

Переносимость ингаляционного маннитола у детей с муковисцидозом: оценка первоначальной дозы

А.В.Горяинова¹ ✉, С.Ю.Семыкин², Л.З.Казарова², Н.Ю.Каширская^{3,4}

¹ Клинический госпиталь «MD Group Мичуринский»: 119607, Россия, Москва, Мичуринский пр-т, 31

² Российская детская клиническая больница — филиал Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119571, Россия, Москва, Ленинский пр-т, 117, корп. 1

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2

Резюме

Несмотря на активное обсуждение в разных странах мира вопроса о возможном снижении объема базисной терапии у пациентов с муковисцидозом (МВ) на фоне применения таргетных препаратов, в частности муколитических, многие пациенты продолжают муколитическую ингаляционную терапию, включая маннитол. **Целью** исследования являлась ретроспективная оценка переносимости препарата — ингаляционного маннитола (Бронхитол Фармаксис, GEN Ilac, Турция) — у детей с МВ. **Материалы и методы.** Стационарное лечение в педиатрическом отделении Обособленного структурного подразделения «Российская детская клиническая больница» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2021–2023 гг. получали дети с МВ ($n = 142$; из них 62 — мужского пола; возраст — 6–17 лет). Проводилась тестовая оценка переносимости первоначальной дозы ингаляционного маннитола (препарат Бронхитол) — *Bronchitol Inhaled Dose Assessment (BIDA)*. **Результаты.** В подавляющем большинстве случаев продемонстрированы хорошая переносимость и выраженный муколитический эффект при использовании исследуемого препарата, а также единичные случаи (6,3 %) непереносимости в виде развития острого бронхообструктивного синдрома. **Заключение.** По результатам оценки эффекта первоначальной дозы ингаляционного маннитола на достаточно большой когорте детей разного возраста наглядно проиллюстрирован высокий профиль безопасности и эффективности исследуемого лекарственного средства.

Ключевые слова: муковисцидоз, ингаляционный маннитол, дети, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, сатурация.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья подготовлена при информационной поддержке компании GEN Ilac.

Этическая экспертиза. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. От родителей и законных представителей (опекунов) пациентов, входящих в исследование, получено письменное информированное согласие.

© Горяинова А.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Горяинова А.В., Семыкин С.Ю., Казарова Л.З., Каширская Н.Ю. Переносимость ингаляционного маннитола у детей с муковисцидозом: оценка первоначальной дозы. *Пульмонология*. 2025; 35 (3): 332–339. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-332-339

Tolerability of inhaled mannitol in children with cystic fibrosis: initiation dose assessment

Anastasia V. Goryainova¹ ✉, Sergey Y. Semykin², Larisa Z. Kazarova², Nataliya Yu. Kashirskaya^{3,4}

¹ “MD Group Michurinskiy” Clinical Hospital: Michurinskiy pr. 31, Moscow, 119607, Russia

² Russian Children’s Clinical Hospital, the Branch of the Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov

³ 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

⁴ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI): ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia

Abstract

Despite active discussion in different countries of the world about possible reduction of the amount of basic therapy of cystic fibrosis due to the use of CFTR-modulators, in particular mucolytics, many patients continue mucolytic inhalation therapy, including mannitol. **The aim.** A retrospective evaluation of the tolerability of the inhaled mannitol (Bronchitol Pharmaxis, GEN Ilac, Turkey) in children with cystic fibrosis (cwCF). **Methods.** 142 cwCF aged from 6 to 17 years (62 boys) who underwent inpatient treatment at the 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 from 2021 to 2023 were administered the initial dose assessment BIDA test. **Results.** Most cases

demonstrated good tolerability and pronounced mucolytic effect when using the study drug. Isolated cases of intolerance (6.3%) in the form of acute bronchobstructive syndrome were observed. **Conclusion.** The presented evaluation of the effect of an initial dose of inhaled mannitol in a sufficiently large cohort of cwCF of different ages clearly illustrates the high safety and efficacy profile of the study drug.

Key words: cystic fibrosis, inhaled mannitol, children, forced expiratory volume in the first second, saturation.

Conflict of interest. No conflict of interest is declared by the authors.

Funding. The article was prepared with the information support of the company *GEN Ilac*.

Ethical review. This study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki World Medical Association Declaration. Written informed consent was obtained from parents and legal representatives (guardians) of the patients included in the study.

© Goryainova A.V. et al., 2025

For citation: Goryainova A.V., Semykin S.Yu., Kazarova L.Z., Kashirskaya N.Yu. Tolerability of inhaled mannitol in children with cystic fibrosis: initiation dose assessment. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (3): 332–339 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-332-339

Муковисцидоз (МВ) — одно из самых частых в популяции моногенных заболеваний, но и одна из самых курабельных орфанных нозологий. В настоящий момент для данной болезни успешно внедрены инновационные методы лечения, включая таргетные препараты — т. н. CFTR-модуляторы [1], новые формы и группы противомикробных препаратов, ингаляционных лекарственных средств.

Несмотря на активное обсуждение в разных странах мира вопроса о возможном снижении объема базисной терапии МВ на фоне применения таргетных препаратов, в частности муколитических [2, 3], многие пациенты продолжают принимать в качестве муколитической ингаляционной терапии дорназу альфа, гипертонические солевые растворы и ингаляционный маннитол (ИМ) [4–6]. ИМ — это быстродействующий муколитический препарат и регидратант дыхательных путей, который способствует удалению мокроты из дыхательных путей и повышению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) при МВ [7, 8]. Механизм действия маннитола связан прежде всего с увеличением продукции мокроты и улучшением мукоцилиарного клиренса (является не только муколитическим препаратом, но и регидратантом), а у гипертонического раствора — с созданием осмотического градиента на поверхности эпителия [9, 10]. По данным различных исследований, у детей с МВ ИМ вызывал существенное улучшение функции легких и увеличение массы мокроты, независимо от совместного использования дорназы альфа, возраста или тяжести заболевания [9, 10]. ИМ хорошо переносился и ассоциировался со снижением частоты нежелательных явлений при легочном обострении [9].

Целью исследования являлась оценка переносимости препарата Бронхитол Фармаксис (ИМ) (компания *GEN Ilac*, Турция) у детей с МВ, а также изучение сохранения корреляционной связи между показателями нутритивного статуса пациентов (индекс массы тела — ИМТ) и функцией легких (ОФВ₁) на фоне современной терапии.

Материалы и методы

У детей ($n = 142$; из них 62 — мужского пола; возраст — 6–17 лет; средний возраст — 13 ± 3 года) с диагнозом МВ (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) — E84.8), наблюдавшихся в 2021–2023 гг. в педиатрическом отделении Обособ-

ленного структурного подразделения «Российская детская клиническая больница» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проанализированы результаты тестового исследования переносимости первоначальной дозы ИМ (препарат Бронхитол Фармаксис) — *Bronchitol Inhaled Dose Assessment* (BIDA). Гендерное распределение, средние данные по возрасту, антропометрическим показателям, нутритивному статусу у исследуемых пациентов, представлены в табл. 1.

В процессе анализа были использованы параметрические статистические методы, такие как t-критерий Стьюдента для сравнения групп и коэффициент корреляции Пирсона — для оценки взаимосвязи между показателями (ИМТ и ОФВ₁). При установлении статистической значимости придерживались поро-

Таблица 1
Характеристика обследованных детей с муковисцидозом ($n = 142$); $M \pm SD$

Table 1
Characteristics of examined children with cystic fibrosis ($n = 142$); $M \pm SD$

Параметр	Значение
Пол детей, л:	
• мальчики	63
• девочки	79
Средний возраст, годы ($M \pm SD$)	13 ± 3
Антропометрические данные:	
• рост, см	$152,99 \pm 16,96$
• масса тела, кг	$40,93 \pm 13,44$
• ИМТ, кг / м ²	$16,97 \pm 2,81$
Средние значения:	
• ОФВ ₁ , % _{доп.}	85 ± 20
• SpO ₂ (при дыхании атмосферным воздухом), %	97 ± 2

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; SpO₂ — насыщение гемоглобина кислородом; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

вого уровня 0,05. Вся обработка данных осуществлялась с помощью программы *Excel*. При предположении нормального распределения применялись среднее и стандартное отклонения для описания данных.

В подавляющем большинстве случаев микробиологический пейзаж дыхательных путей пациентов был представлен монокультурой *Staphylococcus aureus*. Также в исследовании принимали участие дети с идентифицированными неферментирующими грамотрицательными бактериями, такими как формирующие плоские колонии штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, бактерии семейства *Burkholderia cepacia complex* (рис. 1). В основном отмечались монокультуральные высевы, микробные ассоциации встречались с этиологически незначимой сапрофитной флорой.

Критерии допуска к проведению BIDA-теста:

- возраст старше 6 лет.

Критерии исключения:

- наличие признаков хронической дыхательной недостаточности II степени (насыщение гемоглобина кислородом (SpO_2) < 89 % при дыхании атмосферным воздухом);
- крайне тяжелые нарушения вентилиционной функции легких, оцениваемые по параметру ОФВ₁ (< 35 %_{долж.}; невозможность сделать адекватный дыхательный маневр при исследовании).

Оценка первоначальной дозы ИМ (BIDA-тест) проводится в следующих случаях:

- для выявления пациентов с возможной гиперреактивностью бронхов при вдыхании препарата;
- при обучении пациентов правильной технике вдыхания;

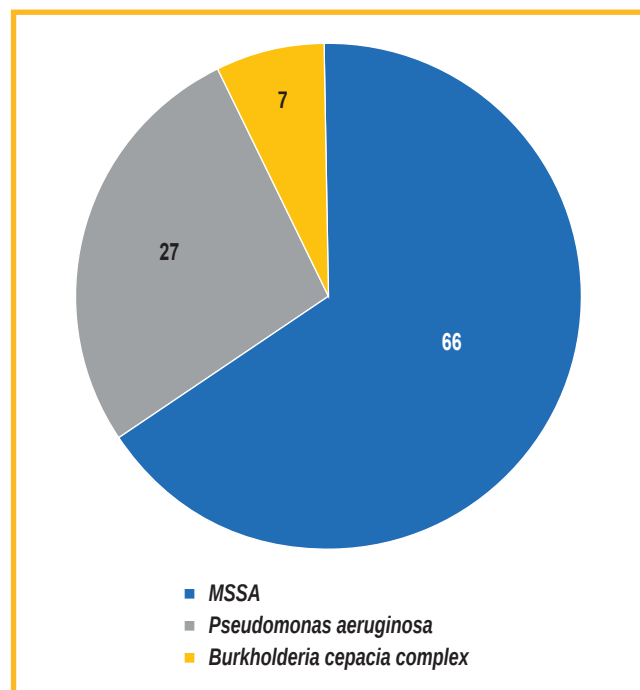


Рис. 1. Структура микробиологического пейзажа респираторного тракта у обследуемых пациентов; %

Примечание: MSSA (*Methicillin Sensitive Staphylococcus aureus*) – метициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus*.

Figure 1. Structure of the microbiological landscape of the respiratory tract in the studied patients; %

- для обеспечения поощрения и планирования управления продуктивным кашлем;
- при учете индивидуальных особенностей пациентов и оценке вопросов, связанных с комплаенсом. BIDA-тест проводится под наблюдением врача, обученного соответствующим образом, при оснащении монитором для измерения SpO_2 , спирометром, препаратами для устранения острого бронхообструктивного синдрома и возможности кислородотерапии.

Проанализированные в настоящей статье BIDA-тесты проводились при помощи следующего медицинского оборудования:

- пальчикового пульсоксиметра *Nonin Onyx 9500*;
- портативного спирометра *MIR Spirolab New* (Италия) (многофункциональный смарт-спирометр с функцией пульсоксиметрии (SpO_2)).

BIDA-тест проводился с измерением базового значения ОФВ₁ и SpO_2 , затем проводилась премедикация пациента бронходилататором за 5–15 мин до исследования (перед тестами в педиатрическом отделении использовались бронхолитический препарат короткого действия – Сальбутамол 100–200 мкг, и бронхолитический препарат длительного действия Фенотерол / ипратропия бромид 0,5 мл / кг или 2 капли на 1 кг массы тела). Все измерения параметров ОФВ₁ и SpO_2 выполнялись в течение 60 с после ингаляции 1 дозы препарата.

Методика проведения BIDA-теста состоит в следующем:

- **шаг 1:** базовые значения ОФВ₁ и SpO_2 у пациента измеряются перед введением 1-й дозы, затем проводится ингаляция бронходилататора (5–15 мин до ингаляции);
- **шаг 2:** после ингаляции 40 мг препарата (1 капсула по 40 мг) измеряется SpO_2 ;
- **шаг 3:** после ингаляции 80 мг (2 капсулы по 40 мг) оценивается SpO_2 ;
- **шаг 4:** после ингаляции 120 мг лекарственного средства (3 капсулы по 40 мг), оценивается ОФВ₁ и мониторируется SpO_2 ;
- **шаг 5:** после ингаляции 160 мг (4 капсулы по 40 мг) производится оценка пост-ОФВ₁ и мониторинг SpO_2 ;
- **шаг 6:** через 15 мин после начальной дозы у пациента измеряется ОФВ₁.

Обучение пациента правильной технике ингаляции происходит во время BIDA-теста, при этом наиболее распространенной побочной реакцией является кашель. Влажный продуктивный кашель свидетельствует об ожидаемом муколитическом эффекте исследуемого лекарственного средства. Клинически наиболее важным нежелательным явлением во время BIDA-теста является развитие бронхообструктивного синдрома.

Пациенту нельзя предписывать режим терапевтической дозы при гиперреактивной реакции к воздействию маннитола в следующих случаях:

- если отмечается снижение $SpO_2 \geq 10$ %_{исх.} в любой из точек оценки;
- ОФВ₁ снижается на ≥ 20 %_{исх.} при совокупной дозе препарата 240 мг;

- ОФВ₁ снижается на 20–50 %_{исх.} в конце BIDA-теста и не возвращается к значению < 20 % в течение 15 мин;
- ОФВ₁ снижается на ≥ 50 %_{исх.} в конце оценки.

Если есть подозрение, что при терапии индуцирована гиперреактивная реакция, ингаляции маннитола следует прекратить.

Результаты

Наиболее частой реакцией при проведении BIDA-теста являлось развитие продуктивного кашля с отхождением обильной мокроты после вдыхания капсул. Значимый бронхообструктивный синдром с развитием стойкого сухого кашля, экспираторной одышки, «свистящих» дискантовых и басовых хрипов на выдохе наблюдался в единичных случаях, при этом исследование прекращалось.

Средние показатели ОФВ₁ и SpO₂ при проведении BIDA-теста свидетельствуют о положительных результатах переносимости первоначальной дозы ИМ в подавляющем большинстве случаев (табл. 2).

Иллюстрация результатов исследования — средние показатели SpO₂ и ОФВ₁ в динамике на фоне вдыхания 1, 2, 3 и 4 капсул маннитола представлены на рис. 2, 3.

Резкое снижение ОФВ₁ после ИМ наблюдалось у 9 (6,3 %) пациентов. В качестве критического показателя ОФВ₁ было принято значение < 35 %_{долж.} для всех случаев. В 3 (2 %) случаях из 9 потребовалось проведение экстренной бронхолитической терапии глюкокортикостероидами — введение дексаметазона 4–8 мг внутривенно либо внутримышечно. Критического снижения показателя SpO₂ не выявлено.

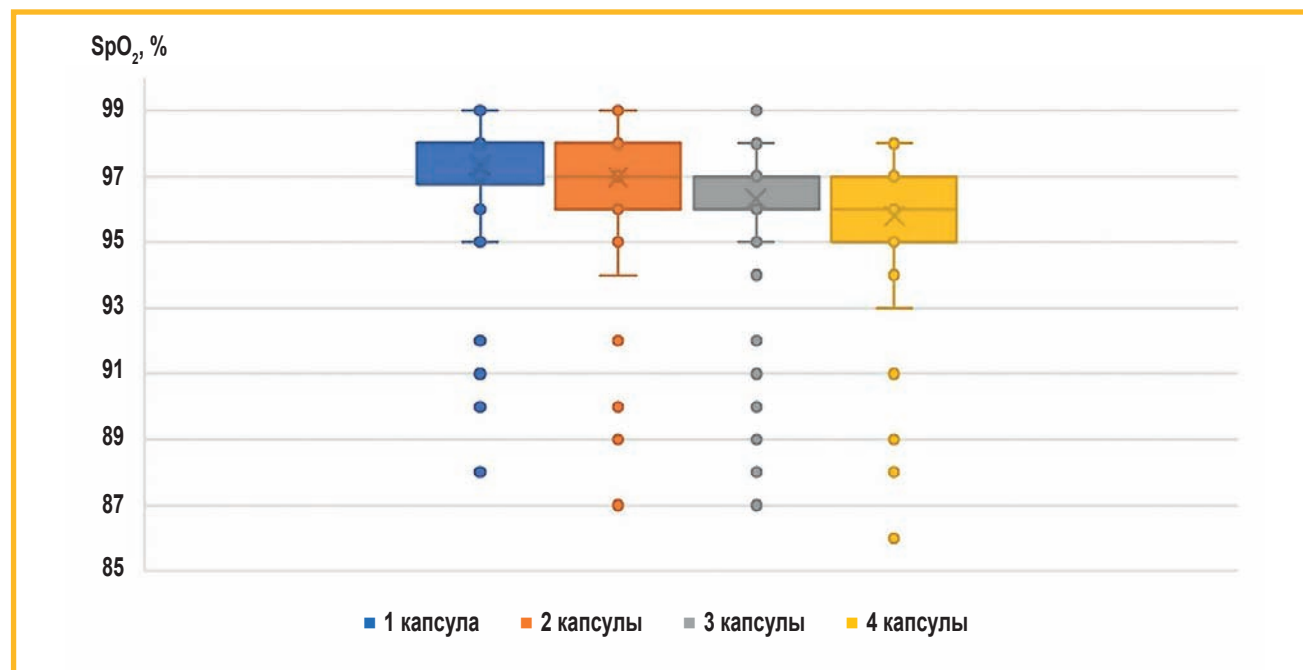


Рис. 2. Средние показатели насыщения гемоглобина крови кислородом (%) в исследуемой выборке после ингаляций 1, 2, 3 и 4 капсул маннитола

Примечание: SpO₂ — насыщение гемоглобина кислородом.

Figure 2. Average values of blood hemoglobin oxygen saturation (%) in the study sample after inhalation of 1, 2, 3 and 4 capsules of mannitol

Таблица 2
Средние показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и насыщения гемоглобина кислородом при проведении теста оценки первоначальной дозы (M ± SD)

Table 2
Mean values of forced expiratory volume in 1 second and hemoglobin oxygen saturation during the initial dose assessment test (M ± SD)

Параметр	Значение
SpO ₂ , %:	
• 1 капсула	97 ± 2
• 2 капсулы	97 ± 2
• 3 капсулы	96 ± 2
• 4 капсулы	96 ± 2
ОФВ ₁ , % _{долж.} :	
• 1 капсула	85 ± 20
• 2 капсулы	85 ± 20
• 3 капсулы	84 ± 19
• 4 капсулы	83 ± 20

Примечание: SpO₂ — насыщение гемоглобина кислородом; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

В качестве вторичной цели исследования изучалась зависимость между ИМТ и ОФВ₁ у детей, у которых проводился BIDA-тест.

Эти характеристики на протяжении длительного времени рассматриваются как одни из основных прогностических показателей для больных МВ [8,

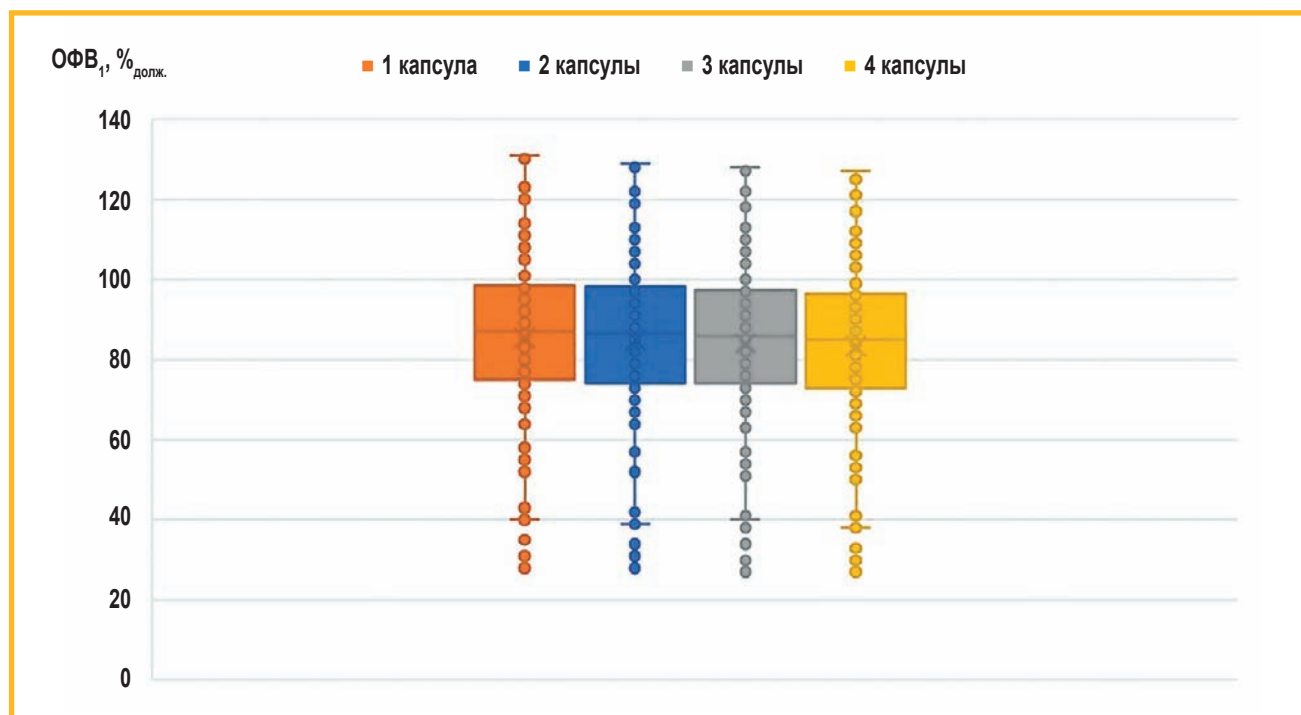


Рис. 3. Средние показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (%_{долж.}) в исследуемой выборке детей после ингаляций 1, 2, 3 и 4 капсул маннитола

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure 3. Mean values of forced expiratory volume in 1 second (%_{exp.}) in the study sample of children after inhalation of 1, 2, 3 and 4 capsules of mannitol

11–13]. Коэффициент корреляции Пирсона между ИМТ и ОФВ₁ составил 0,325. Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о наличии слабой, но статистически значимой положительной связи между ИМТ и ОФВ₁ у пациентов. Подтверждены данные отечественных и зарубежных исследований о сохранении взаимосвязи нутритивного статуса и вентиляционной функции легких. Подчеркивается также, что показатели ОФВ₁ и ИМТ могут продолжать использоваться для контроля за оптимальным состоянием здоровья больных МВ [14].

Обсуждение

МВ – это мультисистемное заболевание, при котором требуется длительное, сложное и дорогостоящее лечение. Для поддержания здоровья у пациентов с МВ ежедневно используются многочисленные методы лечения, включая кинезитерапию, направленную на очистку дыхательных путей, физические упражнения, ингаляционные препараты, базисные пероральные препараты (антибактериальные препараты, панкреатические заместительные ферменты), коррекция осложнений. Кроме того, новые методы таргетного лечения – CFTR-модуляторы, направленные на устранение молекулярного дефекта, сегодня становятся стандартной или базовой терапией МВ во многих странах, включая Россию [1, 8, 15].

Учитывая высокую нагрузку от ежедневной терапии, важная роль отводится факторам, определяющим и снижающим бремя лечения при МВ [16]. Так, G.S.Sawicki et al. (2009) выявлено, что не возраст или

тяжесть заболевания, а именно лечебная деятельность, в частности, количество ингаляций и время, затрачиваемое на очистку дыхательных путей, неразрывно связаны с более высоким бременем лечения [17]. Данные исследований, проведенных после внедрения таргетной терапии, свидетельствуют о том, что при использовании высокоэффективных CFTR-модуляторов снизилось бремя лечения людей с МВ благодаря уменьшению потребности во внутривенных антибактериальных препаратах, кислородотерапии и неинвазивной вентиляции легких [15].

Однако необходимость в мукоактивных средствах в линейке препаратов базисной симптоматической терапии МВ остается в настоящее время без изменений, что подчеркивается в постоянно обновляемых международных рекомендациях по организации помощи пациентам с данным заболеванием [18, 19].

Препарат Бронхитол Фармаксис (ИМ) (GEN Пас, Турция) занимает важное место в медикаментозной терапии наряду с генно-инженерным муколитическим препаратом дорназа альфа [20]. В комплексную терапию бронхиальной обструкции при МВ наряду с дорназой альфа и ИМ включено применение гипертонического раствора натрия хлорида в концентрации 3–7 % [21]. Однако гипертонический солевой раствор вводится длительно через небулайзер, что увеличивает общую нагрузку на лечение и может существенно повлиять на повседневную жизнь пациентов. Маннитол вводится с помощью портативного сухого порошкового ингалятора с функцией вдоха, который относительно быстро используется и не требует регулярной очистки, что снижает нагрузку терапии

на повседневную деятельность пациентов, улучшая комплаентность [22]. Также готовый дозированный гипертонический раствор 7%-го натрия хлорида с гиалуронатом натрия в России зарегистрирован в виде медицинского изделия, а не лекарственного средства, в отличие от дорназы альфа и ИМ.

ИМ применяется у детей с МВ в возрасте старше 6 лет и взрослых в дополнение к терапии дорназой альфа, а также у пациентов, не переносящих или не реагирующих на дорназу альфа.

ИМ назначается по 400 мг (10 капсул по 40 мг) 2 раза в день согласно инструкции в комплексе с предварительной ингаляцией бронхолитического препарата короткого действия. Препарат вдыхается в виде сухого порошка в форме 3-микронных сфер для оптимальной ингаляции, через удобный одноразовый ингалятор. Ингалятор выдается на 7 дней, затем заменяется на новый.

Перед началом приема ИМ обязательным является проведение оценки первоначальной дозы — BIDA-тест. В клинической практике BIDA-тест используется в качестве скринингового инструмента или меры безопасности для выявления пациентов, которые могут быть подвержены риску развития клинически значимого бронхоспазма, а также для обучения пациентов правильной технике ингаляции и контролю над возникающим кашлем, который является частью терапевтического эффекта маннитола [23].

Выявленная с помощью BIDA-теста непереносимость ИМ (6,3 % случаев) сопоставима с результатами, полученными В.Шадриной и соавт. (2024) и О.И.Симоновой и соавт. (2022) (9,9 % и 7,1 % случаев соответственно) [24, 25]. Однако в указанные исследования были включены значительно меньшие когорты детей с МВ по сравнению с числом участников, данные которых проанализированы в представленной работе (81 [24], 42 [25] и 142 пациента соответственно). По результатам международного рандомизированного перекрестного плацебо-контролируемого исследования тест без признаков гиперреактивности бронхов на ИМ прошли 86,7 % детей с МВ ($n = 92$; возраст — 6–17 лет) [9]. Помимо бронхоспазма, в работе О.И.Симоновой и соавт. упомянуты такие нежелательные явления, как рвота, а также 1 случай кровохарканья [23]. В представленной работе таких явлений не отмечено.

Заключение

Представлена оценка эффекта первоначальной дозы ИМ на достаточно большой когорте детей разного возраста при различных тяжести течения заболевания и микробиологическом пейзаже респираторного тракта. Наглядно проиллюстрирован высокий профиль безопасности и эффективности исследуемого лекарственного средства.

Единичные случаи непереносимости в виде развития острого бронхообструктивного синдрома свидетельствуют о типичной гиперреактивности бронхиального дерева, характерного для пациентов с МВ, что коррелирует с данными различных мультицентровых мировых исследований по ИМ.

Маннитол определяется как эффективное мукоактивное средство в сочетании с другими методами лечения МВ. Следует учесть также, что маннитол вводится с помощью простого в использовании, сухого порошкового ингалятора, не требующего дополнительных манипуляций по стерилизации, при этом снижается нагрузка терапией и повышается комплаентность пациентов.

Литература

1. Taylor-Cousar J.L., Robinson P.D., Shteinberg M., Downey D.G. CFTR modulator therapy: transforming the landscape of clinical care in cystic fibrosis. *Lancet*. 2023; 402 (10408): 1171–1184. DOI: 10.1016/s0140-6736(23)01609-4.
2. Hisert K.B., Birket S.E., Clancy J.P. et al. Understanding and addressing the needs of people with cystic fibrosis in the era of CFTR modulator therapy. *Lancet Respir. Med*. 2023; 11 (10): 916–931. DOI: 10.1016/s2213-2600(23)00324-7.
3. Bower J.K., Volkova N., Ahluwalia N. et al. Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. *J. Cyst. Fibros*. 2023; 22 (4): 730737. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.03.002.
4. Sawicki L.T., Altenburg G.S. et al. Effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on annual rate of lung function decline in people with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros*. 2023; 22 (3): 402–406. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.12.009.
5. Mok L.C., Garcia-Uceda A., Cooper M.N. et al. The effect of CFTR modulators on structural lung disease in cystic fibrosis. *Front. Pharmacol*. 2023; 14: 1147348. DOI: 10.3389/fphar.2023.1147348.
6. De Vuyst R.C., Bennard E., Kam C.W. et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment reduces airway inflammation in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol*. 2023; 58 (5): 1592–1594. DOI: 10.1002/ppul.26334.
7. Daviskas E., Rubin B.K. Effect of inhaled dry powder mannitol on mucus and its clearance. *Expert Rev. Respir. Med*. 2013; 7 (1): 65–75. DOI: 10.1586/ers.12.72.
8. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., ред. Муковисцидоз. 2-е изд. М.: Медпрактика-М; 2021.
9. De Boeck K., Haarma E., Hull J. et al. Inhaled dry powder mannitol in children with cystic fibrosis: a randomised efficacy and safety trial. *J. Cyst. Fibros*. 2017; 16 (3): 380–387. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.02.003.
10. Ademhan Tural D., Yalçın E., Emiralioğlu N. et al. Comparison of inhaled mannitol/dornase alfa combination and daily dornase alfa alone in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol*. 2022; 57 (1): 142–151. DOI: 10.1002/ppul.25740.
11. Kerem E., Viviani L., Zoli 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.
12. Shoff S.M., Tluczek A., Laxova A. et al. Nutritional status is associated with health-related quality of life in children with cystic fibrosis aged 9–19 years. *J. Cyst. Fibros*. 2013; 12 (6): 746–753. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.01.006.
13. Stephenson A.L., Mannik L.A., Walsh S. et al. Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis: a population-based cohort study. *Am. J. Clin. Nutr*. 2013; 97 (4): 872–877. DOI: 10.3945/ajcn.112.051409.
14. Wilschanski M., Munc A., Carrion E. et al. ESPEN-ESP-GHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin. Nutr*. 2024; 43 (2): 413–445. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.12.017.
15. Tümmler B. Post-approval studies with the CFTR modulators Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor. *Front. Pharmacol*. 2023; 14: 1158207. DOI: 10.3389/fphar.2023.1158207.
16. Altabee R., Mwamba M.J., Turner D. et al. Measurement of treatment burden in cystic fibrosis: a systematic review. *J. Cyst. Fibros*. 2024; S1569–1993(24)01812-5. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.11.005.
17. Sawicki G.S., Sellers D.E., Robinson W.M. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J. Cyst. Fibros*. 2009; 8 (2): 91–96. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.09.007.
18. Southern K.W., Addy C., Bell S.C. et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. *J. Cyst. Fibros*. 2024; 23 (1): 12–28. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.12.002.

19. Burgel P.R., Southern K.W., Addy C. et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); recognising and addressing CF health issues. *J. Cyst. Fibros.* 2024; 23 (2): 187–202. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.01.005.
20. Ademhan Tural D., Yalçın E., Emiralioglu N. et al. Comparison of inhaled mannitol/dornase alfa combination and daily dornase alfa alone in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2022; 57 (1): 142–151. DOI: 10.1002/ppul.25740.
21. Tiddens H.A.W.M., Chen Y., Andrinopoulou E.R. et al. The effect of inhaled hypertonic saline on lung structure in children aged 3–6 years with cystic fibrosis (SHIP-CT): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (7): 669–678. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00546-4.
22. 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.
23. Flume P.A., Aitken M.L., Bilton D. et al. Optimising inhaled mannitol for cystic fibrosis in an adult population. *Breathe (Sheff.)*. 2015; 11 (1): 39–48. DOI: 10.1183/20734735.021414.
24. Шадрина В.В., Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю. и др. 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.
25. Симонова О.И., Горинова Ю.В., Высоколова О.В. и др. Ингаляции маннитола для детей с муковисцидозом: эффективность и безопасность. *Медицинский совет*. 2022; 16 (18): 56–63. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-18-56-63.
- safety trial. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (3): 380–387. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.02.003.
10. Ademhan Tural D., Yalçın E., Emiralioglu N. et al. Comparison of inhaled mannitol/dornase alfa combination and daily dornase alfa alone in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2022; 57 (1): 142–151. DOI: 10.1002/ppul.25740.
11. Kerem E., Viviani L., Zoli 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.
12. Shoff S.M., Tluczek A., Laxova A. et al. Nutritional status is associated with health-related quality of life in children with cystic fibrosis aged 9–19 years. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (6): 746–753. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.01.006.
13. Stephenson A.L., Mannik L.A., Walsh S. et al. Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis: a population-based cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 97 (4): 872–877. DOI: 10.3945/ajcn.112.051409.
14. Wilschanski M., Munc A., Carrion E. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin. Nutr.* 2024; 43 (2): 413–445. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.12.017.
15. Tümmler B. Post-approval studies with the CFTR modulators Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor. *Front. Pharmacol.* 2023; 14: 1158207. DOI: 10.3389/fphar.2023.1158207.
16. Altabee R., Mwamba M.J., Turner D. et al. Measurement of treatment burden in cystic fibrosis: a systematic review. *J. Cyst. Fibros.* 2024; S1569–1993(24)01812-5. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.11.005.
17. Sawicki G.S., Sellers D.E., Robinson W.M. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J. Cyst. Fibros.* 2009; 8 (2): 91–96. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.09.007.
18. Southern K.W., Addy C., Bell S.C. et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. *J. Cyst. Fibros.* 2024; 23 (1): 12–28. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.12.002.
19. Burgel P.R., Southern K.W., Addy C. et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); recognising and addressing CF health issues. *J. Cyst. Fibros.* 2024; 23 (2): 187–202. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.01.005.
20. Ademhan Tural D., Yalçın E., Emiralioglu N. et al. Comparison of inhaled mannitol/dornase alfa combination and daily dornase alfa alone in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2022; 57 (1): 142–151. DOI: 10.1002/ppul.25740.
21. Tiddens H.A.W.M., Chen Y., Andrinopoulou E.R. et al. The effect of inhaled hypertonic saline on lung structure in children aged 3–6 years with cystic fibrosis (SHIP-CT): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (7): 669–678. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00546-4.
22. 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.
23. Flume P.A., Aitken M.L., Bilton D. et al. Optimising inhaled mannitol for cystic fibrosis in an adult population. *Breathe (Sheff.)*. 2015; 11 (1): 39–48. DOI: 10.1183/20734735.021414.
24. Shadrina V.V., Zhekaite E.K., Voronkova A.Yu. et al. [Tolerability of the first inhaled mannitol dose in children with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 515–521. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-515-521 (in Russian).
25. 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).

Поступила: 13.03.25
Принята к печати: 14.04.25

References

1. Taylor-Cousar J.L., Robinson P.D., Shteinberg M., Downey D.G. CFTR modulator therapy: transforming the landscape of clinical care in cystic fibrosis. *Lancet*. 2023; 402 (10408): 1171–1184. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01609-4.
2. Hisert K.B., Birket S.E., Clancy J.P. et al. Understanding and addressing the needs of people with cystic fibrosis in the era of CFTR modulator therapy. *Lancet Respir. Med.* 2023; 11 (10): 916–931. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00324-7.
3. Bower J.K., Volkova N., Ahluwalia N. et al. Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 730737. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.03.002.
4. Sawicki L.T., Altenburg G.S. et al. Effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on annual rate of lung function decline in people with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (3): 402–406. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.12.009.
5. Mok L.C., Garcia-Uceda A., Cooper M.N. et al. The effect of CFTR modulators on structural lung disease in cystic fibrosis. *Front. Pharmacol.* 2023; 14: 1147348. DOI: 10.3389/fphar.2023.1147348.
6. De Vuyst R.C., Bennard E., Kam C.W. et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment reduces airway inflammation in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2023; 58 (5): 1592–1594. DOI: 10.1002/ppul.26334.
7. Daviskas E., Rubin B.K. Effect of inhaled dry powder mannitol on mucus and its clearance. *Expert Rev. Respir. Med.* 2013; 7 (1): 65–75. DOI: 10.1586/ers.12.72.
8. Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Kondratyeva E.I., eds. [Mukoviscidosis (cystic fibrosis)]. 2nd Edn. Moscow: Medpractika-M; 2021 (in Russian).
9. De Boeck K., Naarma E., Hull J. et al. Inhaled dry powder mannitol in children with cystic fibrosis: a randomised efficacy and

Received: March 13, 2025
Accepted for publication: April 14, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Горяинова Анастасия Васильевна — к. м. н., врач-педиатр, гастроэнтеролог, заместитель главного врача по работе с пациентами Клинического госпиталя «MD Group Мичуринский»; тел.: (495) 292-49-64; e-mail: dr.goryainova@gmail.com (SPIN-код: 3636-9027; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8302-120>)

Anastasia V. Goryainova, Candidate of Medicine, Pediatrician, Gastroenterologist, Deputy Chief Physician for Patient Care, “MD Group Michurinsky”

Clinical Hospital; tel.: (495) 292-49-64; e-mail: dr.goryainova@gmail.com (SPIN-code: 3636-9027; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8302-120>)

Семькин Сергей Юрьевич — к. м. н., заведующий педиатрическим отделением Российской детской клинической больницы — филиала Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский

медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-45-20; e-mail: dr.semykin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1419-6756>)

Sergey Yu. Semykin, Candidate of Medicine, Head of the Pediatric Department, Russian Children's Clinical Hospital, the Branch of the Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov; tel.: (495) 965-45-20; e-mail: dr.semykin@mail.ru dr.semykin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1419-6756>)

Казарова Лариса Замировна — врач-стажер, ординатор педиатрического отделения Российской детской клинической больницы — филиала Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-45-20; e-mail: larisa123632@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8697-9196>)

Larisa Z. Kazarova, Intern Physician, Resident Physician, Pediatric Department, Russian Children's Clinical Hospital, the Branch of the Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov; tel.: (495) 965-45-20; e-mail: larisa123632@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8697-9196>)

Каширская Наталья Юрьевна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; профессор кафедры педиатрии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (SPIN-код: 3628-2500; Scopus ID: 6507308033; WoS Researcher ID: C-6404-2012; РИНЦ ID: 93625; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Nataliya Yu. Kashirskaya, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Professor, Department of Pediatrics, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region "Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)"; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (SPIN-code: 3628-2500; Scopus ID: 6507308033; WoS Researcher ID: C-6404-2012; РИНЦ ID: 93625; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Участие авторов

Горяйнова А.В. — идея статьи, существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, формализация задачи, вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, существенный вклад в написание статьи, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи

Семыкин С.Ю. — идея статьи, существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, формализация задачи, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи

Казарова Л.З. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение существенных правок, одобрение финальной версии рукописи

Каширская Н.Ю. — идея статьи, существенный вклад в анализ данных или интерпретацию результатов, существенный вклад в написание статьи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, коррекция текста, одобрение финальной версии рукописи

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

Authors Contribution

Goryainova A.V. — idea of the article, significant contribution to the conception and design of the study, formalization of the task, contribution to the data collection, data analysis, or interpretation of the results, substantial contribution to the article writing, revision, approval of the final version of the manuscript

Semykin S.Y. — idea of the article, significant contribution to the conception and design of the study, formalization of the task, revisions, approval of the final version of the manuscript

Kazarova L.Z. — substantial contribution to the data collection, data analysis, or interpretation of the results, revisions, approval of the final version of the manuscript

Kashirskaya N.Yu. — idea of the article, substantial contribution to data analysis or interpretation of the results, substantial contribution to the article writing, substantial (important) revisions to the manuscript to increase the scientific value of the article, correction of the text, approval of the final version of the manuscript

All authors 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.