

Переносимость первой дозы ингаляционного маннитола у детей с муковисцидозом

В.В.Шадрина^{1,2} ✉, Е.К.Жекайте^{2,3}, А.Ю.Воронкова^{2,3}, В.Д.Шерман², Ю.А.Кондакова⁴, Ю.С.Пинегина⁵, А.А.Полойко⁴, Е.Г.Фурман¹, Е.И.Кондратьева^{2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 614990, Россия, Пермь, ул. Петровпавловская, 26

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»: 630007, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 3

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»: 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Резюме

Для лечения пациентов с муковисцидозом (МВ) рекомендуется маннитол для ингаляций. Перед назначением ингаляционного маннитола (ИМ) из-за риска развития бронхоспазма необходимо провести пробу на переносимость препарата. **Целью** исследования явилась оценка переносимости 1-й дозы ИМ у детей с МВ. **Материалы и методы.** У пациентов с МВ ($n = 81$; возраст — 6–18 ($11,6 \pm 3,2$) лет) проведен тест на гиперреактивность к ИМ (согласно инструкции к препарату Бронхитол (маннитол, порошок для ингаляций дозированный 40 мг; *Pharmaxis Ltd*, Австралия). Больные наблюдались в специализированных центрах Новосибирской и Московской областей и Пермского края. Контролировали состояние больного, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и периферическую сатурацию кислородом (SpO₂). **Результаты.** Исходные показатели ОФВ₁ у пациентов составляли 30–146 ($87,8 \pm 25,7$) %, SpO₂ — 94–99 ($97,7 \pm 1,3$) %. Тест прошли 73 (90,1 %) пациента. У 8 (9,9 %) больных наблюдались следующие симптомы: бронхоспазм ($n = 6$), ларингоспазм ($n = 1$), рвота ($n = 1$). Бронхиальная обструкция купировалась ингаляциями бронхолитического препарата, дети находились под наблюдением до восстановления нормального ОФВ₁. У больных, прошедших тест, показатель ОФВ₁ составлял 33–149 ($85,4 \pm 24,5$) %, SpO₂ — 95–99 ($96,7 \pm 1,7$) %. Проводилось также динамическое наблюдение за детьми, не прошедшими тест, при этом 1 пациент в дальнейшем прошел тест после добавления таргетной терапии. Непереносимость других муколитических препаратов отмечена у 2 детей (у 1 ребенка — раствора NaCl в различных разведениях, у 2-го пациента, страдающего бронхиальной астмой, — дорназы альфа). В ходе динамического наблюдения у 1 пациента в 12 лет установлен диагноз аллергический бронхолегочный аспергиллез, а в 13 лет — бронхиальная астма, что, возможно, повлияло на снижение переносимости маннитола в результате формирования гиперреактивности бронхов. Таким образом, истинные нежелательные реакции (НР) в виде бронхоспазма отмечены у 3 (3,7 %) детей из 81. **Заключение.** Тест на переносимость ИМ прошли 90,1 % пациентов, не прошли — 9,9 %. При анализе НР истинные НР в виде бронхоспазма отмечены у 3,7 % пациентов. Во время проведения теста пациентов обучали правильной технике ингаляции препарата. Для проведения теста необходимо иметь все необходимое для купирования бронхоспазма.

Ключевые слова: дети, ингаляционный маннитол, нежелательные явления, муковисцидоз.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Фармаксис Лтд.

Этическая экспертиза. Исследование проведено в соответствии с руководящими принципами Хельсинкской декларации. У всех участников старше 15 лет или их законных представителей до включения в исследование получено письменное добровольное информированное согласие.

