

Ингаляционный маннитол – новый муколитический препарат для лечения муковисцидоза

Ю.В.Горина¹, С.А.Красовский^{2,3}, О.И.Симонова¹, Е.Л.Амелина²

1 – Федеральное государственное автономное учреждение «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1;

2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

3 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

Резюме

Обзор посвящен использованию современных муколитических препаратов с доказанной эффективностью при муковисцидозе. Подробно представлены результаты клинических исследований применения гипертонического раствора и маннитола у пациентов с муковисцидозом. Приводится краткая информация о проводимых в настоящее время клинических исследованиях экспериментальных муколитических препаратов.

Ключевые слова: муковисцидоз, муколитические препараты, дорназа альфа, ингаляции, клинические исследования, гипертонический раствор, гиалуроновая кислота, маннитол.

Для цитирования: Горина Ю.В., Красовский С.А., Симонова О.И., Амелина Е.Л. Ингаляционный маннитол – новый муколитический препарат для лечения муковисцидоза. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 760–765. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-760-765

Inhaled mannitol as a new mucolytic for treatment of cystic fibrosis

Yuliya V.Gorinova¹, Stanislav A.Krasovskiy^{1,2}, Ol'ga I.Simonova¹, Elena L. Amelina²

1 – Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; Lomonosovskiy pr. 2, build. 1, Moscow, 119991, Russia;

2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia;

3 – D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia

Abstract

Mucolytics with efficacy approved for cystic fibrosis (CF) have been reviewed by the authors. Currently, investigators search for new mucoactive agents to improve sputum rheology and expectoration in CF. One the promising mucolytics is inhaled dry powder mannitol which was effective and safe in several international trials. Inhaled mannitol has been implemented in clinical practice for CF treatment in some countries. Therefore, goals of new studies should be optimization the use, determination the target population and investigation of combined therapy with different mucolytics in CF.

Key words: cystic fibrosis, mucolytic agents, dornase alfa, inhalation, clinical trials, hypertonic saline solution, hyaluronic acid, mannitol.

For citation: Gorinova Yu.V., Krasovskiy S.A., Simonova O.I., Amelina E.L. Inhaled mannitol as a new mucolytic for treatment of cystic fibrosis. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 760–765 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-760-765

Муковисцидоз (МВ) – это моногенное наследственное заболевание, которое передается по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется поражением легких и других органов, в т. ч. желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы [1].

Несомненный прогресс в лечении МВ в течение последних 20 лет привел к значительному повышению продолжительности жизни данной категории пациентов, при этом выживаемость и доля взрослых пациентов возросли, а общее число больных значительно увеличилось, улучшилось их качество жизни [2, 3].

Эти успехи обусловлены в т. ч. методами, направленными на улучшение эвакуации патогенной микрофлоры из нижних дыхательных путей – кинезитерапией и применением муколитических препаратов.

В этиопатогенезе МВ определяющую роль играют мутации в гене трансмембранного регулятора

муковисцидоза (МВТР), приводящие к дефекту хлорного канала, который расположен на апикальной мембране слизееобразующих клеток.

МВТР локализуется в эпителиальных клетках дыхательных путей, слюнных и потовых железах, поджелудочной железе, желчевыводящих путях, кишечнике, семявыносящих протоках и представляет собой трансмембранный белок, являющийся аденозинтрифосфат-зависимым хлорным каналом. Нарушение функции МВТР вызывает блокаду транспорта ионов хлора и увеличение абсорбции ионов натрия через эпителиальные натриевые каналы (ENaC⁺), которые сопровождаются усилением реабсорбции воды через апикальную мембрану эпителиальных клеток. В дыхательных путях это приводит к обезвоживанию бронхиального секрета.

Патологически возникающее нарушение мукоцилиарного клиренса, и как следствие, формиро-

вание густого и вязкого секрета приводит к закупорке мелких дыхательных путей. Обезвоженная бронхиальная слизь является идеальной средой для колонизации патогенными бактериями, которые в бронхолегочном секрете больных выявляются уже с раннего возраста [1].

