

Результаты проспективного открытого наблюдательного исследования применения препарата дорназа альфа в составе комплексной терапии пациентов с муковисцидозом

В.В.Шадрина^{1,2} ✉, Е.И.Кондратьева^{1,3}, А.Ю.Воронкова^{1,3}, Е.К.Жекайте^{1,3}, С.А.Красовский⁴,
Е.Л.Амелина⁴, А.В.Орлов^{5,6}, Ю.С.Пинегина⁷, А.Е.Лаврова⁸, С.В.Тришина⁹, Д.И.Абдулганиева¹⁰,
С.Ю.Семыкин¹¹, А.В.Власова¹²

- ¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1
- ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, 26
- ³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- ⁵ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница святой Ольги»: 194156, Россия, Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, 2
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
- ⁷ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»: 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130
- ⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603950, Россия, Нижний Новгород, ул. Семашко, 22
- ⁹ Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И.Георгиевского – структурное подразделение Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5 / 7
- ¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49
- ¹¹ Обособленное структурное подразделение «Российская детская клиническая больница Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, 117
- ¹² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»: 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1 / 9

Резюме

В статье рассматриваются результаты длительного применения биоаналогичного препарата дорназа альфа в составе комплексной терапии пациентов с муковисцидозом (МВ) в условиях реальной клинической практики в рамках проспективного наблюдательного исследования. **Целью** исследования явился анализ результатов длительного применения препарата Тигераза® (Акционерное общество «Генериум», Российская Федерация) в составе комплексной терапии пациентов с МВ (протокол № DRN-CFR-N01). **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие пациенты ($n = 165$) в возрасте 5 лет и старше, наблюдавшиеся в 11 центрах МВ Российской Федерации, с подтвержденным диагнозом МВ, которые получали препарат дорназа альфа по назначению лечащего врача. **Результаты.** Обострения хронического легочного заболевания в течение периода лечения препаратом дорназа альфа отмечались у 29 (17,58 %) пациентов, включенных в исследование. При этом в течение периода лечения статистически значимые изменения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких (%) в сравнении с исходным уровнем у пациентов исследуемой популяции отсутствовали. Нежелательные реакции, связанные с применением препарата дорназа альфа, зафиксированы у 9 (5,45 %) пациентов. **Заключение.** Продемонстрирован благоприятный профиль эффективности и безопасности биоаналогичного препарата дорназа альфа, применяемого в рутинной клинической практике, что подтверждает результаты опубликованных ранее исследований.

Ключевые слова: муковисцидоз, дорназа альфа, дети, функция легких, нежелательные реакции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Акционерного общества «Генериум».

Этическая экспертиза. Исследование проведено в соответствии с руководящими принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальными этическими комитетами (протокол № DRN-CFR-N01). Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.
© Шадрина В.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Шадрина В.В., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К., Красовский С.А., Амелина Е.Л., Орлов А.В., Пинегина Ю.С., Лаврова А.Е., Тришина С.В., Абдуганиева Д.И., Семыкин С.Ю., Власова А.В. Результаты проспективного открытого наблюдательного исследования применения препарата дорназа альфа в составе комплексной терапии пациентов с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 206–217. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-206-217

Results of a prospective open observational study of the use of dornase alfa as part of complex therapy for patients with cystic fibrosis

Vera V. Shadrina^{1,2} ✉, Elena I. Kondratyeva^{1,3}, Anna Yu. Voronkova^{1,3}, Elena K. Zhekaite^{1,3}, Stanislav A. Krasovskiy⁴, Elena L. Amelina⁴, Aleksander V. Orlov^{5,6}, Yuliya S. Pinegina⁷, Alla E. Lavrova⁸, Svetlana V. Trishina⁹, Diana I. Abduganieva¹⁰, Sergey Yu. Semykin¹¹, Anna V. Vlasova¹²

- ¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia
- ² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Perm State Medical University named after academician E.A.Wagner” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Petropavlovskaya 26, Perm, 614000, Russia
- ³ State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region: ul. Bolshaya Serpukhovskaya 62, Moscow, 115093, Russia
- ⁴ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia
- ⁵ St. Petersburg State Budgetary Institution of Health Care “Children’s City Hospital of St. Olga”: ul. Zemledel’cheskaya 2, Saint-Petersburg, 194156, Russia
- ⁶ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov”, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Kirochnaya 41, Saint-Petersburg, 191015, Russia
- ⁷ State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”: ul. Nemirovicha-Danchenko 130, Novosibirsk, 630087, Russia
- ⁸ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Semashko 22, Nizhny Novgorod, 603950, Russia
- ⁹ Medical Academy named after S.I.Georgievskiy is the structural unit of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Crimean Federal University named after V.I.Vernadskiy” of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: bul’v. Lenina 5/7, Simferopol’, Crimea Republic, 295051, Russia
- ¹⁰ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kazan’ State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Butlerova 49, Kazan’, Tatarstan Republic, 420012, Russia
- ¹¹ Separate Structural Unit “Russian Children’s Clinical Hospital” of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: Leninskiy prospekt, 117, Moscow, 119571, Russia
- ¹² State Budgetary Healthcare Institution “Morozov Children’s City Clinical Hospital of the Moscow Health Department”: 4th Dobryninskiy per. 1/9, Moscow, 19049, Russia

Abstract

The article discusses results of a prospective observational study of long-term use of the biosimilar dornase alfa (Tigerase) (Generium, Russia) as part of complex therapy in patients with cystic fibrosis in real clinical practice. **The aim** was to analyze the outcomes of long-term use of the dornase alfa dornase alfa as part of complex therapy in patients with CF (protocol #DRN-CFR-N01). **Methods.** The study included patients ($n = 165$) aged 5 years and older from 11 centers for treatment of cystic fibrosis in the Russian Federation with a confirmed diagnosis of cystic fibrosis who were prescribed dornase alfa by their attending physician. **Results.** The analysis revealed that exacerbations of chronic pulmonary disease during the treatment with dornase alfa were observed in 29 (17.58%) patients included in the study. At the same time, there were no statistically significant changes in FEV₁ and FVC (%) against baseline during the treatment in the study population. Adverse events related to the study drug were recorded in 9 (5.45%) patients. **Conclusion.** Biosimilar dornase alfa demonstrated a favorable efficacy and safety profile in routine clinical practice, which confirms the results of previously published studies.

Key words: cystic fibrosis, dornase alfa, children, lung function, adverse events

Conflict of interests. No conflict of interest was declared by the authors.

