления до 160 / 100 мм рт. ст. На фоне терапии каптоприлом и фуросемидом в вечернее время наблюдалась повторная рвота, артериальная гипертензия сохраняется, гипокалиемия — 1,6 ммоль / л, метаболический ацидоз. Пациент переведен для дальнейшего лечения и наблюдения в реанимационное отделение. Проводилась коррекция метаболических нарушений, инфузионная терапия натрия гидрокарбонатом, 4%-ным калия хлоридом, физиологическим раствором внутривенно. Сохранялась выраженная головная боль. Клиническая картина отека головного мозга подтверждена методом нейровизуализации. 03.07.23 терапия таргетным препаратом приостановлена. Улучшение состояния через 24 ч, обратное развитие симптоматики от-

ека головного мозга. 07.07.23 состояние нормализовалось. 13–18.07.23 лечение возобновлено в редуцированной дозе, в полном объеме (стандартная доза) — с 19.07.23, препарат пациент переносит хорошо.

Эффективность таргетной терапии

На фоне тройной таргетной терапии показано 2-кратное снижение частоты обострений бронхолегочного процесса. Уровень панкреатической эластазы оставался без динамики.

Через 6 мес. от начала таргетной терапии отмечено повышение показателей ФВД:

- ОФВ₁ — с 88,8 (26–139) до 94,6 (64,7–117) %_{долж.};
- ФЖЕЛ — с 90,47 (37,25–145,6) до 97,54 (81–107,3) %_{долж.}

За 6 мес. терапии показана положительная динамика прибавки массы тела, которая в среднем составила 35,8 (14–56) кг на старте и 50 (42–58) кг — на фоне приема препарата.

Стоит отметить, что на фоне таргетной терапии у большинства детей показатели потовой пробы на аппарате Макродакт снизились до нормативных показателей. За 6 мес. наблюдения микробиологический пейзаж мокроты выглядел следующим образом:

- MSSA — у 17 (45,9 %) детей до начала терапии и 22 (59,4 %) — на фоне лечения;
- *P. aeruginosa* — у 13 (35,1 %) и 8 (21,6 %) соответственно;
- *Achromobacter xylosoxidans* — у 5 (13,5 %) и 2 (5,4 %) соответственно;
- метициллин-резистентный *S. aureus* (*Methicillin-resistant S. aureus* — MRSA) — у 1 (2,7 %) и 0 (0 %) соответственно;
- отсутствие высева в мокроте — у 1 (2,7 %) и 5 (13,5 %) соответственно.