Присоединение респираторной инфекции является ключевой точкой патогенеза, а прогрессирующее гнойное поражение легких определяет тяжесть состояния у 90–95 % пациентов с МВ, что диктует поиск новых подходов, направленных на поддержание функции легких. В борьбе с мукостазом ведущую роль играет полноценное функционирование механизма самоочищения респираторного тракта (мукоцилиарного клиренса), которое нарушается при каждом респираторном эпизоде заболевания.

С учетом роли дегидратации бронхиальной слизи в патогенезе МВ [4] лечение этого заболевания в первую очередь направлено на разжижение секрета и улучшение дренажа бронхов [5]. Дренаж дыхательных путей пациентов является первоочередной задачей при МВ, при этом в существующих руководствах описано несколько подобных методов лечения [6]. Другим направлением, дополняющим кинезитерапию, является использование препаратов, способствующих разжижению бронхиального секрета.

Рассмотрим исторические и современные возможности муколитической терапии при хроническом бронхолегочном процессе у пациентов с МВ.

Патогенетически обусловленная необходимость улучшения реологических свойств мокроты при МВ была очевидна уже при описании данного заболевания в 1938 г. За последние десятилетия проделан впечатляющий путь от муколитических препаратов растительной природы в середине XX в. до синтеза специализированных лекарственных форм на рубеже XX–XXI в.

Муколитические препараты

Муколитические препараты протеолитического действия. Попытки использования препаратов данного класса предпринимались достаточно давно, серьезным ограничением к их широкому применению являлись аллергические реакции на формы природных протеолитических препаратов. Активному возвращению в широкую практику протеолитических препаратов послужил синтез в начале 1990-х гг. дорназы альфа — рекомбинантного человеческого фермента, разрушающего внеклеточную ДНК.

Из муколитических препаратов протеолитического ферментного происхождения, разрешенных к применению у детей, можно использовать только дорназу альфа. Дорназа альфа занимает особое место среди группы муколитических препаратов прежде всего потому, что помимо мощного муколитического действия дополнительно обладает еще противовоспалительным и антибактериальным клиническими эффектами. Дорназа альфа представляет собой белок, полученный методами генной инженерии [7]; относится к ферментным (протеолитическим) муко-

литическим препаратам. С момента постановки диагноза муковисцидоз применяется в качестве базисной терапии в постоянном режиме.

Противовоспалительное и антибактериальное действие дорназы альфа основано на снижении концентрации эластазы и интерлейкина (IL)-8 в мокроте, уменьшении процентного содержания нейтрофилов, снижении концентрации нейтрофильной эластазы и IL-8 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и содержания матричных металлопротеиназ в жидкости бронхиального секрета, т. е. уменьшении вклада деструктивного компонента легочной ткани при воспалении, влиянии на биофильму мукоидной синегнойной палочки [8, 9]. Препарат начали успешно применять в США в 1994 г. и сейчас выпускают в количествах, достаточных для обеспечения потребностей всех больных МВ [10].

Известно, что мукоцилиарный аппарат состоит из 3 основных компонентов: цилиарного эпителия, железистых бокаловидных клеток и вязкого слизистого слоя (золь) на поверхности эпителия. Высота перичилиарной пленки обычно составляет 7 мкм, соответствуя длине вытянутой цилии. Дегидратация эпителиальной поверхности приводит к мукоцилиарной дисфункции. Гипотеза дегидратации предполагает, что баланс между секрецией хлоридов через трансмембранный регулятор гена муковисцидоза и реабсорбция натрия через ENaC-канал при МВ нарушается. Это приводит к снижению гидратации эпителиальной поверхности и нарушению работы цилии. По результатам исследований подтверждено, что такой механизм возможен не только *in vitro*, но и *in vivo*, что показано на модели мышей [11].