Funding. The observational trial was sponsored by JSC “Generium”.

Ethical expertise. The study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the local ethics committees (protocol #DRN-CFR-N01). Written informed consent was obtained from all patients prior to inclusion in the study.

© Shadrina V.V. et al., 2024

For citation: Shadrina V.V., Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Zhekaite E.K., Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Orlov A.V., Pinegina Yu.S., Lavrova A.E., Trishina S.V., Abdulganieva D.I., Semykin S.Yu., Vlasova A.V. Results of a prospective open observational study of the use of dornase alfa as part of complex therapy for patients with cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 206–217 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-206-217

В комплексной терапии пациентов с муковисцидозом (МВ) большое значение придается муколитическим препаратам. Дорназа альфа является наиболее часто применяемым при МВ муколитическим препаратом. По данным Национального регистра больных МВ в Российской Федерации, ингаляции препарата дорназа альфа получали > 95 % пациентов в 2021 г. [1].

Дорназа альфа является копией природного человеческого фермента дезоксирибонуклеазы-1 (ДНКазы), который расщепляет внеклеточную ДНК. ДНКазы была воспроизведена в 1988 г. фармацевтической компанией «Дженентек, Лтд.» (США). Препарат дорназа альфа (Пульмозим®) фармацевтической компании «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария) является очищенным раствором рекомбинантной человеческой ДНКазы. В Российской Федерации успешно применяется с 1999 г. [2]. Препарат внесен в перечень высокозатратных лекарственных средств, закупаемых централизованно за счет средств федерального бюджета¹.

В 2019 г. в России разработан биоаналогичный препарат дорназа альфа под торговым наименованием Тигераза® (Акционерное общество «Генериум», Российская Федерация). Регистрационное удостоверение ЛП-№ (002646)-(РГ-RU). По результатам доклинических исследований препарат дорназа альфа сопоставим с референтным препаратом Пульмозим® («Хоффманн-Ля Рош Лтд.») по физико-химическим свойствам, специфической ферментативной активности (расщепление молекул ДНК *in vitro*), муколитической (секретолитической) ДНКазной активности (исследование вязкости мокроты взрослых пациентов) *ex vivo*, профилю безопасности (в исследованиях на ювенильных и половозрелых животных) и основным фармакокинетическим параметрам (содержание препарата в тканях, выявление антилекарственных антител) [3].

По данным клинического исследования III фазы отмечено, что концентрация препарата дорназа альфа в образцах мокроты у взрослых пациентов с МВ на фоне терапии препаратами Пульмозим® и Тигераза® статистически значимо не различалась. Фармакокинетические параметры (максимальная плазменная концентрация, площадь под кривой «плазменная концентрация–время» с момента приема до последней определяемой концентрации во временной точке t, время достижения максимальной плазменной концентрации) также статистически значимо не различались, частота выявления антител

к препарату дорназа альфа в группах лечения была сходной. При образовании антител снижения эффективности и безопасности терапии препаратом дорназа альфа не установлено [4].

Препарат зарегистрирован как средство для симптоматической терапии в комбинации со стандартной терапией МВ.

Задачами исследования являлась оценка следующих параметров:

- влияние препарата дорназа альфа на число обострений хронического легочного заболевания, функцию легких, динамику прибавки массы тела;
- переносимость длительного применения препарата дорназа альфа в составе комплексной терапии у пациентов с МВ детского возраста и взрослых;
- иммуногенность препарата дорназа альфа при длительном применении у больных МВ взрослых и детей.

Целью исследования явился анализ результатов длительного применения препарата дорназа альфа в составе комплексной терапии пациентов с МВ (протокол № DRN-CFR-N01).

Материалы и методы

Проведено пострегистрационное проспективное многоцентровое несравнительное открытое наблюдательное (неинтервенционное) исследование оценки результатов применения препарата дорназа альфа в рамках комплексной терапии пациентов с МВ детского возраста и взрослых. Пациенты участвовали в исследовании в 2020–2022 гг., до старта массового получения таргетной терапии в России.

В исследовании приняли участие пациенты с МВ ($n = 165$: 88 (53,3 %) женщин, 77 (46,7 %) – мужчин; в возрасте 5–18 лет – 120 (72,7 %); старше 18 лет – 45 (27,3 %) из 5 округов Российской Федерации (9 городов, 11 исследовательских центров). Средний возраст больных ($M \pm SD$) в группе взрослых составил $23,22 \pm 5,1$ года, медиана (Me) – 21 год (интерквартильный размах (IQR) – 19; 27). Средний возраст больных ($M \pm SD$) в группе детей и подростков составил $10,78 \pm 3,45$ года (Me – 10 лет; IQR – 8; 14). Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) в группе взрослых составило $19,8 \pm 3,07$ кг / м² (минимальное значение – 13,1, максимальное значение – 28,1 кг / м²), в группе детей и подростков – $16,92 \pm 2,4$ кг / м² (минимальное значение – 12,8 кг / м², максимальное значение – 25,5 кг / м²).

¹ Распоряжение Правительства РФ от 02.10.07 № 1328-р «О перечне централизованнокупаемых за счет федерального бюджета лекарственных средств». Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_LAW_72118 [Дата обращения 01.12.23].

Критерии включения в исследование:

- подписание пациентом либо родителем несовершеннолетнего пациента формы информированного согласия на участие в исследовании;
- пациенты мужского и женского пола в возрасте ≥ 5 лет с установленным диагнозом МВ;
- показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) $\geq 40\%$ долж.;
- назначение препарата дорназа альфа в рамках государственной программы «14 высокозатратных нозологий».

Критерии не включения:

- повышенная чувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ препарата дорназа альфа;
- общее тяжелое состояние пациента или другие заболевания и состояния, значимые отклонения по результатам лабораторного или инструментального обследования;
- нежелание или неспособность пациента соблюдать рекомендации, предписанные данным протоколом, а также любые сопутствующие медицинские или серьезные психические состояния, которые могли повлиять на способность пациента участвовать в исследовании.

Критерии исключения:

- отказ пациента или родителей несовершеннолетнего пациента от участия в исследовании;
- развитие аллергической реакции на препарат;
- развитие серьезной нежелательной реакции (НР), при которой потребовалась отмена исследуемого препарата;
- переход на лечение другим препаратом дорназа альфа;
- потеря контакта с пациентом для дальнейшего наблюдения;
- значительное нарушение пациентом процедур исследования (неявка на визиты, несоблюдение инструкций врача-исследователя) в случае, если подобные действия могли повлиять на результаты исследования и / или создавали необоснованный риск для пациента в отношении его безопасности.