© Шадрина В.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Шадрина В.В., Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Кондакова Ю.А., Пинегина Ю.С., Полойко А.А., Фурман Е.Г., Кондратьева Е.И. Переносимость первой дозы ингаляционного маннитола у детей с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 515–521. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-515-521

Tolerability of the first inhaled mannitol dose in children with cystic fibrosis

Vera V. Shadrina^{1,2} ✉, Elena K. Zhekaite^{2,3}, Anna Yu. Voronkova^{2,3}, Viktoriya D. Sherman², Yulia A. Kondakova⁴, Yuliya S. Pinegina⁵, Anastasia A. Poloyko⁴, Evgeny G. Furman¹, Elena I. Kondratyeva^{2,3}

¹ State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training “Perm State Medical University named after Academician E.A.Wagner” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Petropavlovskaya 26, Perm, 614990, Russia

² 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

- ³ State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region: ul. Komintern 124A, build. 1, Moskovskaya obl., Mytishchi, 141009, Russia
- ⁴ State budgetary healthcare institution of the Novosibirsk region “City Children’s Clinical Hospital of Emergency Medical Care”: Krasnyy prospekt 3, Novosibirsk, 630007, Russia
- ⁵ State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”: ul. Nemirovicha-Danchenko 130, Novosibirsk, 630087, Russia

Abstract

Mannitol for inhalation is recommended for the treatment of cystic fibrosis in children over 6 years of age and adults. Because of the risk of bronchospasm, a challenge test to assess the drug tolerability should be performed prior to prescribing inhalation mannitol. **Aim.** To evaluate the tolerability of the first dose of inhaled mannitol in children with cystic fibrosis. **Methods.** The mannitol challenge test (according to the instructions for use of the Bronchitol (inhaled mannitol), Pharmaxis Ltd, Australia) was assessed in 81 children aged 6 to 18 years (11.6 ± 3.2 years). The patients were observed in the centers of the Novosibirsk region, the Moscow region, and the Perm region. The patient’s general state, forced expiratory volume in the first second (FEV₁), and SpO₂ were monitored. **Results.** Baseline FEV₁ data in patients ranged from 30 % to 146 % ($87.8 \pm 25.7\%$), and SpO₂ was 94 – 99% ($97.7 \pm 1.3\%$). 73 (90.1%) patients passed the test. In 8 (9.9%) patients, the following symptoms were observed: bronchospasm (6), laryngospasm (1), and vomiting (1). Bronchial obstruction was treated by inhalation of a bronchodilator, and the children were under observation until the restoration of FEV₁. In patients who passed the test, FEV₁ ranged from 33 to 149 % ($85.4 \pm 24.5\%$), and SpO₂ spanned from 95 to 99% ($96.7 \pm 1.7\%$). The children who did not pass the test were monitored. One patient passed the test later when targeted therapy was added. Two children did not tolerate other mucolytic drugs (one child – NaCl solution in various dilutions, and the second patient suffering from asthma – dornase alfa). During follow-up, one patient was diagnosed with allergic bronchopulmonary aspergillosis at 12 years of age and with asthma at 13 years of age, which may have influenced the decrease in mannitol tolerability through formation of bronchial hyperactivity. Thus, true adverse drug reaction in the form of bronchospasm occurred in three children out of 81 (3.7%). **Conclusion.** 90.1% of patients passed the inhalation mannitol challenge test, and 9.9% of patients did not pass the test. Analysis of adverse drug reactions revealed that only 3.7% of patients experienced true adverse reactions in the form of bronchospasm. During the test, patients were taught the correct technique for inhaling the drug. All the supplies to relieve bronchospasm should be readily available during the test.

Key words: adverse drug reactions, children, cystic fibrosis, inhaled mannitol.

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

Funding. This article was prepared with the financial support of Pharmaxis Ltd.

Ethical expertise. The study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki. All participants 15-year old or their legal representatives had provided their written informed consent before enrollment into the study.

© Shadrina V.V. et al., 2024

For citation: Shadrina V.V., Zhekaite E.K., Voronkova A.Yu., Sherman V.D., Kondakova Yu.A., Pinegina Yu.S., Poloyko A.A., Furman E.G., Kondratyeva E.I. Tolerability of the first inhaled mannitol dose in children with cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 515–521 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-515-521

Муковисцидоз (МВ) является тяжелым наследственным заболеванием, при котором в результате нарушения мукоцилиарного клиренса и формирования густого и вязкого секрета поражается преимущественно бронхолегочная система. Присоединение инфекции и накопление гнойной мокроты в дыхательных путях приводит к обтурации мелких бронхов и развитию дыхательной недостаточности [1].