В настоящее время в качестве стратегии гидратационной терапии существуют 2 различные идеи обеспечения увлажнения поверхности дыхательных путей:

- ингаляции осмотически активными препаратами, например, маннитолом или гипертоническим раствором (ГР) хлорида натрия (NaCl);
- фармацевтическое восстановление хлорного канала МВТР в результате патогенетической терапии МВ препаратом ивакафтор.

Первые публикации об эффективности ГР NaCl появились 15 лет назад. *M. Robinson et al.* продемонстрировано улучшение мукоцилиарного клиренса при использовании ГР NaCl. Пациенты получали ингаляции 3-, 7- и 12%-ной концентрации. Наибольшее число нежелательных явлений зарегистрировано при использовании 12%-ного ГР NaCl, поэтому для практики были рекомендованы более низкие (7 %) концентрации раствора [12].

S. Donaldson et al. изучено кратковременное назначение ингаляций 7%-ного ГР NaCl в дозе 5 мл 4 раза в сутки. Через 14 дней лечения отмечено достоверное значительное улучшение легочной функции у больных, при этом показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) повышались на 6 %, а максимальной объемной скорости в момент выдоха 25, 50 и 75 % форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) соответственно (МОС_{25–75}) —

на 15 % при сравнении с традиционными базовыми значениями [13].

Другое проспективное контролируемое длительное исследование проведено в Австралии. Пациенты получали ингаляции 7%-ного ГР натрия хлорида в дозе 4 мл 2 раза в сутки в течение 48 нед. При сравнении с группой контроля у наблюдаемых больных отмечено достоверное улучшение показателя ОФВ₁ и более длительный период ремиссии: в среднем 36 нед. vs 9 нед. в контрольной группе. Для профилактики развития нежелательных явлений (сильный кашель, чувство стеснения в груди и т. д.) успешно применялись ингаляции β_2 -агонистами короткого действия перед ингаляцией ГР NaCl [14].

В Кохрейновском обзоре (2009) опубликован анализ результатов 12 исследований ($n = 442$; возраст 6–46 лет). В 2 плацебо-контролируемых исследованиях при использовании ГР NaCl в виде ингаляций (концентрация 3 и 7 % по 10 мл 2 раза в сутки) значительно повышались показатели ОФВ₁ на 4-й неделе применения, но уже к 48-й неделе достоверности различий показателей не зарегистрировано. В 48-недельном плацебо-контролируемом исследовании [15] показано, что при ингаляции ГР NaCl значительно улучшается качество жизни больного, снижается частота приема антибактериальных препаратов.

Хорошая переносимость 7%-ного ГР NaCl показана также в работе *M. Rosenfeld et al.* Ингаляции назначались 2 раза в сутки в течение 14 дней детям с МВ в возрасте 12–30 мес. Помимо положительного лечебного эффекта, отмечены не только безопасность такого вида терапии, но и высокая приверженность лечению [16].

Эффективность ингаляций ГР NaCl на протяжении 4-недельной терапии у детей в возрасте 6–18 лет с легким течением МВ достоверно доказана с помощью индекса очистки легких. По результатам исследования показано значительное улучшение т. н. индекса вентиляционной негетогенности легких в группе больных, получавших ингаляции по сравнению с контрольной группой традиционной терапии [17].

В отечественной литературе имеются отдельные работы по применению ингаляций ГР при хронических болезнях легких [18], представлены также убедительные данные о благоприятном эффекте гиалуроновой кислоты – глюкозаминогликана, ответственного за водный гомеостаз в экстрацеллюлярном матриксе. Продемонстрировано, что при использовании ингаляций гиалуроновой кислоты улучшается гидратация дыхательных путей и уменьшается раздражение [19, 20].