Препарат дорназа альфа применялся ингаляционно в дозе 2,5 мг в сутки; при необходимости (распространенные бронхоэктазы) — 5 мг в сутки (по 2,5 мг 2 раза в день через небулайзер); при хроническом полипозном синусите — 5 мг в сутки (2,5 мг — через мундштук, 2,5 мг — с использованием универсальной ингаляционной системы (носовая канюля) с функцией пульсирующей подачи аэрозоля по 1,25 мг в каждый носовой ход).

Дизайн исследования. Клиническая часть исследования состояла из периода скрининга длительностью до 3 нед. и периода лечения длительностью 52 нед. (± 1 нед.). Всего было осуществлено 6 визитов:

- 1-й визит — скрининг;
- 2-й визит — неделя 4;
- 3-й визит — неделя 12 ± 2 нед.;
- 4-й визит — неделя 24 ± 2 нед.;
- 5-й визит — неделя 36 ± 2 нед.;

- 6-й визит (завершение исследования) — неделя 52 ± 1 нед.).

Оценивались жалобы пациентов, данные физического обследования, антропометрические показатели, наличие клинических симптомов обострения хронического бронхолегочного заболевания, НР на препарат и сопутствующую терапию.

Антропометрические показатели (измерение массы тела и роста) определялись с помощью сертифицированных весов и ростомера. У детей и подростков (≥ 5 и < 18 лет) масса тела и рост определялись в динамике на каждом визите, у взрослых пациентов — на 4-м и 6-м визитах.

Физикальное обследование проводилось на визите скрининга, 4-м и 6-м визитах у пациентов ≥ 18 лет и на каждом визите — у пациентов от ≥ 5 до < 18 лет (для оценки динамики состояния и выявления НР).

Клинические симптомы обострения хронического легочного заболевания у больных МВ включали в себя наличие по крайней мере 4 из 12 возможных признаков или симптомов [5]:

- изменение цвета или количества мокроты;
- появление или усиление кровохарканья;
- усиление кашля;
- увеличение одышки;
- повышенное недомогание, усталость или вялость;
- температура $> 38^\circ\text{C}$;
- анорексия или потеря массы тела;
- боль или болезненность придаточных пазух;
- изменения характера выделений из придаточных пазух;
- изменения при физикальном обследовании грудной клетки;
- снижение легочной функции на $\geq 10\%$;
- радиологические изменения.

Опрос пациента для оценки клинических симптомов обострения хронического легочного заболевания проводился на 2, 3, 4, 5 и 6-м визитах. Врач-исследователь или уполномоченные им сотрудники исследовательского центра в ходе посещения исследовательского центра или по телефону задавали вопросы о самочувствии, сопутствующей терапии, соблюдении режима применения препарата, чтобы убедиться в том, что вся необходимая информация, включая НР, была внесена в Дневник пациента.

При лабораторных исследованиях выполнялись общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок; глюкоза; билирубин общий; мочевины; креатинин; аланинаминотрансфераза; аспартатаминотрансфераза) при скрининге на 4-м и 6-м визитах. Клинический анализ крови проводился у пациентов старше 18 лет при скрининге на 4-м и 6-м визитах, а в возрасте от 5 до 18 лет — при скрининге на 3, 4, 5 и 6-м визитах.

Исследования крови и мочи выполнялись в лабораториях исследовательских центров. Отбор образцов крови для лабораторных исследований проводился натощак до ингаляции препарата дорназа альфа.

Спирометрия проводилась с соблюдением стандартов исследования Российского респираторного общества [6] и рекомендаций Американского тора-

кального и Европейского респираторного обществ [7] у пациентов от 5 до 18 лет при скрининге на 3, 4, 5 и 6-м визитах, а у пациентов в возрасте старше 18 лет — при скрининге на 4-м и 6-м визитах.

Электрокардиография в 12 отведениях проводилась при скрининге на 6-м визите.

Определение антилекарственных антител проводилась методом иммуноферментного анализа в специализированной центральной аналитической лаборатории Международного биотехнологического центра «Генериум». При выявлении антилекарственных антител проводилось определение титра, классов иммуноглобулина (Ig) G, E и нейтрализующей активности (колориметрический тест).

На визите скрининга пациентам / родителям пациента выдавался дневник, в котором они фиксировали введение исследуемого препарата, любые жалобы или симптомы, возникающие во время исследования, а также сопутствующую терапию. Проверка дневника проводилась исследователями в ходе каждого посещения пациентами исследовательского центра.

Безопасность и переносимость терапии оценивалась по частоте развития и степени тяжести НР, серьезных НР за период исследования по данным субъективных жалоб, физикального осмотра, оценке показателей жизненно важных функций, электрокардиографии, лабораторных и инструментальных исследований, дневников пациентов.

При проведении статистического анализа рассмотрены 2 популяции пациентов:

- все пациенты, включенные в исследование (*Full Analysis Set* — FAS), подвергшиеся воздействию исследуемого препарата, независимо от степени следования протоколу в ходе исследования. Эта популяция была использована для описания исходных характеристик, а также в качестве основной для анализа конечных параметров эффективности исследования;
- в популяцию для оценки параметров безопасности / иммуногенности были включены все пациенты, получившие хотя бы 1 дозу исследуемого препарата и имеющие как минимум 1 оценку хотя бы 1 параметра безопасности / иммуногенности с момента получения препарата. Эта популяция была основной для анализа конечных параметров безопасности и иммуногенности.

НР кодировались с использованием Медицинского словаря для регуляторной деятельности (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) версии 25.0, на русском языке, с использованием классов систем органов (*System Organ Classes*) и предпочтительных терминов (*Preferred Terms*).

Статистический анализ выполнялся с использованием языка программирования статистических расчетов R версии 4.1.3². За уровень статистической значимости принято значение $p < 0,05$.

Сравнение по уровням ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (%) между груп-

пами пациентов проводилось с помощью t-критерия Стьюдента или критерия Манна—Уитни в зависимости от распределения пациентов по значениям показателей. Сравнение в динамике между двумя визитами по показателям спирометрии проводилось с помощью критерия Уилкоксона, между всеми визитами исследования — с помощью критерия Фридмана.

Сравнение между группами по числу пациентов с определенными симптомами обострения хронического легочного заболевания и НР проводилось с помощью точного критерия Фишера. Сравнение числа пациентов с обострениями хронического легочного заболевания в динамике проводилось с помощью критерия МакНемара.

