

Оценка эффективности и безопасности ингаляционной антибактериальной терапии при бронхоэктазах

Ф.Р.Исмагомедова¹ ✉, Г.П.В.Джаганатхан², Е.Л.Попова³, А.Т.Бебия⁴, М.А.Козерадская⁵

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 367000, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, 1

² Медицинский институт Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1

Резюме

Бронхоэктазы (БЭ) представляют собой хроническое заболевание дыхательных путей (ДП), которое сопровождается структурными изменениями бронхиального дерева, нарушением мукоцилиарного клиренса, хронической бактериальной инфекцией и повторными обострениями. Ингаляционная антибактериальная терапия (иАБТ) рассматривается как один из подходов к локальному воздействию на хронический инфекционный процесс в ДП. **Целью** исследования явилась оценка эффективности и безопасности иАБТ при БЭ. **Материалы и методы.** Выполнен аналитический обзор научной литературы, посвященной оценке эффективности и безопасности иАБТ при БЭ. Поиск публикаций проводился в базах данных *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *Cochrane Library* и *eLibrary*. Оценивались данные о частоте обострений, времени до первого обострения, бактериальной нагрузке, эрадикации возбудителей, показателях функции внешнего дыхания, качестве жизни, переносимости терапии и нежелательных явлениях. **Результаты.** Показано, что применение тобрамицина ассоциировано со снижением бактериальной нагрузки и улучшением респираторной симптоматики при сопоставимом профиле безопасности с плацебо. Применение колестиметата натрия приводит к снижению бактериальной нагрузки, однако данные о влиянии на частоту обострений остаются неоднозначными. Установлено, что азтреонам преимущественно влияет на отдельные бронхитические симптомы (кашель, характер и продукция мокроты) без сопоставимого улучшения других респираторных проявлений. Ингаляционное применение ципрофлоксацина ассоциировано с увеличением времени до первого обострения, снижением частоты обострений и уменьшением бактериальной нагрузки. **Заключение.** На фоне иАБТ с применением тобрамицина и ципрофлоксацина отмечено снижение бактериальной нагрузки и частоты обострений у пациентов с БЭ. Выраженность клинического эффекта и особенности переносимости различаются в зависимости от препарата и характеристик исследуемых популяций.

Ключевые слова: бронхоэктазы, тобрамицин, мукоцилиарный клиренс, колестиметат натрия, азтреонам, ципрофлоксацин, ингаляционные антибактериальные препараты.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская и финансовая поддержка работы отсутствовала.

© Исмагомедова Ф.Р. и соавт., 2026

Для цитирования: Исмагомедова Ф.Р., Джаганатхан Г.П.В., Попова Е.Л., Бебия А.Т., Козерадская М.А. Оценка эффективности и безопасности ингаляционной антибактериальной терапии при бронхоэктазах. *Пульмонология*. 2026; 36 (5): 883–890. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-5-883-890

Evaluation of the efficacy and safety of inhaled antibacterial therapy in bronchiectasis

Fatima R. Isalmagomedova¹ ✉, Gabriel Paloma V. Jaganathan², Ekaterina L. Popova³, Alina T. Bebiia⁴, Mariia A. Kozeradskia⁵

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Dagestan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: pl. Lenina 1, Makhachkala, 367000, Republic of Dagestan, Russia

² Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Miklukho-Maklaya 8, Moscow, 117198, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: Krasnyy prospect 52, Novosibirsk, 630091, Russia

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Mitrofana Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russia

⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

Abstract

Bronchiectasis is a chronic respiratory disease characterized by structural changes of the bronchial tree, impaired mucociliary clearance, chronic bacterial infection, and recurrent exacerbations. Inhaled antibacterial therapy allows localized treatment of chronic infection in the airways. **The aim** was to evaluate the efficacy and safety of inhaled antibacterial therapy in bronchiectasis. **Methods.** An analytical review of the scientific literature on the efficacy and safety of inhaled antibacterial therapy in bronchiectasis was performed. Publications were searched in PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, and eLibrary databases. Data on exacerbation frequency, time to first exacerbation, bacterial load, pathogen eradication, lung function parameters, quality of life, treatment tolerability, and adverse events were assessed. **Results.** Tobramycin has been shown to be associated with a reduction in bacterial load and an improvement in respiratory symptoms, with a safety profile comparable to placebo. The use of colistimethate sodium leads to a decrease in bacterial load. However, the evidence regarding its effect on exacerbation frequency remains inconsistent. Aztreonam has shown a predominantly selective effect on certain bronchitic symptoms, including cough, sputum characteristics and production, without comparable improvement in other respiratory manifestations. Inhaled ciprofloxacin is associated with a longer time to first exacerbation, a lower frequency of exacerbations, and a reduction in bacterial load. **Conclusion.** Inhaled tobramycin and ciprofloxacin therapy is associated with reduced bacterial load and exacerbation frequency in bronchiectasis. Clinical efficacy and tolerability differ across drugs and patient populations.

Key words: bronchiectasis, tobramycin, mucociliary clearance, colistimethate sodium, aztreonam, ciprofloxacin, inhaled antibiotics.

Conflict of interest. The authors report that there is no conflict of interest.

Funding. There was no sponsorship or financial support for the article.