В рекомендациях Европейского общества муковисцидоза указано, что больным МВ в возрасте ≥ 6 лет следует проводить лечение ГР для улучшения функции легких, профилактики обострений и повышения качества жизни [21]. Хотя ГР и рекомендован к применению в ряде руководств, препарат все же обладает некоторыми недостатками, в частности, отмечены низкая приверженность пациентов лечению и достаточно длительное время ингаляций [22].

Другой осмотически активный препарат – маннитол (сахарный спирт естественного происхождения) – был изучен в форме сухого порошка из 3-микронных сфер для оптимальной ингаляции через одноразовый ингалятор [23]. После ингаляций маннитол в виде сухого порошка остается на поверхности дыхательных путей и создает осмотический градиент, способствующий продвижению воды в просвет дыхательных путей.

Гиперосмолярность, созданная маннитолом, кратковременна, и изотоничность быстро восстанавливается путем перемещения воды на поверхность дыхательных путей.

Маннитол удаляется из дыхательных путей как с мокротой, так и параклеточным путем (вследствие высокомолекулярного веса – очень медленно). Поэтому хотя гиперосмолярность, вызванная отложением маннитола, и является кратковременной, усиление гидратации жидкости на поверхности дыхательных путей может поддерживаться в течение длительного времени, пока препарат находится на слизистой.

Сухой порошок маннитола изначально исследован и далее получил свое развитие в качестве диагностического теста *Aridol* для определения бронхиальной гиперреактивности при бронхиальной астме (*Pharmaxis Ltd, Frenchs Forest*, Сидней, Австралия) [24]. Показано также, что маннитол в виде сухого порошка усиливает мукоцилиарный клиренс у пациентов с бронхиальной астмой и здоровых людей [25].

Создание порошка в качестве терапевтического средства для лечения больных МВ обусловлено способностью маннитола улучшать дренаж дыхательных путей.

Поскольку вещество не требует заморозки, небулизации, оборудования для очистки или стерилизации, маннитол может использоваться у взрослых пациентов, т. к. постоянно усложняющаяся базисная терапия этой группы больных, несомненно, нуждается в оптимизации [26].

Препарат в настоящее время одобрен к применению у взрослых в странах Европейского Союза (Великобритания, Австрия, Италия). В сентябре 2016 г. препарат зарегистрирован на территории Российской Федерации.

В 2 недавних почти идентичных рандомизированных мультицентровых двойных слепых контролируемых в параллельных группах исследованиях III фазы изучена безопасность и эффективность ингаляций маннитола у пациентов с МВ за период > 6 мес. [27–29].

Перед включением в исследование пациентам в обязательном порядке проводился тест на переносимость маннитола (максимальная доза 400 мг). В дальнейшем после рандомизации в отношении 3 : 2 пациенты получали 400 мг маннитола или контрольный препарат 50 мг маннитола 2 раза в день в течение 26 нед. Оба исследования имели также открытую фазу, во время которой пациенты получали маннитол дополнительно в течение ≥ 26 нед.

В исследования были включены пациенты с подтвержденным диагнозом МВ и установленным ОФВ₁

в пределах 30–90 % (CF₃₀₁) и 40–90% (CF₃₀₂). Пациенты продолжали получать ранее назначенную терапию за исключением ГР. Первичным результатом в обоих исследованиях служил показатель ОФВ₁ [29].

В качестве критериев эффективности оценивались также вес мокроты после ингаляции маннитола и частота легочных обострений. Подгруппы анализировались в зависимости от применения ингаляций дорназы альфа, безопасность оценивалась на основе побочных эффектов и лабораторных показателей.

Всего для исследования скринированы 390 пациентов, из которых 341 больной рандомизирован либо в основную группу ($n = 207$), либо в контрольную ($n = 134$). В целом 26-недельное исследование двойной слепой фазы завершил 141 пациент основной группы и 102 больных группы контроля [29]. В итоге войти в открытую фазу и получать 400 мг маннитола 2 раза в день согласились 130 пациентов основной группы и 94 – группы контроля.