МВ до настоящего времени считается летальной болезнью. По данным Национального регистра больных МВ Российской Федерации, в течение 2021 г. умерли 46 пациентов с МВ, причиной смерти 39 из них являлось бронхолегочное поражение. Средний возраст умерших составил $23,7 \pm 10,3$ года, медиана возраста смерти – 25,8 (18,3–30,9) года [2].

С целью очистки дыхательных путей при МВ рекомендовано применение высокоэффективной комбинированной муколитической терапии с последующим проведением кинезитерапии. По данным национальных регистров больных МВ, в последние годы в комплексной терапии применяется ингаляционный маннитол (ИМ). В странах Европы ИМ применялся у взрослых пациентов в Австрии, Чехии, Дании, Германии, Греции, Италии, Великобритании, с 6 лет – в Словении и Турции [3]. В Великобритании 3,51 % пациентов с МВ получали маннитол в 2020 г. [4]. В Австралии в 2020 г. маннитол применялся у 6,2 %

больных, в т. ч. у 15,7 % пациентов подросткового возраста (12–17 лет) [5].

Согласно данным национальных регистров, в последние годы ИМ применяется у пациентов с МВ в Российской Федерации, причем с каждым годом потребность в данном препарате повышается, в особенности у взрослых лиц. Например, в 2018 г. ингаляции маннитола получали 1,2 % пациентов (1,5 % – дети, 0,66 % – взрослые) [6], в 2019 г. – 3,19 % (3,59 % – дети, 2,01 % – взрослые) [7], в 2020 г. – 3,9 % (3,6 % – дети и 5,3 % – взрослые) [8], в 2021 г. – 5,8 % (5 % – дети и 7,7 % – взрослые) [2].

Маннитол – природный шестиуглеродный моносахарид (сахарный спирт), который активно не транспортируется и плохо всасывается при ингалировании. При попадании маннитола в просвет дыхательных путей происходит улучшение гидратации секрета дыхательных путей, снижение вязкости мокроты и улучшение мукоцилиарного клиренса. Все механизмы действия маннитола до конца не изучены. Предполагается стимуляция высвобождения медиаторов, при помощи которых увеличивается частота биения ресничек. Независимо от точного механизма, с помощью которого это достигается, при приеме маннитола у пациентов с МВ увеличивается мукоцилиарный клиренс [9].

Ингаляции маннитола в большинстве случаев хорошо переносятся. Однако кашель, кровохарканье,

бронхоспазм, боль в горле и посткашлевая рвота отмечены как наиболее частые нежелательные реакции (НР) после применения ИМ [10].

В связи с тем, что при ингалировании маннитола возможно развитие бронхоспазма, перед назначением данного препарата и получением 1-й дозы рекомендуется провести тест на гиперреактивность к ИМ в условиях лечебного учреждения [11].

Данных о переносимости ИМ у детей в клинической практике, в особенности при проведении теста на переносимость 1-й дозы препарата, в литературе недостаточно. Врачам, которым предстоит проводить данный тест, важно знать о возможном развитии НР и быть готовыми к оказанию первой медицинской помощи при их возникновении.

Целью исследования явилась оценка переносимости ИМ у детей с МВ.

Материалы и методы

При получении первой дозы маннитола у пациентов с МВ ($n = 81$; возраст — 6–18 ($11,6 \pm 3,2$) лет) проведен тест на гиперреактивность к ИМ согласно инструкции к препарату «Бронхитол» (маннитол, порошок для ингаляций дозированный, 40 мг, *Pharmaxis Ltd.*, Австралия).

Пациенты наблюдались в центрах Московской (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»), Новосибирской (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирская клиническая районная больница № 1», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи») областей и Пермского края (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Пермского края «Краевая детская клиническая больница»).

Перед началом исследования законные представители всех детей и дети в возрасте от 15 лет письменно подтвердили свое участие, подписав добровольное информированное согласие на проведение теста.

При проведении теста на гиперреактивность к ИМ контролировалось состояние больного, оценивались показатели спирометрии (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и уровень периферической сатурации крови (SpO_2)). При выполнении теста пациент обучался правильной технике ингаляции препарата.

Под контролем врачей пациенты принимали 1-ю дозу (400 мг) ИМ. В кабинетах, где проводилось исследование, было все необходимое для снятия острого бронхоспазма, включая реанимационное оборудование. Пациенты предварительно получали бронхолитические препараты за 5–15 мин до приема ИМ и в процессе наблюдения за его переносимостью

посредством измерения исходных $ОФВ_1$ и SpO_2 . Все измерения $ОФВ_1$ и контроль SpO_2 проводились через 60 с после вдыхания дозы маннитола.

Оценка при приеме начальной дозы проводилась поэтапно:

- этап I: до приема начальной дозы проводилось измерение исходных $ОФВ_1$ и SpO_2 ;
- этап II: пациенты вдыхали 40 мг (1 капсула маннитола 40 мг), после чего проводился контроль SpO_2 ;
- этап III: пациенты вдыхали 80 мг (2 капсулы 40 мг), после чего проводился контроль SpO_2 ;
- этап IV: пациенты вдыхали 120 мг (3 капсулы 40 мг), после чего измерялся $ОФВ_1$ и проводился контроль SpO_2 ;
- этап V: пациенты вдыхали 160 мг (4 капсулы по 40 мг), после чего измерялся $ОФВ_1$ и проводился контроль SpO_2 ;
- этап VI: через 15 мин после приема начальной дозы измерялся $ОФВ_1$.

Тест не считался пройденным при любом из следующих условий:

- снижение $SpO_2 \geq 10\%_{исх.}$ в любой момент во время проведения оценки;
- снижение $ОФВ_1 \geq 20\%_{исх.}$ при суммарной дозе 240 мг;
- снижение $ОФВ_1 \geq 20\%_{исх.}$ в конце оценки и отсутствие восстановления до $< 20\%_{исх.}$ в течение 15 мин;
- снижение $ОФВ_1 > 50\%_{исх.}$ в конце оценки [11].

Результаты

Тест на переносимость ИМ при первом приеме препарата прошли 73 (90,1 %) пациента (рис. 1).

Исходные данные $ОФВ_1$ (этап I) у пациентов, у которых проводилось исследование, колебались от 30 до 146 ($87,8 \pm 25,7$) %, данные SpO_2 — от 94 до 99 ($97,7 \pm 1,3$) %.

У пациентов, которые прошли этап V теста, уровень $ОФВ_1$ составлял от 33 до 149 ($85,4 \pm 24,5$) %, показатели SpO_2 — от 95 до 99 ($96,7 \pm 1,7$) %.

У 6 (7,4 %) пациентов отмечалось развитие бронхоспазма. Кроме того, зарегистрированы другие НР — ларингоспазм у 1 (1,2 %) и рвота у 1 (1,2 %) пациента (рис. 2). У пациентов, у которых наблюдались ларингоспазм и рвота, тест также считался непройденным, т. к. был прерван.

Явления бронхиальной обструкции были легкими и быстро купировались ингаляциями бронхолитических препаратов у всех пациентов. Дети находились под наблюдением до восстановления показателей спирометрии ($ОФВ_1$).

За детьми проводилось динамическое наблюдение (см. таблицу). В дальнейшем 1 пациент прошел тест на гиперреактивность к ИМ. Тест у данного пациента проводился повторно, когда была добавлена таргетная терапия. В настоящее время ребенок получает ИМ в составе комплексной терапии МВ.

У 2 детей отмечена непереносимость и других муколитических препаратов. Так, у 1 ребенка наблюдалась непереносимость ингаляционного гипертониче-

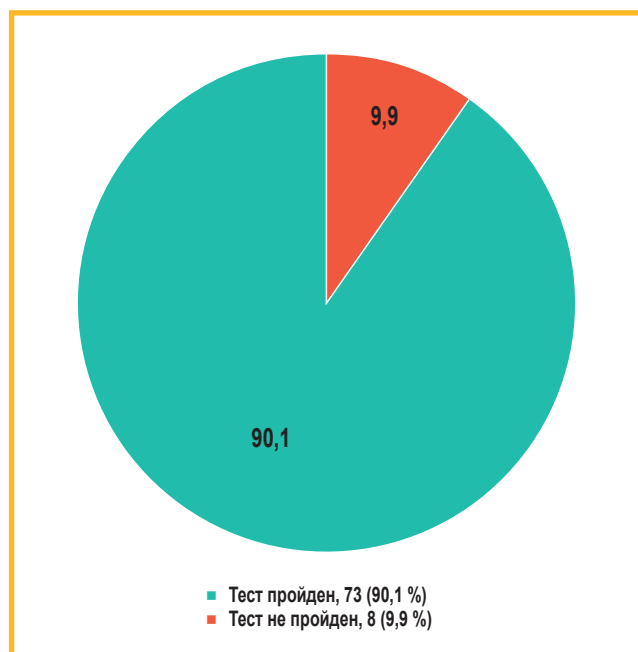


Рис. 1. Оценка теста на переносимость первой дозы ингаляционного маннитола у детей ($n = 81$) с муковисцидозом; %

Figure 1. Evaluation of the first dose of inhaled mannitol tolerance test in children ($n = 81$) with cystic fibrosis; %



Рис. 2. Нежелательные реакции при проведении теста на переносимость первой дозы ингаляционного маннитола ($n = 8$)

Figure 2. Adverse drug reactions during the inhaled mannitol challenge test ($n = 8$)

Таблица
Катамнез пациентов, у которых были отмечены нежелательные реакции при проведении теста на гиперреактивность к ингаляционному маннитолу

Table
Follow-up of patients who had adverse reactions during the inhaled mannitol challenge test

Пациент	Возраст, годы	НР, отмеченные при проведении теста на гиперреактивность к ИМ	Катамнез
1	8	Бронхоспазм	На фоне терапии препаратом ивакафтор / лумакафтор ребенок прошел тест на гиперреактивность к ИМ. В настоящее время получает ИМ в составе комплексной терапии муковисцидоза
3	8	Бронхоспазм	Тест на гиперреактивность к ИМ не повторялся
2	10	Бронхоспазм	Тест на гиперреактивность к ИМ не повторялся
4	12	Бронхоспазм	В ходе динамического наблюдения установлен диагноз аллергический бронхолегочный аспергиллез, в дальнейшем – бронхиальная астма. Тест на гиперреактивность к ИМ не повторялся
5	7	Ларингоспазм	Ребенок не переносит ингаляции гипертонического раствора NaCl в разных разведениях. Тест на гиперреактивность к ИМ не повторялся
6	13	Бронхоспазм	Тест на гиперреактивность к ИМ не повторялся
7	15	Рвота	Тест на гиперреактивность к ИМ не повторялся
8	17	Бронхоспазм	Одновременно получал дорназу альфа (Тигераза), на которую зафиксирована НР в виде бронхоспазма. Страдает бронхиальной астмой. Тест на гиперреактивность к ИМ не повторялся

Примечание: НР – нежелательные реакции; ИМ – ингаляционный маннитол.

ского раствора в различных разведениях. У 2-го пациента, страдающего бронхиальной астмой, отмечена также непереносимость дорназы альфа (Тигераза).

В ходе динамического наблюдения у пациента 12 лет был установлен диагноз аллергический бронхолегочный аспергиллез, что, возможно, повлияло на снижение переносимости маннитола в результате формирования гиперреактивности бронхов; в 13 лет у него был установлен диагноз бронхиальная астма. Таким образом, истинные НР наблюдались у 3 (3,7 %) детей из 81 (см. таблицу).

Обсуждение

НР в ходе исследования были зафиксированы у 8 пациентов. По результатам анализа причин НР показано, что 2 пациента не переносят другие ингаляционные муколитические препараты. При анализе причин бронхоспазма у 1 пациента установлен диагноз аллергический бронхолегочный аспергиллез, а в дальнейшем – бронхиальная астма, что, возможно, повлияло на снижение переносимости ИМ в результате формирования гиперреактивности бронхов при данных

заболеваниях. Информация о данных реакциях отражена в инструкции.

У 1 пациента на фоне таргетной терапии повторный тест на гиперреактивность к ИМ был пройден, что позволило включить ИМ в состав комплексной терапии МВ.

По данным подобного исследования, проведенного на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», из 42 проведенных тестов рвота наблюдалась у 3 (7,1 %) детей, а бронхоспазм — только у 1 ребенка [12]. По данным исследования, проведенного в пульмонологическом отделении Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, у 45 детей бронхоспазма не наблюдалось, но у 1 (2,2 %) пациентки в момент проведения теста отмечено кровохарканье (объем < 2 мл), причем раньше кровохарканье у девочки не было [12].

В других исследованиях представлены в основном НР, развившиеся у пациентов при длительном применении препарата, а не при введении 1-й дозы, чаще — у взрослых пациентов [13, 14].

При проведении многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования в параллельных группах отмечено, что у взрослых пациентов с МВ после применения ИМ 400 мг 2 раза в сутки в течение 26 нед. показатели ОФВ₁ были статистически достоверно выше, чем в группе контроля. НР отмечены у 15,5 % пациентов, получавших маннитол 400 мг 2 раза в сутки, а также у 12,2 % субъектов контрольной группы. Отмеченные НР были в основном легкой или средней степени тяжести [15].

Возможно, более частое развитие бронхоспазма у детей, принимавших ИМ, обусловлено анатомическими и / или физиологическими особенностями органов дыхания в детском возрасте, или особенностями выборки. Более частое развитие кровохарканья у взрослых наблюдалось в связи с прогрессированием бронхолегочного процесса при МВ. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования в отношении переносимости ИМ как у детей, так и у взрослых.

По данным российских регистров пациентов с МВ показано, что ИМ применялся значительно реже (6,8 % случаев), чем другие муколитические препараты, в основном в подростковом возрасте [2], однако с 2018 г. его применение возросло с 1,5 до 5,8 % в 2021 г. [2, 6]. В 2021 г., по данным европейского регистра, в Великобритании маннитол применялся у 5,6 % взрослых пациентов с МВ [16], по данным российского регистра — у 7,7 % [2], а по данным регистра пациентов Австралии (*Australian Cystic Fibrosis Data Registry, 2022. Annual Report: https://www.cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2024/02/ACFDR_2022_Annual-Report.pdf*), в 2020 г. наиболее востребованным оказалось применение ИМ у подростков в возрасте 12–17 лет (13,0 % случаев).

Следует отметить также, что назначение муколитических препаратов в различных регионах Российской

Федерации сильно различается. Так, при анализе данных регистра (2021) установлено следующее:

- дорназу альфа получали 87,8–97,8 % пациентов федеральных округов;
- ингаляции раствора NaCl — 52,9–87,6 % пациентов;
- маннитол для ингаляций — 1,46–10,18 % больных.

Таким образом, маннитол остается муколитическим препаратом быстрого действия и рекомендован к использованию на фоне базового муколитического препарата дорназу альфа или без такового [17]. Препарат особенно удобен для подростков, т. к. при его применении повышается их приверженность лечению за счет сокращения времени ингаляций и отсутствия необходимости использовать требующие стерилизации ингаляционные приборы, рекомендованные при МВ.

Заключение

При первом применении ИМ при МВ необходимо проводить тест на переносимость препарата. При наличии бронхоспазма следует провести тщательный анализ на его возможные причины, это могут быть, например, сопутствующие заболевания, повышающие гиперреактивность бронхов, — бронхиальная астма или аллергический бронхолегочный аспергиллез. В редких случаях у детей может отмечаться непереносимость всех видов муколитической терапии.

Детям, у которых наблюдались НР к другим ингаляционным муколитическим препаратам, страдающим бронхиальной астмой или аллергическим бронхолегочным аспергиллезом, тест на гиперреактивность к ИМ рекомендовано проводить с осторожностью.

Для проведения теста необходимо иметь все необходимое оборудование для купирования бронхоспазма и других НР. Во время проведения теста есть возможность обучить пациентов правильной технике проведения ингаляций препарата.

Таким образом, необходимо повышать осведомленность врачей российских регионов о пользе применения муколитических препаратов и их выборе.

Литература

1. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., ред. Муковисцидоз. 2-е изд. М.: Медпрактика-М; 2021.
2. Красовский С.А., Старинова М.А., Воронкова А.Ю. и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. СПб.: Благотворительный фонд «Острова»; 2023. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf [Дата обращения 10.06.24].
3. European Cystic Fibrosis Society. ECFS patient registry. Annual data report. 2020 data. Version 1.0. 2022. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSR_Report_2020_v1.0%20%2807Jun2022%29_website.pdf [Accessed: June 10, 2024].
4. Cystic fibrosis strength numbers. UK cystic fibrosis registry 2020 annual data report. Available at: https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2021-12/CF_Annual%20Report%202020_V8.pdf [Accessed: June 10, 2024].
5. Australian cystic fibrosis data registry annual report 2020. Melbourne: Monash University; 2021. Available at: <https://www.cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2023/05/ACFDR-2020-Annual-Report.pdf> [Accessed: June 10, 2024].

6. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. М.: Медпрактика-М; 2020. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf [Дата обращения: 10.06.24].
7. Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год. М.: Медпрактика-М; 2021. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf [Дата обращения: 10.06.24].
8. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А. и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. М.: Медпрактика-М; 2022. Доступно на: https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf [Дата обращения: 10.06.24].
9. Nevitt S.J., Thornton J., Murray C.S., Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; (2): CD008649. DOI: 10.1002/14651858.CD008649.pub3.
10. Nevitt S.J., Thornton J., Murray C.S., Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; (5): CD008649. DOI: 10.1002/14651858.CD008649.pub4.
11. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бронхитол-Фармаксис. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ec833fad-85c9-4b89-aa9a-e9e7387c11e0 [Дата обращения: 10.06.24].
12. Симонова О.И., Горина Ю.В., Высоколова О.В. и др. Ингаляции маннитала для детей с муковисцидозом: эффективность и безопасность. *Медицинский совет.* 2022; 16 (18): 56–63. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-18-56-63.
13. Bilton D., Robinson P., Cooper P. et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (5): 1071–1080. DOI: 10.1183/09031936.00187510.
14. 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.
15. Flume P.A., Amelina E., Daines C.L. et al. Efficacy and safety of inhaled dry-powder mannitol in adults with cystic fibrosis: an international, randomized controlled study. *J. Cyst. Fibros.* 2021; 20 (6): 1003–1009. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.02.011.
16. Zolin A., Orenti A., Jung A. et al ECFSPR 2021 annual data report. Karup; 2023. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2021_09Jun2023.pdf [Accessed: June 10, 2024].
17. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И. и др. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология.* 2022; 19 (2): 153–195. DOI: 10.15690/pf.v19i2.2417.
18. European Cystic Fibrosis Society. ECFS patient registry. Annual data report. 2020 data. Version 1.0. 2022. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR_Report_2020_v1.0%20%2807Jun2022%29_website.pdf [Accessed: June 10, 2024].
19. Cystic fibrosis strength numbers. UK cystic fibrosis registry 2020 annual data report. Available at: https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2021-12/CF_Annual%20Report%202020_V8.pdf [Accessed: June 10, 2024].
20. Australian cystic fibrosis data registry annual report 2020. Melbourne: Monash University; 2021. Available at: <https://www.cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2023/05/ACFDR-2020-Annual-Report.pdf> [Accessed: June 10, 2024].
21. Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I. et al., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2018]. Moscow: Medpraktika-M; 2020. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf [Accessed: June 10, 2024] (in Russian).
22. Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I., S.A. Krasovskiy S.A. et al., eds. [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 [Accessed: June 10, 2024] (in Russian).
23. Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Yu., Starinova M.A., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2020]. Moscow: Medpraktika-M; 2022. Available at: https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf [Accessed: June 10, 2024] (in Russian).
24. Nevitt S.J., Thornton J., Murray C.S., Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; (2): CD008649. DOI: 10.1002/14651858.CD008649.pub3.
25. Nevitt S.J., Thornton J., Murray C.S., Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; (5): CD008649. DOI: 10.1002/14651858.CD008649.pub4.
26. State Register of Medicines. [Instructions for medical use of the drug Bronchitol-Pharmaxis]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ec833fad-85c9-4b89-aa9a-e9e7387c11e0 [Accessed: June 10, 2024] (in Russian).
27. Simonova O.I., Gorinova Y.V., Vysokolova O.V. et al. [Mannitol therapy for children with cystic fibrosis: efficacy and safety]. *Meditsinskiy sovet.* 2022; 16 (18): 56–63. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-18-56-63 (in Russian).
28. Bilton D., Robinson P., Cooper P. et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (5): 1071–1080. DOI: 10.1183/09031936.00187510.
29. 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.
30. Flume P.A., Amelina E., Daines C.L. et al. Efficacy and safety of inhaled dry-powder mannitol in adults with cystic fibrosis: an international, randomized controlled study. *J. Cyst. Fibros.* 2021; 20 (6): 1003–1009. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.02.011.
31. Zolin A., Orenti A., Jung A. et al ECFSPR 2021 annual data report. Karup; 2023. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2021_09Jun2023.pdf [Accessed: June 10, 2024].
32. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kutsev S.I. et al. [Modern approaches in management of children with cystic fibrosis]. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2022; 19 (2): 153–195. DOI: 10.15690/pf.v19i2.2417 (in Russian).

Поступила: 13.06.24
Принята к печати: 17.07.24

References

1. Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Kondratyeva E.I., eds. [Cystic fibrosis]. 2nd Edn. Moscow: Medpraktika-M; 2021 (in Russian).
2. 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 [Accessed: June 10, 2024] (in Russian).

Received: June 13, 2024
Accepted for publication: July 17, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Шадрина Вера Владиславовна — к. м. н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вagnera» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 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;

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

Vera V. Shadrina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Faculty and Hospital Pediatrics, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training "Perm State Medical University named after Academician E.A.Wagner" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 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; tel.: (342) 221-86-15; e-mail: verashadrina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>)

Жекайте Елена Кястутисовна — к. м. н., старший 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; старший научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)
Elena K. Zhekayte, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Research 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; Senior Researcher, Department of Hereditary and Metabolic Diseases, 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_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

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; ведущий научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 324-15-01; 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; Senior Researcher, Department of Hereditary and Metabolic Diseases, 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: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Шерман Виктория Давидовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, доцент кафедры 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; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: tovik@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>)
Viktoria D. Sherman, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Associate Professor, 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; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: tovik@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>)

Кондакова Юлия Александровна — врач-пульмонолог консультативно-диагностического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»; тел.: (383) 223-06-67; e-mail: yulakondakova@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1768-845X>)

Юлия А. Кондакова, Pulmonologist, Consultative and Diagnostic Center, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region "City Children's Clinical Hospital of Emergency Medical Care"; tel.: (383) 223-06-67; e-mail: yulakondakova@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1768-845X>)

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

Полойко Анастасия Анатольевна — врач-пульмонолог консультативно-диагностического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»; тел.: (383) 223-06-67; e-mail: gdkbsmp@nso.ru

Anastasia A. Poloyko, Pulmonologist, Consultative and Diagnostic Center, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region "City Children's Clinical Hospital of Emergency Medical Care"; tel.: (383) 223-06-67; e-mail: gdkbsmp@nso.ru

Фурман Евгений Григорьевич — д. м. н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вagnerа» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (342) 221-86-15; e-mail: furman1@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1751-5532>)

Evgeny G. Furman, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training "Perm State Medical University named after Academician E.A.Wagner" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (342) 221-86-15; e-mail: furman1@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1751-5532>)

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела 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>)

Участие авторов

Шадрина В.В. — обзор научных публикаций по теме статьи, проведение исследований, написание текста статьи
Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д. — проведение исследований, редактирование статьи
Кондакова Ю.А., Пинегина Ю.С., Полойко А.А. — проведение исследований
Фурман Е.Г. — редактирование статьи
Кондратьева Е.И. — разработка дизайна исследования, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение исследований, написание текста статьи, редактирование статьи
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Shadrina V.V. — review of scientific publications on the topic of the article, conducting the research, writing the text of the article
Zhekayte E.K., Voronkova A.Yu., Sherman V.D. — conducting the research, editing the article
Kondakova Yu.A., Pinegina Yu.S., Poloyko A.A. — conducting the research
Furman E.G. — article editing
Kondratyeva E.I. — development of the research design, review of scientific publications on the topic of the article, conducting the research, writing the text of the article, editing the article
 All the authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.