© Ismagomedova F.R. et al., 2026

For citation: Ismagomedova F.R., Jaganathan G.P.V., Popova E.L., Bebiia A.T., Kozeradskaja M.A. Evaluation of the efficacy and safety of inhaled antibacterial therapy in bronchiectasis. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (5): 883–890 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-5-883-890

Бронхоэктазы (БЭ) представляют собой хроническую патологию дыхательных путей (ДП), которая характеризуется стойкими структурно-функциональными изменениями бронхиального дерева [1]. Течение заболевания сопровождается персистирующим воспалением, нарушением мукоцилиарного клиренса, хронической бактериальной персистенцией и возникновением обострений БЭ, что способствует прогрессированию дыхательной недостаточности и увеличению частоты госпитализаций. Согласно данным исследования *I.F.Laska*, в 2025 г. глобальная распространенность БЭ варьировалась от 52,5 до 1 248,7 случая на 100 000 населения, а объединенная оценка распространенности составляла 680 случаев на 100 000 [2]. Отмечено также, что распространенность БЭ увеличивалась с возрастом. Особое внимание уделялось хронической инфекции, ассоциированной с *Pseudomonas aeruginosa*. Данный возбудитель выделяется среди прочих патогенов при БЭ своей способностью к формированию биопленки, что обуславливает его высокую устойчивость к антибактериальной терапии (АБТ) и способствует хронизации воспалительного процесса. Инфицирование *P. aeruginosa* было связано с более тяжелым течением заболевания, частыми обострениями и неблагоприятными клиническими исходами — ухудшением качества жизни (КЖ), развитием дыхательной недостаточности и повышением риска летального исхода.

В 2021 г. в рамках эпидемиологического мониторинга в Российской Федерации БЭ была диагностирована у 23 000 взрослых и 796 детей, что в пересчете на численность населения страны соответствует примерно 16,2 случая на 100 000 [3]. Согласно статистическим данным в дальнейшем подтвердилось сохранение эпидемиологической значимости заболевания: в методических рекомендациях (2024) указано, что в 2023 г. общая заболеваемость БЭ среди взрослого

населения Российской Федерации составила 19,7 на 100 000, а число пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением, возросло с 16 959 в 2021 г. до 17 908 — в 2023 г. [4].

Основу патогенеза и клинического течения БЭ составляет хроническая бактериальная инфекция и развитие обострений, в связи с этим ингаляционная АБТ (иАБТ) рассматривается как способ создания высоких локальных концентраций препарата в ДП. Однако сведения о клинической эффективности и безопасности данного метода остаются неоднородными, при этом требуется анализ.

Целью настоящего обзора являлась оценка эффективности и безопасности иАБТ при БЭ.

Материалы и методы

Выполнен аналитический обзор научной литературы (2020–2026), которая посвящена оценке эффективности и безопасности иАБТ при БЭ. Поиск публикаций проводился в базах данных *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *Cochrane Library* и *eLibrary* с использованием следующих ключевых слов на русском («бронхоэктазы», «ингаляционная антибактериальная терапия», «ингаляционные антибактериальные препараты», «хроническая бронхиальная инфекция») и английском («*bronchiectasis*», «*inhaled antibiotic therapy*», «*inhaled antibiotics*», «*chronic bronchial infection*») языках.

В рамках настоящего обзора из каждой фармакологической группы были выделены отдельные препараты (тобрамицин, колистиметат натрия, азтреонам, ципрофлоксацин), поскольку по ним была выявлена наиболее репрезентативная и актуальная клиническая база данных. По другим препаратам тех же классов опубликованные результаты характеризовались большей неоднородностью по дизайну, объему выборок, режимам терапии и оцениваемым исходам, что затруд-

няло их корректное сопоставление в пределах единого аналитического подхода.

В работу были включены систематические обзоры, метаанализы, рандомизированные клинические исследования, проспективные и ретроспективные наблюдательные исследования, в которых оценивались клинические исходы применения ингаляционных антибактериальных препаратов (иАБП) у пациентов с БЭ.

Аналізу подлежали данные о частоте обострений, времени до первого обострения, бактериальной нагрузке, эрадикации возбудителей, показателях функции внешнего дыхания (ФВД), КЖ, переносимости терапии и нежелательных явлениях (НЯ).

Критерии исключения из анализа:

- малый объем выборки;
- низкое качество доказательности данных;
- отсутствие четко представленных клинических исходов;
- недостаточная продолжительность наблюдения;
- повторное представление одних и тех же результатов в нескольких публикациях.

Сопоставление результатов проводилось с учетом дизайна исследований, характеристик исследуемых популяций, особенностей применяемых препаратов и различий в конечных точках.

Ингаляционная антибактериальная терапия при бронхоэктазах

Хроническая бактериальная инфекция при БЭ рассматривается как один из механизмов поддержания воспалительного процесса и прогрессирования структурных изменений бронхиального дерева [5]. Деформация бронхов и накопление вязкого секрета создают условия для длительной микробной колонизации, формирования устойчивых микробных сообществ и сохранения постоянной антигенной стимуляции слизистой оболочки ДП [6]. В подобных условиях при системной АБТ не всегда обеспечивается длительное сохранение терапевтически значимой концентрации препарата непосредственно в просвете бронхов и бронхиальном секрете [7].

При ингаляционном пути введения доставка действующего вещества обеспечивается непосредственно в зону инфекционного воспаления, при этом создаются высокие локальные концентрации [8]. Снижение микробной нагрузки в ДП под влиянием иАБТ рассматривается как механизм, способный уменьшать интенсивность нейтрофильного воспаления, продукцию протеаз, объем и гнойный характер мокроты, а также частоту инфекционно-воспалительных обострений.

Ингаляционные антибактериальные препараты при лечении бронхоэктазов

При БЭ в качестве иАБТ рассматриваются препараты следующих фармакологических групп:

- аминогликозиды (тобрамицин, гентамицин, амикацин);

- полимиксины (колистиметат натрия, колистин);
- монобактамы (азтреонам);
- фторхинолоны (ципрофлоксацин) [9].

В настоящем исследовании анализируются тобрамицин, колистиметат натрия, азтреонам и ципрофлоксацин.

Антибактериальное действие **аминогликозидов** обусловлено их способностью связываться с 30S-субъединицей бактериальной рибосомы, нарушать считывание генетической информации и подавлять синтез белка, что дает бактерицидный эффект [10]. Препараты данной группы активны в отношении аэробной грамотрицательной флоры, особенно при персистенции *P. aeruginosa* [11]. При БЭ среди препаратов данной группы наиболее часто используется тобрамицин.

Исследование *W.J. Guan et al.* посвящено оценке эффективности и безопасности ингаляционного раствора тобрамицина у пациентов с БЭ при инфекции *P. aeruginosa* [12]. В исследование были включены пациенты ($n = 339$), получавшие ингаляционный тобрамицин в дозе 300 мг / 5 мл 2 раза в сутки ($n = 167$) и плацебо ($n = 172$) – 0,9%-ный раствор натрия хлорида по 5 мл 2 раза в сутки. В качестве первичных конечных точек оценивались изменение плотности *P. aeruginosa* в мокроте и изменение оценки по шкале респираторных симптомов качества жизни при БЭ (*Quality-of-Life Bronchiectasis Respiratory Symptoms – QOL-B RSS*) на 29-й день.

В группе тобрамицина отмечалось статистически значимое снижение плотности *P. aeruginosa* по сравнению с плацебо (скорректированная разница средних – 1,74 log₁₀ КОЕ / г; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,12–2,35; $p < 0,001$) и более выраженное улучшение показателя по QOL-B RSS (скорректированная разница средних – 7,91; 95%-ный ДИ – 5,72–10,11; $p < 0,001$) на 29-й день, аналогичные результаты были получены на 85-й день. Кроме того, на 29-й, 57-й и 85-й дни в группе тобрамицина отмечалось статистически значимое снижение 24-часового объема мокроты. Доля пациентов, у которых посев мокроты стал отрицательным на 29-й день, была выше в группе тобрамицина по сравнению с группой плацебо (29,3 % vs 10,6 %). Частота НЯ (кашель, одышка, бронхоспазм, дисфония) и серьезных НЯ в обеих группах была сопоставимой. Сделано заключение о том, что ингаляционный тобрамицин является эффективным вариантом терапии у пациентов с БЭ и инфекцией *P. aeruginosa* и характеризуется приемлемым профилем безопасности.

По результатам данного исследования показано, что ингаляционный тобрамицин при БЭ, ассоциированной с *P. aeruginosa*, обеспечивает выраженное уменьшение микробной нагрузки и улучшение показателей QOL-B RSS без увеличения частоты НЯ и серьезных НЯ по сравнению с плацебо.

Препараты группы **полимиксинов** оказывают антибактериальное действие за счет нарушения структурной организации наружной мембраны грамотрицательных микроорганизмов [13]. Препараты данной группы также характеризуются активностью

в отношении аэробной грамотрицательной флоры (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* и *Klebsiella spp.*).

Исследование *C.S. Haworth et al.* посвящено оценке эффективности и безопасности ингаляционного колистиметата натрия у пациентов с БЭ, хронической инфекцией *P. aeruginosa* и анамнезом частых обострений [14]. В работе представлены результаты 2 многоцентровых рандомизированных исследований III фазы с параллельными группами — PROMIS-I и PROMIS-II, в которых препарат применялся ингаляционно 2 раза в сутки в течение ≤ 12 мес.:

- PROMIS-I ($n = 373$: группа колистиметата натрия ($n = 176$) и группа плацебо ($n = 197$));
- PROMIS-II ($n = 287$: группа колистиметата натрия ($n = 152$) и группа плацебо ($n = 135$)).

Контрольные визиты выполнялись через 1, 3, 6, 9 и 12 мес., а телефонные контакты — через 7 дней после распределения на группы и через 2 нед. после завершения лечения. Первичной конечной точкой являлась среднегодовая частота легочных обострений. Ко вторичным конечным точкам относились время до первого обострения, КЖ — по суммарной оценке по респираторному опроснику госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ), изменение плотности *P. aeruginosa*, частота тяжелых обострений и время до первого тяжелого обострения. В исследовании PROMIS-I среднегодовая частота обострений составила 0,58 в группе колистиметата натрия по сравнению с 0,95 в группе плацебо, а отношение частот составило 0,61 (95%-ный ДИ — 0,46–0,82; $p = 0,0010$). Отмечено увеличение времени до первого обострения: относительный риск (ОР) составлял 0,590 (95%-ный ДИ — 0,432–0,806; $p = 0,00074$). Медиана времени до первого обострения в группе плацебо составила 208 дней, тогда как в группе колистиметата натрия медиана не была достигнута. Также было показано улучшение КЖ по суммарной оценке по SGRQ: разница средних наименьших квадратов составила (–4,552) балла (95%-ный ДИ — (–7,755) – (–1,349); $p = 0,0055$), снижение плотности *P. aeruginosa* на 28-й день было более выраженным в группе активной терапии, чем в группе плацебо, а разница средних наименьших квадратов между группами составила –1,620 log₁₀ КОЕ / мл (95%-ный ДИ — (–1,987) – (–1,254); $p < 0,00001$). Отношение годовых частот тяжелых обострений составило 0,409 (95%-ный ДИ — 0,227–0,738; $p = 0,0030$), а различия по времени до первого тяжелого обострения также достигали статистической значимости ($p = 0,033$).

В PROMIS-II статистически значимых различий по первичной конечной точке не было получено: среднегодовая частота обострений составила 0,89 в обеих группах, отношение частот — 1,00 (95%-ный ДИ — 0,75–1,35; $p = 0,98$). Вместе с тем в PROMIS-II сохранялось более выраженное снижение плотности *P. aeruginosa*: разница средних наименьших квадратов на 28-й день составила –1,598 log₁₀ КОЕ / мл (95%-ный ДИ — (–1,978) – (–1,219)), а за весь период лечения — (–1,07) log₁₀ КОЕ / мл (95%-ный ДИ — (–1,38) – (–0,76)). Медиана времени до первого обо-

стрения составила 267 дней в группе колистиметата натрия и 214 дней — в группе плацебо, однако статистическая значимость по вторичным конечным точкам не оценивалась в связи с иерархическим планом анализа после отрицательного результата по первичной точке. В доковидный период PROMIS-II отношение частот обострений составляло 0,725 (95%-ный ДИ — 0,488–1,078), тогда как в период пандемии COVID-19 — 1,403 (95%-ный ДИ — 0,926–2,125), что рассматривается как возможное объяснение расхождения результатов 2 исследований. Профиль безопасности в целом был сопоставим с плацебо. В PROMIS-I как минимум 1 НЯ, возникшее на фоне лечения, было зарегистрировано у 142 (81 %) из 176 пациентов группы колистиметата натрия и 159 (81 %) из 197 пациентов группы плацебо. Серьезные НЯ отмечены у 31 (18 %) и 46 (23 %) пациентов соответственно. Бронхоспазм зарегистрирован у 5 (3 %) из 176 vs 2 (1 %) из 197 пациентов. В PROMIS-II НЯ зарегистрированы у 123 (81 %) из 152 пациентов группы колистиметата натрия и 104 (77 %) из 135 пациентов группы плацебо. Серьезные НЯ — у 27 (18%) и 17 (13 %) пациентов соответственно, бронхоспазм — у 7 (5 %) из 152 и 3 (2 %) из 135 пациентов соответственно. Летальные исходы в обоих исследованиях не были связаны с изучаемой терапией. Сделан вывод о том, что результаты PROMIS-I свидетельствуют о клинически значимом эффекте ингаляционного колистиметата натрия у пациентов с БЭ и хронической инфекцией *P. aeruginosa*, который проявлялся снижением частоты обострений, уменьшением бактериальной нагрузки и улучшением КЖ. Однако по данным PROMIS-II подобные результаты не подтвердились, что, по мнению авторов, могло быть связано с преждевременным завершением исследования и влиянием пандемии COVID-19 на частоту обострений и ход наблюдения.

По результатам данной работы сделано заключение, что ингаляционное введение колистиметата натрия у пациентов с БЭ и хронической инфекцией *P. aeruginosa* ассоциировано со снижением бактериальной нагрузки. Также было показано уменьшение частоты обострений и улучшение КЖ при сопоставимом с плацебо профиле безопасности. Однако отсутствие подтвержденного клинического эффекта в исследовании PROMIS-II не позволяет однозначно интерпретировать полученные результаты.

Азтреонам относится к группе монобактамных АБП, механизм действия которых связан с ингибированием синтеза клеточной стенки бактерий за счет взаимодействия с пенициллин-связывающими белками [15]. Подобное взаимодействие приводит к нарушению процессов роста и деления микробной клетки и вызывает бактерицидный эффект.

Исследование *M.L. Crichton et al.* посвящено анализу эффективности ингаляционного азтреонама у пациентов с БЭ [16]. Лечение проводилось по схеме 2 циклов: 4 нед. — терапия, затем 4 нед. — перерыв, после чего повторялся 2-й аналогичный цикл. Пациенты получали либо ингаляционный азтреонам в дозе 75 мг 3 раза в сутки, либо плацебо. В объединенный анализ вошли данные 440 пациентов, одна-

ко в представленном описании не приведены детализированные данные о распределении пациентов между группами при рандомизации. Средний показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) — $62,3 \pm 20,4$ %_{долж.}, исходный балл QOL-B RSS — $55,9 \pm 18,5$. Первичной точкой являлось изменение общего показателя QOL-B RSS через 4 нед. Вторичные точки включали изменение QOL-B RSS к 12-й неделе и время до первого протоколно определенного обострения к 16-й неделе. По данным объединенного анализа после 4 нед. терапии азтреонамом статистически значимо уменьшилась частота кашля: разница — 0,22 по 4-балльной шкале (95%-ный ДИ — 0,08–0,37; $p = 0,002$), продукция мокроты — 0,30 (95%-ный ДИ — 0,15–0,44, $p < 0,0001$), изменился характер мокроты — 0,29 (95%-ный ДИ — 0,15–0,43, $p < 0,0001$), что соответствовало улучшению на 20,0, 25,7 и 25,2 % соответственно. Статистически значимого улучшения по таким симптомам, как одышка при повседневной активности, свистящие хрипы, боль в грудной клетке, одышка при разговоре и ночной кашель, не выявлено. За период исследования было зарегистрировано 131 протоколно определенное обострение, 70 % участников не перенесли ни одного обострения в течение 3 мес. наблюдения. При анализе времени до первого обострения установлено, что у пациентов с менее выраженными бронхитическими симптомами на исходном уровне применение азтреонама ассоциировалось с более ранним наступлением обострения: при слабой заложенности в груди ОР составлял 1,69 (95%-ный ДИ — 1,02–2,80; $p = 0,042$), при менее измененном характере мокроты ОР — 1,83 (95%-ный ДИ — 1,02–3,28; $p = 0,042$), при отсутствии или малой выраженности ночного кашля ОР — 1,57 (95%-ный ДИ — 1,03–2,37; $p = 0,034$). Сделан вывод, что ингаляционное применение азтреонама при БЭ преимущественно влияет на кашель, продукцию мокроты и ее характер, но не оказывает значимого положительного эффекта на другие респираторные симптомы. Более выраженный ответ на терапию наблюдается у пациентов с исходно более тяжелыми бронхитическими проявлениями.

Препараты группы **фторхинолонов** оказывают антибактериальное действие за счет ингибирования бактериальных ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, что приводит к нарушению репликации, транскрипции и репарации бактериальной ДНК [17]. Ингаляционное применение ципрофлоксацина рассматривается как вариант длительной АБТ, которая направлена на снижение бактериальной нагрузки и уменьшение частоты обострений у пациентов с БЭ.

Метаанализ *S. Wang et al.* посвящен комплексной оценке эффективности и безопасности ингаляционного ципрофлоксацина у пациентов с БЭ [18]. Проанализировано 5 публикаций, содержащих данные 6 рандомизированных контролируемых исследований эффективности ингаляционного ципрофлоксацина (в сравнении с плацебо). Данные о численности выборки, возрастных характеристиках пациентов и дозировках не представлены вследствие различий в протоколах терапии между исследова-

ниями. В качестве основных оцениваемых исходов рассматривались время до первого обострения, частота обострений и изменение плотности *P. aeruginosa* в мокроте. По результатам метаанализа показано, что при ингаляционном применении ципрофлоксацина статистически значимо увеличивалось время до первого обострения по сравнению с плацебо (ОР — 0,72; 95%-ный ДИ — 0,63–0,82) при низкой гетерогенности результатов ($I^2 = 23$ %). Также отмечено статистически значимое снижение частоты обострений (ОР — 0,70; 95%-ный ДИ — 0,61–0,79) и уменьшение плотности *P. aeruginosa* в мокроте (взвешенная средняя разница — $(-2,11) \log_{10}$ КОЕ / г; 95%-ный ДИ — $(-2,96) - (-1,27) \log_{10}$ КОЕ / г). Между группами ингаляционного применения ципрофлоксацина и плацебо не было выявлено статистически значимых различий по летальному исходу, частоте НЯ и частоте прекращения терапии. При дополнительно проведенном непрямым сравнении показано отсутствие различий между 2 формами ингаляционного ципрофлоксацина по всем анализируемым исходам. Сделан вывод о том, что ингаляционное использование ципрофлоксацина ассоциировано с увеличением времени до первого обострения, снижением частоты обострений и уменьшением бактериальной нагрузки при хорошем профиле переносимости, что позволяет рассматривать его как перспективный вариант терапии пациентов с БЭ.

Релевантное значение имеет не только анализ отдельных препаратов, но и обобщенную оценку результатов применения иАБТ при БЭ. Метаанализ *R. Cordeiro et al.* посвящен оценке эффективности и безопасности иАБП у пациентов с БЭ ($n = 3\,468$) [19]. В анализ вошло 20 исследований, длительность наблюдения составляла от 6 нед. до 15 мес. Первичной конечной точкой являлась частота обострений. Дополнительными клинически значимыми исходами были время до первого обострения, доля пациентов хотя бы с 1 обострением, частота тяжелых обострений, КЖ, показатели функции легких, бактериальная нагрузка, эрадикация возбудителя, НЯ, бронхоспазм и развитие устойчивости. По данным 17 исследований число пациентов, перенесших хотя бы 1 обострение, составило 714 (39,1 %) из 1 823 в группе иАБП и 522 (42,1 %) из 1 237 — в группе контроля (ОР — 0,85; 95%-ный ДИ — 0,76–0,96; $p = 0,006$; $I^2 = 40$ %). В 12 исследованиях ($n = 2\,930$) частота обострений была ниже на фоне иАБТ, а отношение частот составило 0,79 (95%-ный ДИ — 0,68–0,91; $p = 0,0009$; $I^2 = 42$ %).

При объединенном анализе эффективности ципрофлоксацина, колистина и тобрамицина отношение частот составило 0,73 (95%-ный ДИ — 0,65–0,84; $p < 0,00001$; $I^2 = 20$ %), тогда как при применении азтреонама отмечалось отсутствие снижения частоты обострений — 1,13 (95%-ный ДИ — 0,84–1,52; $p = 0,44$; $I^2 = 0$ %). По данным 7 исследований ($n = 1\,221$) было показано снижение частоты тяжелых обострений: отношение частот — 0,48 (95%-ный ДИ — 0,31–0,74; $p = 0,0010$; $I^2 = 35$ %). В 12 исследованиях ($n = 2\,752$) при назначении иАБП отмечено увеличение времени

до первого обострения: ОР — 0,80 (95%-ный ДИ — 0,68–0,94; $p < 0,0001$; $I^2 = 45\%$). По данным 11 исследований ($n = 2\,315$) выявлено улучшение респираторных симптомов по шкале QOL-B RSS: средняя разница — 2,37 балла (95%-ный ДИ — 0,44–4,31; $p = 0,04$; $I^2 = 48\%$), однако данный эффект не достигал минимально клинически значимого различия 8 баллов. По данным 3 исследований ($n = 540$) объем мокроты за 24 ч снижался на –4,63 мл в сутки (95%-ный ДИ — (–8,42) – (–0,84); $p = 0,02$; $I^2 = 0\%$). Существенного влияния на функцию легких не выявлено: по данным 9 исследований ($n = 1\,437$) изменение ОФВ₁ составило –0,91 %^{долж.} (95%-ный ДИ — (–2,01) – 0,19; $p = 0,10$; $I^2 = 0\%$). В 11 исследованиях ($n = 2\,014$) бактериальная нагрузка снижалась в среднем на –2,32 log КОЕ / г мокроты (95%-ный ДИ — (–3,06) – (–1,58); $p < 0,00001$; $I^2 = 90\%$).

Эрадикация исходного возбудителя из мокроты по данным 12 исследований ($n = 2\,370$) наблюдалась у 371 (33,1 %) из 1 120 пациентов в группе активной терапии и 122 (16,1 %) из 757 – в группе плацебо, отношение шансов (ОШ) — 3,65 (95%-ный ДИ — 2,02–6,58; $p < 0,0001$; $I^2 = 75\%$).

Риск выделения резистентных микроорганизмов на фоне терапии увеличивался: по данным 19 исследований ($n = 2\,619$) резистентные микроорганизмы были выявлены у 321 (21,5 %) пациента в группе применения иАБП и 104 (9,2 %) в группе контроля (ОР — 1,86; 95%-ный ДИ — 1,51–2,30; $p < 0,00001$; $I^2 = 6\%$). По данным 15 исследований показано отсутствие значимых различий по общему числу пациентов с НЯ: 1 461 (79,2 %) из 1 844 в группе иАБП по сравнению с 1 088 (79,8 %) из 1 363 больных группы контроля (ОШ — 0,99; 95%-ный ДИ — 0,75–1,30; $p = 0,94$; $I^2 = 42\%$). Существенного увеличения серьезных НЯ не наблюдалось (ОШ — 0,87; 95%-ный ДИ — 0,69–1,09; $p = 0,23$; $I^2 = 0\%$).

Бронхоспазм регистрировался у 84 (4,2 %) из 1 983 пациентов в группе применения иАБП и 48 (3,4 %) из 1 422 больных группы плацебо. Сделан вывод о том, что у пациентов с БЭ при назначении иАБП обеспечиваются клинически значимое снижение частоты обострений и тяжелых обострений, уменьшается бактериальная нагрузка и улучшаются симптомы, при этом профиль безопасности остается приемлемым.

По результатам метаанализа продемонстрировано, что иАБП при БЭ способствуют снижению частоты обострений и бактериальной нагрузки при в целом приемлемом профиле безопасности, однако выраженность клинического эффекта и переносимость различаются в зависимости от применяемого препарата.

Обсуждение

По результатам анализа показано, что иАБТ при БЭ характеризуется неоднородностью клинических результатов, что связано с особенностями изучаемых популяций и различиями в дизайне исследований. Основную роль играют этиология заболевания, состав микробной флоры, наличие хронической инфекции

P. aeruginosa, частота обострений, поскольку указанные факторы способны влиять на характер ответа на терапию. Отсутствие совпадения между микробиологическими и клиническими исходами обусловлено тем, что снижение бактериальной нагрузки не всегда сопровождается уменьшением частоты обострений, улучшением КЖ или положительной динамикой респираторной симптоматики.

Отдельной проблемой остается различие конечных точек в исследованиях: наряду с частотой обострений и временем до первого обострения оценивались бактериальная нагрузка, эрадикация возбудителя, объем мокроты, показатели КЖ, параметры ФВД, переносимость и НЯ, что затрудняет прямое сопоставление результатов.

Профиль безопасности иАБТ не является полностью однородным, поскольку для отдельных препаратов отмечены различия по частоте бронхоспазма, локальной непереносимости и прекращения терапии. Дополнительное значение имеет повышение вероятности выявления антибиотикорезистентных микроорганизмов на фоне лечения, при котором требуется учет при интерпретации результатов длительной терапии.

Ограничениями существующей доказательной базы остаются различия в продолжительности наблюдения, режимах введения препаратов, используемых устройствах доставки препарата, критериях включения, определениях обострений и инструментах оценки симптомов. Часть сравнительных выводов основана на непрямых сопоставлениях или ограниченном числе исследований, при этом снижается степень определенности в отношении преимуществ отдельных препаратов. Имеющиеся данные свидетельствуют о необходимости дальнейшей стандартизации подходов к оценке эффективности и изучению безопасности иАБТ при БЭ с учетом клинической и микробиологической гетерогенности заболевания.

Заключение

При БЭ иАБП применяются в рамках терапии хронической бактериальной инфекции ДП и профилактики инфекционных обострений. В клинических исследованиях наиболее подробно изучены тобрамицин, колистиметат натрия, азтреонам и ципрофлоксацин. Показано, что применение тобрамицина и ципрофлоксацина ассоциировано со снижением бактериальной нагрузки и частоты обострений БЭ, однако выраженность клинического эффекта варьируется в зависимости от характеристик исследуемых групп и используемых конечных точек.

Снижение бактериальной колонизации не во всех случаях сопровождается сопоставимым улучшением респираторных симптомов, показателей ФВД и КЖ. Профиль безопасности иАБТ в целом остается приемлемым, однако для отдельных препаратов отмечаются различия по переносимости и риску бронхоспазма. Таким образом, указывается на необходимость дальнейшей стандартизации подходов к оценке эффективности и безопасности иАБТ при БЭ.

Литература

- Драпкина О.М., Авдеев С.Н., Смирнова М.И. и др. Диспансерное наблюдение пациентов с бронхоэктазами врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения. Методические рекомендации. *Первичная медико-санитарная помощь*. 2024; 1 (2): 53–78. DOI: 10.15829/3034-4123-2024-27.
- Laska I.F. Prevalence of bronchiectasis: a narrative review. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2025; (19): 17534666251390073. DOI: 10.1177/17534666251390073.
- Союз педиатров России. Клинические рекомендации: Бронхоэктазы. Доступно на: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-metodicheskikh-rekomendatsiy/%D0%91%D0%AD_%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%BA%D1%82_25.04.2023_compressed.pdf
- Смирнова М.И., Самородская И.В., Драпкина О.М. Вариабельность показателей смертности от болезней органов дыхания в регионах Российской Федерации в период пандемии COVID-19 и три предыдущих года. *Профилактическая медицина*. 2024; 27 (4): 82–88. DOI: 10.17116/profmed20242704182.
- García Clemente M., Oliveira C., Girón R. et al. Impact of chronic bronchial infection by staphylococcus aureus on bronchiectasis. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (14): 3960. DOI: 10.3390/jcm11143960.
- Pieters A.L.P., van der Veer T., Meerburg J.J. et al. Structural lung disease and clinical phenotype in bronchiectasis patients: the EMBARC CT Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024; 210 (1): 87–96. DOI: 10.1164/rccm.202311-2109OC.
- Kwok W.C., Pates K., Shah A. et al. Antimicrobial resistance in chronic lung infection: the road to resistance. *Thorax*. 2025; 81 (5): 499–507. DOI: 10.1136/thorax-2024-222396
- De la Rosa Carrillo D., Martínez-García M.Á., Barreiro E. et al. Effectiveness and safety of inhaled antibiotics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A multicentre observational study. *Arch. Bronconeumol.* 2022; 58 (1): 11–21. DOI: 10.1016/j.arbres.2021.03.009.
- Tejada S., Ramírez-Estrada S., Forero C.G. et al. Safety and efficacy of devices delivering inhaled antibiotics among adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and a Network meta-analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11 (2): 275. DOI: 10.3390/antibiotics11020275.
- Thy M., Timsit J.F., de Montmollin E. Aminoglycosides for the treatment of severe infection due to resistant gram-negative pathogens. *Antibiotics (Basel)*. 2023; 12 (5): 860. DOI: 10.3390/antibiotics12050860.
- Conceição M., Shteinberg M., Goeminne P. et al. Eradication treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infection in adults with bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2024; 33 (171): 230178. DOI: 10.1183/16000617.0178-2023.
- Guan W.J., Xu J.F., Luo H. et al. A double-blind randomized placebo-controlled phase 3 trial of tobramycin inhalation solution in adults with bronchiectasis with *pseudomonas aeruginosa* infection. *Chest*. 2023; 163 (1): 64–76. DOI: 10.1016/j.chest.2022.07.007.
- Chiu S., Hancock A.M., Schofner B.W. et al. Causes of polymyxin treatment failure and new derivatives to fill the gap. *J. Antibiot. (Tokyo)*. 2022; 75 (11): 593–609. DOI: 10.1038/s41429-022-00561-3.
- Haworth C.S., Shteinberg M., Winthrop K. et al. Inhaled colistimethate sodium in patients with bronchiectasis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: results of PROMIS-I and PROMIS-II, two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials assessing safety and efficacy over 12 months. *Lancet Respir. Med.* 2024; 12 (10): 787–798. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00225-X.
- Lima C., Tartaglia T., Fialho S. et al. Monobactams update on aztreonam and prospects for development of new drugs. *BJHBS*. 2025; 24 (1): 38–34. DOI: 10.12957/bjhbs.2025.93437.
- Crichton M.L., Lonergan M., Barker A.F. et al. Inhaled aztreonam improves symptoms of cough and sputum production in patients with bronchiectasis: a post hoc analysis of the AIR-BX studies. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (1): 2000608. DOI: 10.1183/13993003.00608-2020.
- Tramontano A., Caporaso M., Macciocchi G. et al. New perspectives in the treatment of bronchiectasis. *Arch. Bronconeumol.* 2026; S0300-2896(26)00004-9. DOI: 10.1016/j.arbres.2025.12.008.
- Wang S., Zhang A., Yao X. Meta-analysis of efficacy and safety of inhaled ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients. *Intern. Med. J.* 2021; 51 (9): 1505–1512. DOI: 10.1111/imj.15210.
- Cordeiro R., Choi H., Haworth C.S., Chalmers J.D. The efficacy and safety of inhaled antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: updated systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2024; 166 (1): 61–80. DOI: 10.1016/j.chest.2024.01.045.

Поступила: 15.05.26

Принята к печати: 29.06.26

References

- Drapkina O.M., Avdeev S.N., Smirnova M.I. et al. [Outpatient follow-up of patients with bronchiectasis by a primary care physician. Guidelines]. *Pervichnaya mediko-sanitarnaya pomoshch'*. 2024; 1 (2): 53–78. DOI: 10.15829/3034-4123-2024-27 (in Russian).
- Laska I.F. Prevalence of bronchiectasis: a narrative review. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2025; (19): 17534666251390073. DOI: 10.1177/17534666251390073.
- Union of Pediatricians of Russia. [Clinical Guidelines: Bronchiectasis]. Available at: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-metodicheskikh-rekomendatsiy/%D0%91%D0%AD_%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%BA%D1%82_25.04.2023_compressed.pdf (in Russian).
- Smirnova M.I., Samorodskaya I.V., Drapkina O.M. [Variability of death rates from respiratory diseases in the regions of the Russian Federation during the COVID-19 pandemic and the three previous years]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2024; 27 (4): 82–88. DOI: 10.17116/profmed20242704182 (in Russian).
- García Clemente M., Oliveira C., Girón R. et al. Impact of chronic bronchial infection by staphylococcus aureus on bronchiectasis. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (14): 3960. DOI: 10.3390/jcm11143960.
- Pieters A.L.P., van der Veer T., Meerburg J.J. et al. Structural lung disease and clinical phenotype in bronchiectasis patients: the EMBARC CT Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024; 210 (1): 87–96. DOI: 10.1164/rccm.202311-2109OC.
- Kwok W.C., Pates K., Shah A. et al. Antimicrobial resistance in chronic lung infection: the road to resistance. *Thorax*. 2025; 81 (5): 499–507. DOI: 10.1136/thorax-2024-222396
- De la Rosa Carrillo D., Martínez-García M.Á., Barreiro E. et al. Effectiveness and safety of inhaled antibiotics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A multicentre observational study. *Arch. Bronconeumol.* 2022; 58 (1): 11–21. DOI: 10.1016/j.arbres.2021.03.009.
- Tejada S., Ramírez-Estrada S., Forero C.G. et al. Safety and efficacy of devices delivering inhaled antibiotics among adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and a Network meta-analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11 (2): 275. DOI: 10.3390/antibiotics11020275.
- Thy M., Timsit J.F., de Montmollin E. Aminoglycosides for the treatment of severe infection due to resistant gram-negative pathogens. *Antibiotics (Basel)*. 2023; 12 (5): 860. DOI: 10.3390/antibiotics12050860.
- Conceição M., Shteinberg M., Goeminne P. et al. Eradication treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infection in adults with bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2024; 33 (171): 230178. DOI: 10.1183/16000617.0178-2023.
- Guan W.J., Xu J.F., Luo H. et al. A double-blind randomized placebo-controlled phase 3 trial of tobramycin inhalation solution in adults with bronchiectasis with *pseudomonas aeruginosa* infection. *Chest*. 2023; 163 (1): 64–76. DOI: 10.1016/j.chest.2022.07.007.
- Chiu S., Hancock A.M., Schofner B.W. et al. Causes of polymyxin treatment failure and new derivatives to fill the gap. *J. Antibiot. (Tokyo)*. 2022; 75 (11): 593–609. DOI: 10.1038/s41429-022-00561-3.
- Haworth C.S., Shteinberg M., Winthrop K. et al. Inhaled colistimethate sodium in patients with bronchiectasis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: results of PROMIS-I and PROMIS-II, two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials assessing safety and efficacy over 12 months. *Lancet Respir. Med.* 2024; 12 (10): 787–798. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00225-X.
- Lima C., Tartaglia T., Fialho S. et al. Monobactams update on aztreonam and prospects for development of new drugs. *BJHBS*. 2025; 24 (1): 38–34. DOI: 10.12957/bjhbs.2025.93437.
- Crichton M.L., Lonergan M., Barker A.F. et al. Inhaled aztreonam improves symptoms of cough and sputum production in patients with bronchiectasis: a post hoc analysis of the AIR-BX studies. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (1): 2000608. DOI: 10.1183/13993003.00608-2020.

17. Tramontano A., Caporaso M., Macciocchi G. et al. New perspectives in the treatment of bronchiectasis. *Arch. Bronconeumol.* 2026; S0300-2896(26)00004-9. DOI: 10.1016/j.arbres.2025.12.008.
18. Wang S., Zhang A., Yao X. Meta-analysis of efficacy and safety of inhaled ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients. *Intern. Med. J.* 2021; 51 (9): 1505–1512. DOI: 10.1111/imj.15210.
19. Cordeiro R., Choi H., Haworth C.S., Chalmers J.D. The efficacy and safety of inhaled antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: updated systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2024; 166 (1): 61–80. DOI: 10.1016/j.chest.2024.01.045.

Received: May 15, 2026

Accepted for publication: June 29, 2026

Информация об авторах / Authors Information

Исмагомедова Фатима Рашидовна — студентка VI курса педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (965) 004-77-55; e-mail: fr.isalmagomedova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0260-7303>)

Fatima R. Isalmagomedova, 6th year Student, faculty of pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Dagestan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (965) 004-77-55; e-mail: fr.isalmagomedova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0260-7303>)

Джаганатхан Габриел Палома Верноновна — студентка VI курса специалитета факультета «Лечебное дело» Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (918) 537-18-88; e-mail: palomagabriel.pgv@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8793-3749>)

Gabriel Paloma V. Jaganathan, 6th year Student, Specialist Program, Faculty of General Medicine, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (918) 537-18-88; e-mail: palomagabriel.pgv@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8793-3749>)

Попова Екатерина Леонидовна — студентка VI курса специалитета лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохра-

нения Российской Федерации; тел.: (923) 246-95-01; e-mail: grow.trainer@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6111-8822>)

Ekaterina L. Popova, 6th year Student, Specialist’s Program, Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (923) 246-95-01; e-mail: grow.trainer@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6111-8822>)

Бебия Алина Темуровна — студентка V курса специалитета факультета педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (938) 536-37-44; e-mail: aaalbbb@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1159-8981>)

Alina T. Bebiia, 5th year Student, Specialist’s Program, Faculty of Pediatrics, Federal Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Kuban State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (938) 536-37-44; e-mail: aaalbbb@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1159-8981>)

Козерадская Мария Антоновна — студентка VI курса Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (906) 367-79-21; e-mail: mk.point@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1033-3982>)

Mariia A. Kozeradskaiia, 6th year Student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (906) 367-79-21; e-mail: mk.point@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1033-3982>)

Участие авторов

Исмагомедова Ф.Р., Джаганатхан Г.П.В., Попова Е.Л. — концепция и дизайн исследования

Бебия А.Т., Козерадская М.А. — сбор и обработка материала

Исмагомедова Ф.Р., Джаганатхан Г.П.В. — статистический анализ данных

Попова Е.Л., Бебия А.Т. — написание текста

Козерадская М.А., Исмагомедова Ф.Р., Джаганатхан Г.П.В. — научное редактирование

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

Authors Contribution

Isalmagomedova F.R., Jaganathan G.P.V., Popova E.L. — study design and concept

Bebiiia A.T., Kozeradskaiia M.A. — data collection and processing

Isalmagomedova F.R., Jaganathan G.P.V. — statistical analysis

Popova E.L., Bebiia A.T. — text writing

Kozeradskaiia M.A., Isalmagomedova F.R., Jaganathan G.P.V. — scientific editing

All authors contributed equally to the writing, research, and preparation of the article, read and approved the final version prior to publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.