Достоверное улучшение функции легких (по показателям ОФВ₁ и ФЖЕЛ) продемонстрировано в обоих этапах исследования: 108,46 мл ($p < 0,001$) – для исследования CF₃₀₁ и 85,94 мл ($p = 0,038$) – CF₃₀₂ соответственно.

При длительном применении препарата маннитол (> 26 нед.) функция легких увеличилась на 99,5 мл в основной группе по сравнению с контрольной ($p < 0,001$), относительное изменение составило +4,72 % ($p < 0,001$). Достоверный прирост ОФВ₁ сохранялся в течение всей слепой фазы, при этом изменения сохранялись и после вхождения пациентов в открытую фазу (26 нед.), что указывает на пролонгированный характер действия маннитола.

У взрослых пациентов, получавших маннитол, продемонстрировано значимое уменьшение риска легочных обострений во время 26-недельной двойной слепой фазы против группы контроля 0,76 (95%-ный доверительный интервал – 0,51–1,13).

Побочные явления отмечались в обеих группах и носили характер легких или среднетяжелых и чаще возникали в основной группе (15,5 и 9,0 %), серьезные побочные эффекты возникали нечасто (3,4 и 1,5 % соответственно). Из респираторных жалоб наиболее часто отмечались кашель, кровохарканье и боль в горле.

Клиническое применение маннитола у пациентов ($n = 20$) продемонстрировано в 2013 г. группой исследователей из Австралии [30]. Сообщалось о положительных и негативных факторах, которые могут повлиять на приверженность терапии. Из положительных указывается простота применения капсул, ингаляция которых занимает не более 5 мин. Сам ингалятор портативный, одноразовый, стерилизации не требуется. Негативными моментами, отмеченными больными, являлись сильный кашель и отсутствие краткосрочного эффекта.

Одним из последних является исследование, выполненное в педиатрической популяции пациентов, в котором дети и подростки ($n = 92$) в возрасте

6–17 лет получали 400 мг маннитола или плацебо 2 раза в день в течение 8 нед., этому предшествовал 8-недельный «отмывочный» период. Показано достоверное улучшение легочной функции в основной группе, частота возникновения побочных эффектов была одинаковой в обеих группах. Препарат хорошо переносится, при этом в основной группе отмечено 25%-ное снижение частоты обострений болезни*.

Заключение

Поиск новых препаратов, направленных на улучшение реологии и откашливания мокроты при МВ, ведется постоянно. Безусловно, одним из таких препаратов является инновационная форма маннитола в виде сухого порошка для ингаляций, эффективность и безопасность которого продемонстрирована в ряде международных исследований. В ряде стран ингаляционный маннитол внедряется в практику лечения МВ.

Видимо, задачами будущих исследований являются оптимизация назначения, поиск терапевтической ниши и комбинированное применение различных муколитических препаратов при МВ.

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Виторс Фарма». ООО «Виторс Фарма» не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО «Виторс Фарма» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Acknowledgements

This publication is supported by Vitors Pharma LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of the Vitors Pharma LLC company.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. ред., Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014.
- Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Черняк А.В. и др. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией: ретроспективный анализ за 1993–2013 гг. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (4): 503–508.
- Красовский С.А., Черняк А.В., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз в России: создание национального регистра. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2014; 93 (4): 44–55.
- Boucher RC Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. *J. Int. Med.* 2007; 261: 5–16.
- O'Sullivan B.P., Flume P. The clinical approach to lung disease in patients with cystic fibrosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 30 (5): 505–513.
- Flume P.A., Robinson K.A., O'Sullivan B.P. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir. Care.* 2009; 54: 522–537.