Результаты

Все пациенты ($n = 165$) получали комплексную терапию, включая ингаляции препарата дорназа альфа согласно клиническим рекомендациям [5]. Исследование по протоколу завершили 153 (92,7 %) пациента.

Досрочно выбыли 12 (7,3 %) пациентов по следующим причинам:

- отказ пациента или родителей несовершеннолетнего пациента от участия в исследовании ($n = 5$);
- потеря контакта с пациентом ($n = 2$);
- значительное нарушение пациентом процедур исследования ($n = 1$);
- развитие аллергической реакции на препарат ($n = 1$);
- отказ от приема в отделении МВ в связи с эпидемиологической обстановкой ($n = 1$);
- невозможность осуществления 6-го визита (завершение исследования) ($n = 1$);
- другая причина ($n = 1$).

Эффективность

Обострения хронического легочного заболевания в течение периода лечения препаратом дорназа альфа наблюдались у 29 (17,58 %) пациентов. Ме числа обострений на 1 пациента среди них составила 1 (IQR: 1; 1).

Ретроспективно были собраны данные о числе обострений у пациентов в течение года, предшествующего включению в исследование; обострения в этот период наблюдались у 110 (66,67 %) пациентов, Ме числа обострений на 1 пациента во всей выборке составляла 1 (IQR: 0; 2) обострение.

Число обострений на 1 пациента во всей выборке статистически значимо снизилось в ходе исследования: Ме числа обострений в ходе исследования была статистически значимо ниже таковой в течение 1 года до скрининга — 0 (0; 0) обострений vs 1 (0; 2) обострения на 1 пациента соответственно (табл. 1).

Более наглядна динамика числа пациентов с определенным числом обострений (табл. 2).

² Интернет источник: R Core Team. (2022). R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Доступно на: <https://www.R-project.org/> [Дата обращения: 01.12.23].

Таблица 1
Динамика числа обострений на 1 пациента
в популяции FAS

Table 1
Frequency of exacerbations per patient in the FAS
population before and during the study

Параметр	Число обострений за год до скрининга	Число обострений в ходе исследования
N	165	165
M	1,42	0,22
SD	1,38	0,53
95%-ный ДИ	1,21; 1,63	0,14; 0,3
Min	0	0
Max	6	3
Me	1	0
IQR	0; 2	0; 0
p в динамике*	< 0,001	

Примечание: FAS (Full Analysis Set) – все пациенты, включенные в исследование; ДИ – доверительный интервал; Me – медиана; IQR (InterQuartile range) – интерквартильный размах; * – применялся критерий Уилкоксона.

Note: * – Wilcoxon test was used.

Число (доля) пациентов с определенным числом обострений статистически значимо отличалось между двумя временными периодами. Число пациентов без обострений увеличилось с 55 (33,3 %) пациентов за 1 год до скрининга до 136 (82,4 %) – в ходе исследования. Также в ходе исследования уменьшилось число пациентов с 2 обострениями с 32 (19,4 %) до 6 (3,6 %); с 3 обострениями – с 20 (12,1 %) до 1 (0,6 %); с 4 обострениями – с 13 (7,9 %) до 0 (0 %) (см. табл. 2).

Наиболее частыми симптомами обострения хронического легочного заболевания были усиление кашля – у 29 (17,58 %) пациентов, изменение цвета или количества мокроты – у 27 (16,36 %), повышенное недомогание, усталость или вялость – у 22 (13,33 %) пациентов; тем-

пература > 38 °C – у 14 (8,48 %) пациентов. Подробная информация обо всех симптомах обострения хронического заболевания представлена в табл. 3.

За время исследования также изучалась динамика показателей функции легких по показателям спирометрии. Статистически значимых изменений ОФВ₁ по абсолютным значениям и проценту от должных значений в течение периода лечения препаратом в популяции FAS не выявлено (табл. 4).

Среднее значение уровня ОФВ₁ (%) на 6-м визите в группе взрослых пациентов составило 65,8 ± 23,84 %_{долж.} (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 58,67; 72,93). Среднее значение уровня ОФВ₁ (%) на 6-м визите в группе детей и подростков составило 92,05 ± 19,91 %_{долж.} (95%-ный ДИ – 88,33; 95,77).

Среднее значение изменения показателей ОФВ₁ (%) на 6-м визите в группе взрослых составило 2,93 ± 9,94 %_{долж.} (95%-ный ДИ – -5,9; 0,04).

Среднее значение изменения показателей ОФВ₁ (%) на 6-м визите в группе детей и подростков составило 0,45 ± 11,89 %_{долж.} (95%-ный ДИ – 1,77; 2,67).

На рис. 1 продемонстрирована динамика показателя ОФВ₁ (%) за время исследования (52 недели терапии) во всей популяции пациентов, статистически значимых изменений не установлено (критерий Фридмана; $p = 0,83$).

Средние значения уровня ФЖЕЛ (%) на 6-м визите (окончание исследования) в группе взрослых составили 85,53 ± 22,82 %_{долж.} (95%-ный ДИ – 78,71; 92,35), в группе детей и подростков – 94,72 ± 16,94 % (95%-ный ДИ – 91,55; 97,89).

Среднее значение изменения показателей ФЖЕЛ (%) по сравнению с исходным уровнем в группе взрослых составило 1,52 ± 13,24 %_{долж.} (95%-ный ДИ – 5,48; 2,44), в группе детей и подростков – 0,52 ± 10,15 % (95%-ный ДИ – 1,38; 2,42).

В ходе исследования отмечался рост массы тела в группе пациентов моложе 18 лет, также наблюдалась тенденция к увеличению ИМТ в этой груп-

Таблица 2
Динамика числа пациентов с определенным числом обострений в популяции FAS; n (%)

Table 2
Number of patients with specific exacerbation frequencies in the FAS population before and during the study; n (%)

Частота обострений	В течение 1 года до скрининга	95%-ный ДИ	В ходе исследования	95%-ный ДИ
Обострения отсутствовали	55 (33,3)	26,3–41,1	136 (82,4)	75,6–87,7
1	42 (25,5)	19,1–32,9	22 (13,3)	8,7–19,7
2	32 (19,4)	13,8–26,4	6 (3,6)	1,5–8,1
3	20 (12,1)	7,7–18,3	1 (0,6)	0–3,8
4	13 (7,9)	4,4–13,4	0	0–2,8
5	2 (1,2)	0,2–4,8	0	0–2,8
6	1 (0,6)	0–3,8	0	0–2,8
p в динамике*	< 0,001			

Примечание: FAS (Full Analysis Set) – все пациенты, включенные в исследование; ДИ – доверительный интервал; результаты представлены в виде числа субъектов с определенной частотой обострений хронического легочного заболевания, доли обострений рассчитывались от числа субъектов в популяции FAS, а не от числа обострений; * – применялся критерий МакНемара.

Note: The results are presented as the number of subjects with a given frequency of exacerbations of chronic pulmonary disease. The proportions were calculated for the number of exacerbation against the number of subjects in the FAS population, not the total number of exacerbations; *, McNemar test was used.

Таблица 3
Симптомы обострения хронического легочного заболевания в возрастных группах в период лечения; n (%)

Table 3
Symptoms of exacerbations of the chronic pulmonary disease in different age groups during the study; n (%)

Симптом обострения хронического легочного заболевания	FAS-популяция	Взрослые	Дети и подростки
	n = 165	n = 45	n = 120
Усиление кашля	29 (17,58)	19 (42,22)	10 (8,33)
Изменение цвета или количества мокроты	27 (16,36)	17 (37,78)	10 (8,33)
Повышенное недомогание, усталость или вялость	22 (13,33)	16 (35,56)	6 (5,00)
Увеличение одышки	18 (10,91)	16 (35,56)	2 (1,67)
Температура > 38 °C	14 (8,48)	7 (15,56)	7 (5,83)
Снижение легочной функции на ≥ 10 %	9 (5,45)	4 (8,89)	5 (4,17)
Анорексия или потеря массы тела	7 (4,24)	5 (11,11)	2 (1,67)
Изменения при физикальном обследовании грудной клетки	7 (4,24)	2 (4,44)	5 (4,17)
Радиографические изменения	4 (2,42)	1 (2,22)	3 (2,50)
Изменения характера выделений из придаточных пазух	1 (0,61)	0	1 (0,83)
Появление или усиление кровохарканья	1 (0,61)	1 (2,22)	0
p между группами*	–		0,06

Примечание: FAS (Full Analysis Set) – все пациенты, включенные в исследование; * – применялся точный критерий Фишера.
Note: * – Fisher's exact test was used.

Таблица 4
Динамика показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких (52 недели терапии) в популяции FAS

Table 4
Changes in the forced expiratory volume in 1 second and forced vital capacity (at 52 weeks of therapy) in the FAS population

Визит	Параметр	ОФВ ₁ , %	ОФВ ₁ , л	ФЖЕЛ, %	ФЖЕЛ, л
1-й	M ± m	85,28 ± 22,65	2,12 ± 0,81	92,65 ± 18,76	2,76 ± 1,13
	Me (IQR)	88,5 (70,83; 102,78)	1,9 (1,56; 2,7)	94 (81; 105,85)	2,53 (1,9; 3,51)
6-й	M ± m	84,62 ± 24,13	2,24 ± 0,84	92,12 ± 19,17	2,91 ± 1,09
	Me (IQR)	86,5 (71; 102)	2,12 (1,65; 2,82)	94 (79; 105,25)	2,87 (2,04; 3,61)
p в динамике		0,35*	< 0,001*	0,85*	< 0,001*

Примечание: FAS (Full Analysis Set) – все пациенты, включенные в исследование; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; Me – медиана; IQR (InterQuartile range) – интерквартильный размах; * – применялся критерий Уилкоксона.
Note: * – Wilcoxon test was used.

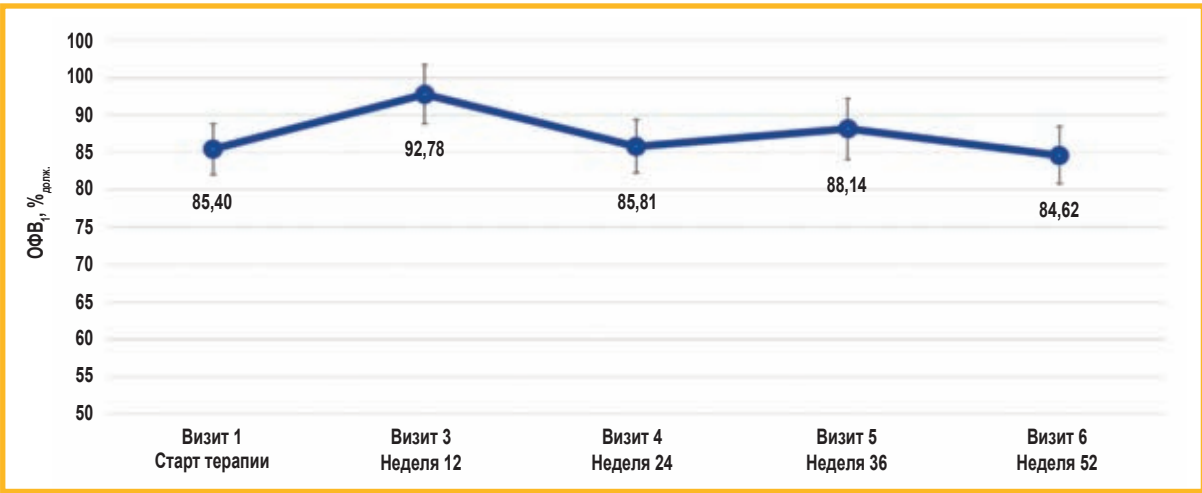


Рис. 1. Динамика показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду за период исследования (52 недели терапии) в популяции FAS; % долж.
Примечание: FAS (Full Analysis Set) – все пациенты, включенные в исследование; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.
Figure 1. Changes in the forced expiratory volume in the 1st second during the study (up to 52 weeks of therapy) in the FAS population; %_{пред.}

пе от $16,92 \pm 2,4$ кг / м² при скрининге до $17,18 \pm 2,53$ кг / м² — на момент завершения исследования (95%-ный ДИ — 16,60; 17,52 и 16,71; 17,65 на 1-м и 6-м визитах соответственно), однако статистически значимая динамика значений ИМТ в этой группе отсутствовала. Дополнительно на основе опросников проводился анализ приверженности лечению всех пациентов, получавших препарат дорназа альфа. Промонстрировано, что к моменту 3-го визита комплаентность пациентов составила 90,4 %, на 4-м визите — 85,4 %, на 5-м — 88,2 %, на 6-м — 89 %.

Безопасность

Безопасность и переносимость терапии препаратом дорназа альфа оценивалась в популяции безопасности ($n = 165$). Общее число зарегистрированных НР составило 15 событий у 9 (5,45 %) пациентов (8 взрослых, 1 ребенок). Наблюдалось нарушения со стороны дыхательной и нервной системы, органов грудной клетки и средостения, желудочно-кишечного тракта, а также инфекции и инвазии, травмы, интоксикации и осложнения после процедур (табл. 5).

Обращает на себя внимание, что число детей и подростков с зафиксированными НР было значительно ниже, чем число взрослых пациентов: 1 (0,83 %) пациент в группе детей и подростков vs 8 (17,78 %) взрослых пациентов (точный критерий Фишера; $p < 0,001$).

Единственная НР (першение в горле) на препарат дорназа альфа у взрослого пациента была расценена исследователями как проявление аллергии, при этом потребовалась отмена терапии.

За время исследования антилекарственные антитела выявлены у 2 (1,21 %) пациентов. У 1 пациента антитела IgE выявлены однократно на 4-м визите, у 2-го пациента антитела IgE и G — на 1, 4 и 6-м визитах на фоне нормальной функции легких. Выявленные антитела не обладали нейтрализующей активностью и не сопровождалось какими-либо клиническими проявлениями. Пациенты находятся под наблюдением специалистов.

Обсуждение

Муколитическая терапия рекомендована всем пациентам с МВ (за исключением имеющих медицинские противопоказания). При этом выбор лекарственных средств определяется индивидуально с учетом переносимости, тяжести течения заболевания, степени поражения респираторного тракта.

В российской клинической практике для базисной муколитической терапии используются:

- препарат дорназа альфа, эффект которого реализуется за счет разрыва водородных связей молекул ДНК — основной составляющей гнойной мокроты, является базисной муколитической терапией и обеспечивает эффект в течение суток;
- базисной муколитической терапией с быстрым муколитическим эффектом являются 7%-ный гипертонический раствор натрия хлорида, 0,1%-ный натрия гиалуронат и маннитол в форме порошка

Таблица 5
Нежелательные реакции по системам органов и предпочтительным терминам

Table 5
Patients with adverse reactions by organ system and preferred terms

Описание	Число пациентов с НР, n
Желудочно-кишечные нарушения	2
Сухость во рту	1
Тошнота	1
Инфекции и инвазии	2
Бронхит	2
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	8
Гемоптизис	2
Дисфония	1
Кашель	3
Одышка	1
Першение в горле	1
Нарушения со стороны нервной системы	2
Головная боль	1
Нарушение чувства вкуса	1
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	1
Осложнение процедуры со стороны дыхательной системы*	1

Примечание: НР — нежелательные реакции; * — развилась одышка после ингаляции.

Note: *, shortness of breath developed after inhalation.

для ингаляций, при применении которых улучшается клиренс дыхательных путей.

С 2011 г. публикуются российские регистры пациентов с МВ. Показано, что терапию препаратом дорназа альфа стабильно получали > 90 % пациентов.

С каждым годом наблюдается увеличение числа пациентов, получающих ингаляции гипертонического раствора: в 2011 г. — 8,7 %, в 2020 г. — 72,7 %. В большинстве случаев применялась комбинация 7%-го раствора NaCl с 0,1%-ным раствором гиалуроната натрия. С 2018 г. используется маннитол.

Традиционно сохраняется высокая доля лиц, получающих дорназа альфа: в 2011 г. — 93,4 %, в 2021 — 95,1 % (рис. 2). При этом по данным анализа регистров показано, что доля пациентов, получающих препарат дорназа альфа под торговым наименованием Тигераза®, не изменилась с 2020 г. [8].

Показано, что применение биоаналога препарата дорназа альфа в составе терапии в течение 12 мес. наблюдения позволило предотвратить снижение показателей спирометрии, особенно по показателю ОФВ₁ (%), которое описано для пациентов с МВ как естественный процесс постоянного прогрессирования наследственного заболевания [9]. При этом снизилось число обострений, возможно, на это оказала влияние организация динамического наблюдения.

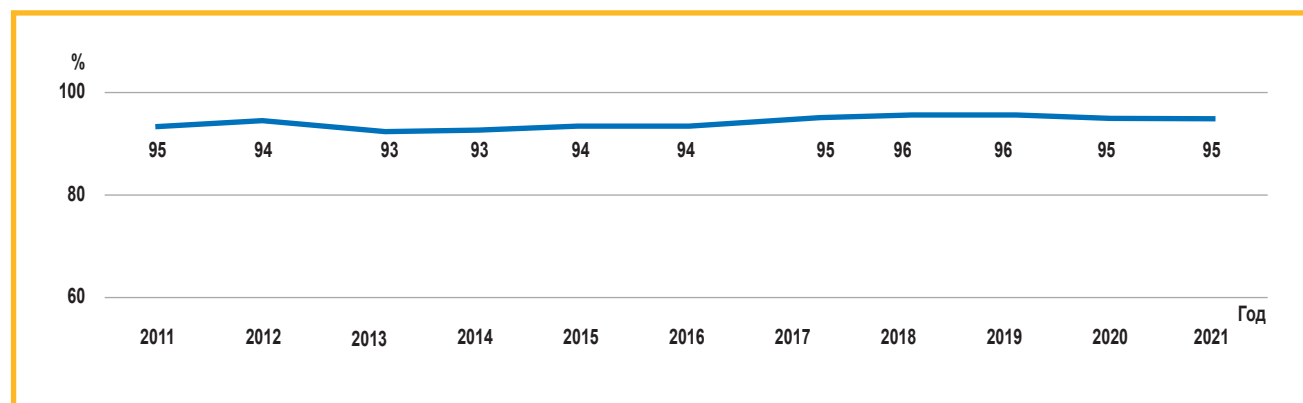


Рис. 2. Динамика назначения ингаляционной дорназы альфа в 2011–2021 гг. в России
Figure 2. Relative frequency of prescriptions of inhaled dornase alfa in 2011 – 2021 in Russia

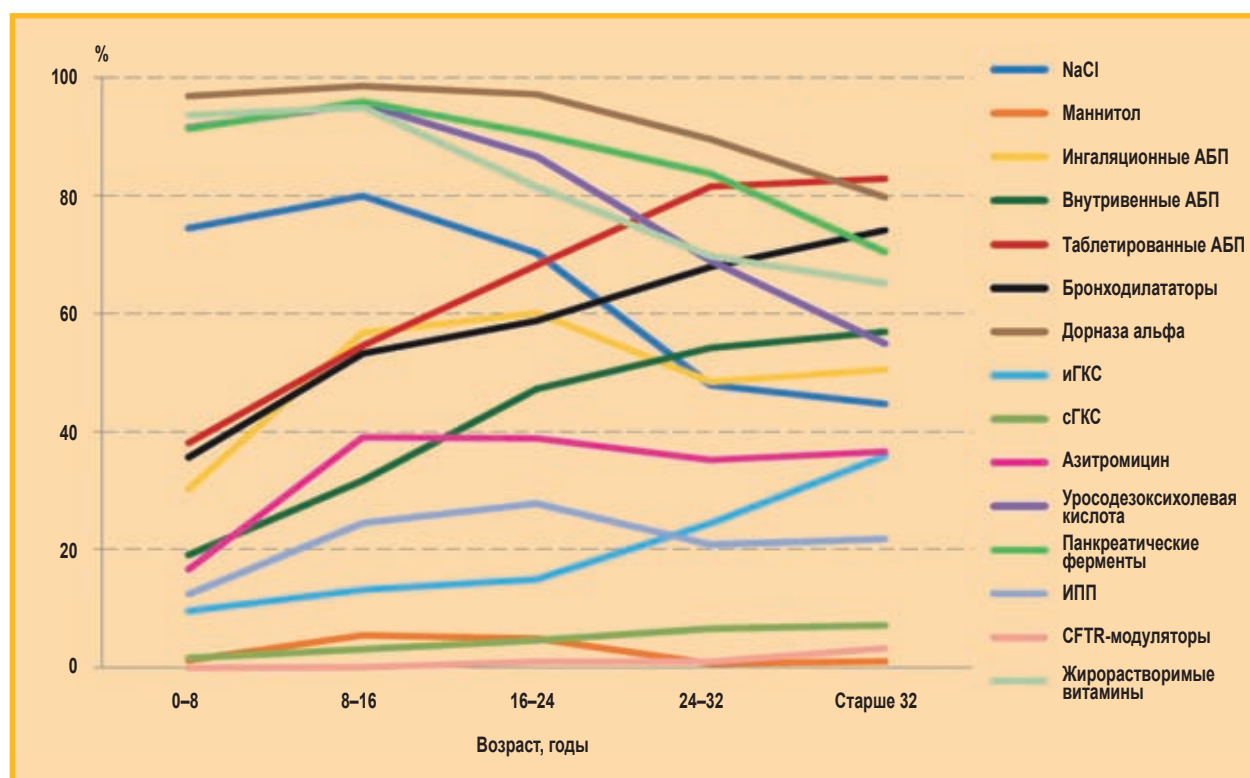


Рис. 3. Объем медикаментозной терапии в зависимости от возраста больных по данным Регистра больных муковисцидозом (2019) [11]
Примечание: АБП – антибактериальные препараты; иГКС – глюкокортикостероиды; сГКС – системные глюкокортикостероиды; ИПП – ингибиторы протонной помпы.

Figure 3. The volume of drug therapy depending on the age of patients according to the Register of Patients with Cystic Fibrosis (2019) [11]

НР в проведенном исследовании встречались с частотой 2–7 %. По данным двух исследований биоаналогичного препарата дорназа альфа, проведенных в России, частота НР не превышала 6 % [4, 10].

НР чаще встречались у взрослых пациентов, которые, по данным российских регистров пациентов МВ, хуже переносят любую муколитическую терапию. На рис. 3 данная зависимость продемонстрирована на фоне применения дорназы альфа в виде оригинального препарата Пульмозим®.

Частота побочных реакций, которые возникали у пациентов, получавших Пульмозим®, варьировалась

от 3 до 36 %, наиболее часто отмечались фарингиты, боль в груди, дисфония, сыпь³.

Заключение

Представлена дополнительная информация о длительном применении препарата Тигераза® (Акционерное общество «Генериум», Российская Федерация) в составе комплексной терапии пациентов с МВ детского возраста и взрослых в условиях реальной клинической практики. За время исследования отмечалась стабилизация функции легких и снижение числа обострений

³ Сайт препарата Пульмозим. Доступно на: <https://www.pulmozyme.com/hcp/side-effects/summary.html> [Дата обращения: 01.12.23].

бронхолегочного процесса у больных МВ. Наблюдавшиеся НР были ранее описаны в литературе, при этом отмены препарата не требовалось, за исключением 1 случая развившейся, по мнению исследователя, аллергической реакции. В 1,21 % случаев у больных выявлены антитела к препарату дорназа альфа, которые не обладали нейтрализующей активностью и не оказывали влияния на эффективность терапии.

Литература

1. Красовский С.А., Старинова А.Ю., Воронкова Е.Л. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. СПб.: Благотворительный фонд «Острова»; 2023. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf
2. Шерман В.Д., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Дорназа альфа (Пульмозим) в комплексном лечении бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом. *Фарматека*. 2011; 11 (224): 42–45. Доступно на: <https://journals.eco-vector.com/2073-4034/article/view/278929>
3. Аксёнова М.С., Бочарова Е.Н., Аббасова С.Г. и др. Исследование сопоставимости фармакодинамических, токсикологических и фармакокинетических свойств референтного лекарственного препарата Пульмозим и биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза. *Биомедицина*. 2023; 19 (1): 47–60. DOI: 10.33647/2074-5982-19-1-47-60.
4. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Абдулганиева Д.И. и др. Эффективность и безопасность биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 695–706. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз) дети / взрослые. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372_2 [Дата обращения: 10.02.24].
6. 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.
7. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
8. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю. и др. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 171–181. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181.
9. Kerem E., Viviani L., Zolin A. et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (1): 125–133. DOI: 10.1183/09031936.00166412.
10. Кондратьева Е.И., Шадрина В.В., Фурман Е.Г. и др. Оценка переносимости применения лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) по результатам многоцентровой научной программы постмаркетингового применения препарата. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (3): 218–226. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-218-226.
11. Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019. М.: Медпрактика-М; 2021. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf

Поступила: 14.02.24

Принята к печати: 11.03.24

References

1. Krasovskiy S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Yu. et al., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2021]. St. Petersburg: Blagotvoritel'nyy fond "Ostrova"; 2023. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf (in Russian).
2. Sherman V.D., Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu [Dornase alpha (Pulmozyme) for the complex treatment of bronchopulmonary process in cystic fibrosis patients]. *Farmateka*. 2011; 11 (224): 42–45. Available at: <https://journals.eco-vector.com/2073-4034/article/view/278929> (in Russian).
3. Aksenova M.S., Bocharova E.N., Abbasova S.G. et al. [Comparability of the reference drug Pulmozim and a similar drug Tigerase in terms of their pharmacodynamic, toxicological and pharmacokinetic properties]. *Biomeditsina*. 2023; 19 (1): 47–60. DOI: 10.33647/2074-5982-19-1-47-60 (in Russian).
4. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Abduganieva D.I. et al. [Efficacy and safety of the biosimilar medicinal product Tigerase® (dornase alfa) in long-term symptomatic treatment of patients with cystic fibrosis: results of a phase III clinical trial]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (6): 695–706. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706 (in Russian).
5. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis in children and adults. 2021]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372_2 [Accessed: October 02, 2024] (in Russian).
6. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. [Federal 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).
7. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
8. Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Kashirskaya N.Yu. et al. [Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 171–181. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181 (in Russian).
9. Kerem E., Viviani L., Zolin A. et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (1): 125–133. DOI: 10.1183/09031936.00166412.
10. Kondratyeva E.I., Shadrina V.V., Furman E.G. et al. [Estimation of possibility of application of Tigerase® (Dornase alfa) drug on the results of a multicenter scientific program of post marketing use of the drug]. *Pediatrya im. G.N. Speranskogo*. 2021; 100 (3): 218–226. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-218-226 (in Russian).
11. Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A. et al. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2019]. Moscow: Medpraktika-M; 2021. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf (in Russian).

Received: February 14, 2024

Accepted for publication: March 11, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Шадрина Вера Владиславовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

тел.: (342) 221-86-15; e-mail: verashadrina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>)

Vera V. Shadrina, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Associate Professor, Department of Faculty and Hospital Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University named after academician E.A.Wagner" of the Ministry of Health of the Russian Federation;

tel.: (342) 221-86-15; e-mail: verashadrina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>)

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Director for Research, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

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» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Anna Yu. Voronkova, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Жекайте Елена Кястутисовна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena_zhekaite@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Elena K. Zhekaite, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena_zhekaite@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 6341-4662; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 6341-4662; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Амелина Елена Львовна — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru (SPIN-код: 6341-4662, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Head of the Cystic Fibrosis Department, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federa-

tion; tel.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru (SPIN-код: 6341-4662, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Орлов Александр Владимирович — к. м. н., заведующий инфекционно-боксированным отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская больница святой Ольги»; доцент кафедры педиатрии и неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 246-09-41; e-mail: orlovcf@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2069-7111>)

Aleksander V. Orlov, Candidate of Medicine, Head of the Infectious-Boxing Department, St. Petersburg State Budgetary Institution of Health Care "Children's City Hospital of St. Olga"; Associate Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 246-09-41; e-mail: orlovcf@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2069-7111>)

Пинегина Юлия Станиславовна — к. м. н., главный детский пульмонолог Новосибирской области, заведующая детским пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»; тел.: (3832) 315-99-99; e-mail: pineg@ngs.ru

Yuliya S. Pinegina, Candidate of Medicine, Chief Pediatric Pulmonologist of the Novosibirsk region, Head of the Pediatric Pulmonology Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region "State Novosibirsk Regional Clinical Hospital"; tel.: (3832) 315-99-99; e-mail: pineg@ngs.ru

Лаврова Алла Евгеньевна — д. м. н., главный научный сотрудник отдела «Клиника гастроэнтерологии и нарушения обмена веществ» Института педиатрии Университетской клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 436-03-84; e-mail: lavrova26@mail.ru

Alla E. Lavrova, Doctor of Medicine, Chief Researcher, Department of the Clinic of Gastroenterology and Metabolic Disorders, Institute of Pediatrics, University Hospital, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (831) 436-03-84; e-mail: lavrova26@mail.ru

Тришина Светлана Васильевна — д. м. н., профессор, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Республики Крым, заведующая кафедрой пропедевтики педиатрии Орден Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И.Георгиевского — структурного подразделения Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; (978) 752-89-11; e-mail: s_tresha@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3489-2759>)

Svetlana V. Trishina, Doctor of Medicine, Professor, Chief Freelance Specialist, Ministry of Health of the Republic of Crimea, Head of the Department of Propaeutics of Pediatrics, Medical Academy named after S.I.Georgievskiy is the structural unit of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Crimean Federal University named after V.I.Vernadskiy" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (978) 752-89-11; e-mail: s_tresha@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3489-2759>)

Абдулганева Диана Ильдаровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (843) 237-34-83; e-mail: diana_s@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>)

Diana I. Abdulganieva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kazan' State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (843) 237-34-83; e-mail: diana_s@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>)

Семькин Сергей Юрьевич — к. м. н., заведующий педиатрическим отделением Обособленного структурного подразделения «Российская детская клиническая больница Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 936-91-33; e-mail: dr.semykin@mail.ru

Sergey Yu. Semykin, Candidate of Medicine, Head of the Pediatric Department, Separate Structural Unit "Russian Children's Clinical Hospital" of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 936-91-33; e-mail: dr.semykin@mail.ru

Власова Анна Викторовна — к. м. н., врач-клинический фармаколог, заведующая отделом клинической фармакологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 959-88-00; e-mail: annavlasova75@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-2070>)

Anna V. Vlasova, Candidate of Medicine, Clinical Pharmacologist, Head of the Department of Clinical Pharmacology, State Budgetary Healthcare Institution "Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow Health Department"; tel.: (495) 959-88-00; e-mail: annavlasova75@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-2070>)

Участие авторов

Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л. — концепция и дизайн исследования
Шадрина В.В., Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К., Красовский С.А., Амелина Е.Л., Орлов А.В., Пинегина Ю.С., Лаврова А.Е., Тришина С.В., Абдуганиева Д.И., Семькин С. Ю., Власова А.В. — сбор и обработка материала
Кондратьева Е.И., Шадрина В.В. — написание, редактирование текста, правки окончательного варианта статьи
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Kondratyeva E.I., Shadrina V.V., Amelina E.L. — study concept and design
Shadrina V.V., Voronkova A.Yu., Zhekaite E.K., Krasovskiy S.A., Orlov A.V., Pinegina Yu.S., Lavrova A.E., Trishina S.V., Abduganieva D.I., Semykin S.Yu., Vlasova A.V. — collection and processing of the material
Kondratyeva E.I., Shadrina V.V. — writing the article, editing the text, editing the final version of the article
All authors have made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.