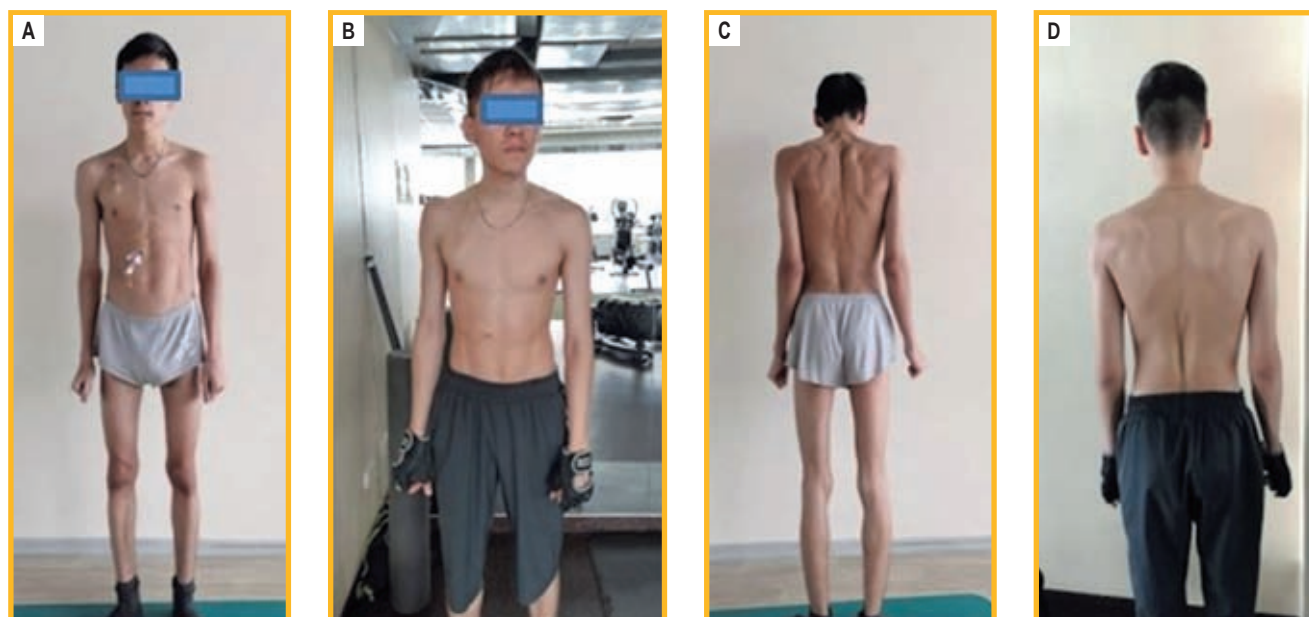


Рис. 2. Пациент 2004 года рождения: А, С — до терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор; В, D — через 2 года после терапии

Figure 2. Patient born in 2004: А, С — before therapy with ivacaftor + tezacaftor + lexacaftor, В, D — after 2 years of therapy

Эффективность тройной комбинации таргетной терапии в течение 2 лет препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор подтверждена данными следующего клинического наблюдения.

Клиническое наблюдение № 4

Пациент 2004 года рождения с клиническим диагнозом МВ с другими проявлениями, тяжелое течение. Хронический гнойный обструктивный бронхит. Распространенные бронхоэктазы легких. Хроническая дыхательная недостаточность 1–2-й степени. Двусторонний хронический полипозно-гнойный пансинусит. Хроническая белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени. Фиброз печени. Конкременты желчного пузыря. 21.06.21 установлена порт-система, 01.07.21 — гастростома. Хроническая инфекция, вызванная *Achromobacter ruhlandi*. Генетический диагноз: F508del/E92K. 10.08.21 ребенку оформлен паллиативный статус.

25.12.21 стартовала этиопатогенетическая тройная терапия.

По результатам мониторинга эффективности тройной терапии в течение 2 лет отмечена следующая динамика показателей физического развития:

- увеличение массы тела на 9,5 кг (с 40,5 до 50 кг);
- рост — со 168 до 170 см;
- индекс массы тела — с 14,2 кг / м² (выраженный дефицит) на старте терапии до 17,3 кг / м² (дефицит массы тела) в настоящий момент.

ФЖЕЛ увеличилась с 87,3 до 113 %_{долж.}, ОФВ₁ — с 58 до 85,7 %_{долж.}. Показатели потовой пробы на аппарате Макродакт снизились с 124 до 86 ммоль / л.

Также отмечается изменение осанки — уменьшились проявления выраженного кифосколиоза. Через 3 мес. от старта терапии удалена гастростома (08.03.22).

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки от 01.12.22 (через 12 мес. от старта терапии) отмечена положительная динамика в виде значительного уменьшения количества бронхоэктазов. По данным компьютерной томографии придаточных пазух носа от 04.12.22 признаки полипозного риносинусита отсутствуют.

В настоящее время пациент чувствует себя отлично, стал заниматься фитнесом, получил специальность тренера-инструктора по фитнесу (рис. 2). Проведение тройной терапии способствовало социализации пациента, позволило вести активный образ жизни и получить профессию, в дальнейшем качество жизни значительно улучшилось.

Заключение

Таким образом, при наблюдении за детьми с МВ, проживающими в Республике Татарстан, показан хоро-

ший профиль безопасности тройной терапии в течение 12 мес. препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор. Тяжелое неблагоприятное побочное явление в виде энцефалопатии (отек головного мозга) на фоне артериальной гипертензии зафиксировано только у 1 пациента. За 12 мес. наблюдения на фоне приема данного препарата у детей отмечены повышение функциональных возможностей, увеличение функциональной резистентности организма и улучшение качества жизни.

Литература

1. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капанов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боргес; 2016. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf?ysclid=lub6dusge2963690559
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372_2 [Дата обращения: 20.12.23]
3. Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. и др., ред. Муковисцидоз. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год. М.: Медпрактика-М, 2021. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/register/site_Registre_2019.pdf?ysclid=lub6yfcmlmh880795942
4. Союз педиатров России. Методические рекомендации: Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза). 2023. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/med_doc/target-metod-recomend-2023.pdf?ysclid=lub76ua474408183502 [Дата обращения: 20.12.23].

Поступила: 10.01.24
Принята к печати: 28.02.24

References

1. Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. [National consensus “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy”]. Moscow: Borges; 2016. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf?ysclid=lub6dusge2963690559 (in Russian).
2. Ministry of Health of the Russian Federation [Clinical recommendations: Cystic fibrosis]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372_2 [Accessed: December 20, 2023] (in Russian).
3. Kashirskaya N.Ju., Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A. et al., eds. [Cystic fibrosis. Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2019]. Moscow: Medpraktika-M. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/register/site_Registre_2019.pdf?ysclid=lub6yfcmlmh880795942 (in Russian).
4. The Union of Pediatricians of Russia. [Recommendations: Targeted therapy for cystic fibrosis]. 2023. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/med_doc/target-metod-recomend-2023.pdf?ysclid=lub76ua474408183502 [Accessed: December 20, 2023] (in Russian).

Received: January 10, 2024
Accepted for publication: February 28, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Пятеркина Оксана Геннадьевна — заведующая консультативной поликлиникой № 1 Государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; главный внештатный детский пульмонолог Министерства здравоохранения Республики Татарстан; тел.: (843) 237-30-39; e-mail: pjaterkina@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5240-5807>)

Oksana G. Pyaterkina, Head of Advisory Clinic No.1, The State Autonomous Healthcare Institution “Children’s Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan”; the Chief Freelance Pediatric

Pulmonologist, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; tel.: (843) 237-30-39; e-mail: pjaterkina@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5240-5807>)

Карпова Ольга Александровна — врач-пульмонолог, заведующая отделением пульмонологии Государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; тел.: (843) 237-30-40; e-mail: karpova80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7557-7467>)

Olga A. Karpova, Pulmonologist, Head of the Pulmonology Department, The State Autonomous Healthcare Institution "Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan"; tel.: (843) 237-30-40; e-mail: karpova80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7557-7467>)

Бегиева Гульнара Рустамовна — врач-пульмонолог отделения пульмонологии Государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; тел.: (843) 237-30-40; e-mail: gulnara.begieva@tatar.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2519-609X>)

Gulnara R. Begieva, Pulmonologist, Pulmonology Department, The State Autonomous Healthcare Institution "Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan"; tel.: (843) 237-30-40; e-mail: gulnara.begieva@tatar.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2519-609X>)

Зиннатуллин Ильдар Рустамович — врач-пульмонолог отделения пульмонологии Государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; тел.: (843) 237-30-40; e-mail: i.zinnatullin@tatar.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2756-8304>)

Ildar R. Zinnatullin, Pulmonologist, Pulmonology Department, The State Autonomous Healthcare Institution "Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan"; tel.: (843) 237-30-40; e-mail: i.zinnatullin@tatar.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2756-8304>)

Закиров Ильнур Илгизович — врач-пульмонолог консультативной поликлиники № 1 Государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; заведующий кафедрой клинической диагностики с курсом педиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (843) 237-30-39; e-mail: zakirov.ilnur@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2611-1580>)

Ilnur I. Zakirov, Pulmonologist, Consulting Polyclinic No.1, The State Autonomous Healthcare Institution "Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan"; Head of the Department of Clinical Diagnostics with a Pediatric Course, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Kazan (Volga Region) Federal University", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; тел.: (843) 237-30-39; e-mail: zakirov.ilnur@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2611-1580>)

Участие авторов

Пятеркина О.Г. — концепция и дизайн статьи, написание текста, координация работы авторской группы, утверждение окончательного варианта статьи

Карпова О.А. — концепция и дизайн статьи, сбор, анализ и интерпретация полученных данных

Бегиева Г.Р. — концепция и дизайн статьи, сбор, анализ и интерпретация полученных данных

Зиннатуллин И.Р. — концепция и дизайн статьи, сбор, анализ и интерпретация полученных данных

Закиров И.И. — концепция и дизайн статьи, сбор, анализ и интерпретация полученных данных

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Pyaterkina O.G. — concept and design of the article, writing the text, coordinating the work of the group of authors, approval of the final version of the article

Karpova O.A. — concept and design of the article, collection, analysis and interpretation of the data obtained

Begieva G.R. — concept and design of the article, collection, analysis and interpretation of the data obtained

Zinnatullin I.R. — concept and design of the article, collection, analysis and interpretation of the data obtained

Zakirov I.I. — interpretation of the data obtained, preparation of the article, its revision

All authors made a significant contribution to the search, and analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.