* – www.proactiveinvestors.com.au/companies/news/66199/pharmaxis-enhances-outlook-for-cystic-fibrosis-treatment

7. Kerem E., Conway S., Elborn S., Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J. Cyst. Fibrosis*. 2005; 4: 7–26.
8. Shah P., Conway S., Scott S. et al. A case-controlled study with Dornase Alfa to evaluate impact on disease progression over a 4 year period. *J. Respiration*. 2001; 68: 160–164.
9. Симонова О.И., Горинова Ю.В. Сравнительные характеристики известных муколитиков в базисной терапии муковисцидоза у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (6): 96–103.
10. Fushs H.J., Borowitz D.S., Christiansen D.H. et al. Effect of aerolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 637–642.
11. Mall M., Grubb B.R., Harkema J.R. et al. Increased airway epithelial Na⁺ absorption produces cystic fibrosislike lung disease in mice. *Nat. Med.* 2004; 10: 487–493.
12. Robinson M., Hemming A.L., Regnis J.A. et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1997; 52: 900–903.
13. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L. et al. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 241–250.
14. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R. et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (3): 229–240.
15. Wark P., McDonald V.M. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2009; 2: CD001506.
16. Rosenfeld M., Davis S., Brumbach L. Inhaled hypertonic saline in infants and toddlers with cystic fibrosis: Short-term tolerability, adherence and safety. *Pediatr. Pulm.* 2011; 46 (7): 666–671.
17. Amin R., Subbarao P., Jabar A. et al. Hypertonic saline improves the LCI in pediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax*. 2010; 65 (5): 379–383.
18. Симонова О.И., Горинова Ю.В., Бакрадзе М.Д. Эффективность ингаляций гипертонического раствора у детей с бронхитами и бронхолитами. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (4): 33–39.
19. Turino G.M., Cantor J.O. Hyaluronan in respiratory injury and repair. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1169–1175.
20. Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A. et al. Hyaluronic acid improves “pleasantness” and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv. Ther.* 2010; 27: 870–878.
21. Heijerman H., Westerman E., Conway S. et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2009; 8 (5): 295–315.
22. Ratjen F. Restoring airway surface liquid in cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 291–293.
23. Hurt K., Bilton D. Inhaled mannitol for the treatment of cystic fibrosis. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2012; 6: 19–26.
24. Anderson S.D., Brannan J., Spring J. A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 758–765.
25. Daviskas E., Anderson S.D., Brannan J.D. et al. Inhalation of drypowder mannitol increases mucociliary clearance. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2449–2454.
26. Pettit R.S., Johnson C.E. Airway-rehydrating agents for the treatment of cystic fibrosis: past, present, and future. *Ann. Pharmacother.* 2011; 45: 49–59.
27. 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: 1071–1080.
28. Aitken M.L., Bellon G., De Boeck K. et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: in international randomized study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: 645–652.
29. Bilton D., Bellon G., Charlton B. Pooled analysis of two large randomized phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. *J. Cystic. Fibros.* 2013; 12: 367–376.
30. Button B.M., Finlayson F., Borg B. Clinical impact of inhaled mannitol in an adult cystic fibrosis population. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 1: S98.

Поступила 14.11.16

References

1. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. Cystic fibrosis. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
2. Kashirskaya N.Yu., Krasovskiy S.A., Chernyak A.V. et al. Change in the life expectancy of Moscow patients with cystic fibrosis and its relationship with treatment: a retrospective analysis during 1993 – 2013. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2015; 14 (4): 503–508 (in Russian).
3. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Kashirskaya N.Yu. et al. Cystic fibrosis in Russia: development of the National Register. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2014; 93 (4): 44–55 (in Russian).
4. Boucher R.C. Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. *J. Int. Med.* 2007; 261: 5–16.
5. O’Sullivan B.P., Flume P. The clinical approach to lung disease in patients with cystic fibrosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 30 (5): 505–513.
6. Flume P.A., Robinson K.A., O’Sullivan B.P. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir. Care*. 2009; 54: 522–537.
7. Kerem E., Conway S., Elborn S., Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J. Cyst. Fibrosis*. 2005; 4: 7–26.
8. Shah P., Conway S., Scott S. et al. A case-controlled study with Dornase Alfa to evaluate impact on disease progression over a 4 year period. *J. Respiration*. 2001; 68: 160–164.
9. Simonova O.I., Gorinova Yu.V. A comparative characteristics of mucolytics in the basic therapy of cystic fibrosis in children. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2014; 11 (6): 96–103. (in Russian).
10. Fushs H.J., Borowitz D.S., Christiansen D.H. et al. Effect of aerolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 637–642.
11. Mall M., Grubb B.R., Harkema J.R. et al. Increased airway epithelial Na⁺ absorption produces cystic fibrosislike lung disease in mice. *Nat. Med.* 2004; 10: 487–493
12. Robinson M., Hemming A.L., Regnis J.A. et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1997; 52: 900–903.
13. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L. et al. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 241–250.
14. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R. et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (3): 229–240.

15. Wark P., McDonald V.M. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2009; 2: CD001506.
16. Rosenfeld M., Davis S., Brumback L. Inhaled hypertonic saline in infants and toddlers with cystic fibrosis: Short-term tolerability, adherence and safety. *Pediatr. Pulm.* 2011; 46 (7): 666–671.
17. Amin R., Subbarao P., Jabar A. et al. Hypertonic saline improves the LCI in pediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax.* 2010; 65 (5): 379–383.
18. Simonova O.I., Gorinova Yu.V., and Bakradze M.D. Efficacy of inhaled hypertonic solution in children with bronchitis and bronchiolitis. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2014; 13 (4): 33–39 (in Russian).
19. Turino G.M., Cantor J.O. Hyaluronan in respiratory injury and repair. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1169–1175.
20. Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A. et al. Hyaluronic acid improves “pleasantness” and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv. Ther.* 2010; 27: 870–878.
21. Heijerman H., Westerman E., Conway S. et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2009; 8 (5): 295–315.
22. Ratjen F. Restoring airway surface liquid in cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 291–293.
23. Hurt K., Bilton D. Inhaled mannitol for the treatment of cystic fibrosis. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2012; 6: 19–26.
24. Anderson S.D., Brannan J., Spring J. A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 758–765.
25. Daviskas E., Anderson S.D., Brannan J.D. et al. Inhalation of drypowder mannitol increases mucociliary clearance. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2449–2454.
26. Pettit R.S., Johnson C.E. Airway-rehydrating agents for the treatment of cystic fibrosis: past, present, and future. *Ann. Pharmacother.* 2011; 45: 49–59.
27. 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: 1071–1080.
28. Aitken M.L., Bellon G., De Boeck K. et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: in international randomized study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: 645–652.
29. Bilton D., Bellon G., Charlton B. Pooled analysis of two large randomized phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. *J. Cystic. Fibros.* 2013; 12: 367–376.
30. Button B.M., Finlayson F., Borg B. Clinical impact of inhaled mannitol in an adult cystic fibrosis population. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 1: S98.

Received November 14, 2016

Информация об авторах

Горинова Юлия Викторовна – к. м. н., старший научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии Федерального государственного автономного учреждения «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 134-93-31; e-mail: ygorinova@yandex.ru

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; врач-пульмонолог 2-го пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Симонова Ольга Игоревна – д. м. н., заведующая отделением пульмонологии и аллергологии Федерального государственного автономного учреждения «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 134-93-31; e-mail: oisimonova@mail.ru

Амелина Елена Львовна – к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru

Author information

Yuliya V. Gorinova, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Division of Pulmonology and Allergy, Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 134-93-31; e-mail: ygorinova@yandex.ru

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; pneumologist at the 2nd Pulmonology Department, D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Senior Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Ol'ga I. Simonova, Doctor of Medicine, Head of Department of Pulmonology and Allergology, Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 134-93-31; e-mail: oisimonova@mail.ru

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru