

Ингаляции маннитола для детей с муковисцидозом: эффективность и безопасность

О.И. Симонова^{1,2,3✉}, <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>, oisimonova@mail.ru

Ю.В. Горинова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3881-3483>, ygorinova@yandex.ru

О.В. Высоколова³, <https://orcid.org/0000-0003-4155-2226>, olgapopowa@list.ru

М.А. Мухина³, <https://orcid.org/0000-0002-8329-386X>, mariemuch@yandex.ru

Е.Е. Якушина³, <https://orcid.org/0000-0001-7090-0395>, palidum@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9

Резюме

В статье описаны механизмы развития мукостаза и поражения легких при муковисцидозе. Рассматриваются виды муколитической терапии, значение ингаляционной терапии. Авторы представили собственную классификацию мукоактивных средств. Обсуждается принцип действия, преимущество и эффективность мукоактивного препарата на основе молекулы маннитола по результатам многоцентровых рандомизированных клинических исследований, в т. ч. проведенных у детей с муковисцидозом. Представлен собственный опыт применения маннитола на базе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» и проведенных 42 BIDA-тестов на его переносимость, из них 38 тестов пройдено удовлетворительно. Представлены различные клинические примеры, демонстрирующие неудачу в прохождении теста на переносимость ввиду нарастания признаков дыхательной недостаточности (появление одышки), пример повторного прохождения данного теста спустя 8 месяцев с удовлетворительными результатами, развитие кровохарканья у пациента, наблюдающегося в пульмонологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Описан случай применения данного препарата у подростка, при этом после введения к имеющейся базовой терапии ингаляций маннитола зафиксирована отчетливая положительная динамика показателей по флоуметрии: ОФВ₁ – 74%Д (значительный прирост на 14%). Таким образом, авторы отметили, что маннитол эффективен у детей с муковисцидозом старше 6 лет, его применение характеризуется хорошей комплаентностью и общей приверженностью к терапии ввиду удобства использования: отсутствия необходимости в дополнительных технических средствах для проведения ингаляции в виде растворов вне дома и экономии общего свободного времени. Важное замечание, отмеченное авторами, заключается в том, что BIDA-тест следует проводить в состоянии полной клинико-лабораторной ремиссии для получения объективных результатов.

Ключевые слова: маннитол, BIDA-тест, нарушение бронхиальной проходимости, мукостаз, мукоцилиарный транспорт

Для цитирования: Симонова О.И., Горинова Ю.В., Высоколова О.В., Мухина М.А., Якушина Е.Е. Ингаляции маннитола для детей с муковисцидозом: эффективность и безопасность. *Медицинский совет.* 2022;16(18):56–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-56-63>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mannitol therapy for children with cystic fibrosis: efficacy and safety

Olga I. Simonova^{1,2,3✉}, <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>, oisimonova@mail.ru

Yulia V. Gorinova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3881-3483>, ygorinova@yandex.ru

Olga V. Vysokolova³, <https://orcid.org/0000-0003-4155-2226>, olgapopowa@list.ru

Mariya A. Mukhina³, <https://orcid.org/0000-0002-8329-386X>, mariemuch@yandex.ru

Elena E. Yakushina³, <https://orcid.org/0000-0001-7090-0395>, palidum@yandex.ru

¹ National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

³ Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia

Abstract

The article describes the mechanisms of mucostasis and lung damage in cystic fibrosis. Types of mucolytic therapy and importance of inhalation therapy are considered. The authors presented their own classification of mucoactive agents. The principle of action, advantages and efficacy of mucoactive drugs based on the mannitol molecule are discussed based on the results of multicenter randomized clinical trials, including those conducted in children with cystic fibrosis. The authors present their own experience in the use of mannitol at the Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital and 42 BIDA tests for its tolerability, of

which 38 tests were passed satisfactorily. We present various clinical cases demonstrating the failure of a tolerance test due to increased signs of respiratory failure (dyspnea), an example of a repeat test 8 months later with satisfactory results, the development of hemoptysis in a patient seen in the pulmonology department of the National Medical Research Center for Children's Health. The case was described in an adolescent, and after mannitol inhalation was added to the existing basic therapy, there was a clear positive trend in flowmetry: FEV1-74% (a significant increase of 14%). Thus, the authors noted that mannitol is effective in children with cystic fibrosis over 6 years of age; its use is characterized by good compliance and general adherence to therapy due to convenience of use: no need for additional technical means to perform inhalation in the form of solutions outside the home and saving overall free time. An important observation noted by the authors is that the BIDA test should be performed in complete clinical and laboratory remission to obtain objective results.

Keywords: mannitol, BIDA test, bronchial permeability disorder, mucostasis, mucociliary transport, mucoviscidosis, children

For citation: Simonova O.I., Gorinova Y.V., Vysokolova O.V., Mukhina M.A., Yakushina E.E. Mannitol therapy for children with cystic fibrosis: efficacy and safety. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):56–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-56-63>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) – это моногенное наследственное заболевание, передается по аутосомно-рецессивному типу, характеризуется поражением всех экзокринных желез организма. МВ относится к редким/орфанным заболеваниям и часто встречается среди них. При МВ поражаются многие органы и системы организма: прежде всего органы дыхания (легкие и верхние дыхательные пути), желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, потовые и половые железы [1]. МВ сопровождается угрожающими состояниями и осложнениями (псевдо-Барттера синдром, кишечная непроходимость, муковисцидо-ассоциированный диабет и др.) и имеет нередко коморбидные состояния с другими тяжелыми патологиями. Прогноз определяет прежде всего состояние и функционирование дыхательной системы, печени и поджелудочной железы.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ МУКОВИСЦИДОЗА

В этиопатогенезе МВ определяющую роль играют мутации в гене трансмембранного регулятора муковисцидоза (МВТР), приводящие к дефекту хлорного канала, который расположен на апикальной мембране слизиобразующих клеток. МВТР локализуется в эпителиальных клетках дыхательных путей, слюнных и потовых желез, поджелудочной железе, желчевыводящих путях, кишечнике, семявыносящих протоках и представляет собой трансмембранный белок, являющийся АТФ-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, т. е. сгущению слизи во всех протоках и ее накоплению.

Жизнеугрожающие изменения происходят постепенно в бронхолегочной системе. Патологически возникающее нарушение мукоцилиарного клиренса и как следствие формирование густого и вязкого секрета приводят к закупорке мелких дыхательных путей, развивается так

называемый мукостаз. Обезвоженная бронхиальная слизь является идеальной средой для колонизации патогенными бактериями, которые в бронхолегочном секрете больных появляются уже с раннего возраста [1].

Присоединение респираторной инфекции является ключевой точкой патогенеза, и прогрессирующее гнойное поражение легких определяет тяжесть состояния у 90–95% пациентов с МВ, что диктует поиск новых подходов, направленных на поддержание функции легких в максимально нормальном состоянии. В борьбе с мукостазом ведущую роль играет полноценное функционирование механизма самоочищения респираторного тракта (т. е. мукоцилиарный клиренс), которое нарушается при каждом новом респираторном эпизоде заболевания на фоне хронического воспаления слизистой дыхательных путей.

ОСНОВЫ ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА

Учитывая роль дегидратации бронхиальной слизи в патогенезе МВ, лечение этого заболевания в первую очередь направлено на разжижение секрета и улучшение дренажа бронхов [2, 3]. Дренаж дыхательных путей пациентов с МВ является первоочередной задачей, при этом в существующих руководствах описано несколько подобных методов лечения [4]. Это направление называется кинезитерапия, т. е. методы очищения дыхательных путей с помощью респираторной техники дыхания [5]. Другим направлением, дополняющим кинезитерапию, является использование препаратов муколитиков, действие которых направлено на разжижение бронхиального секрета.

Благодаря современным достижениям терапии МВ выживаемость пациентов значительно повышается, при этом большинство из них достигают зрелого возраста [6–9]. Медиана выживаемости пациентов с МВ в Российской Федерации по данным Регистра 2019 г. составила 33,8 года [10].

Современные методы лечения должны демонстрировать эффективность у данной категории больных. Было показано, что распыленный 7% гипертонический раствор поваренной соли улучшает функцию легких и уменьшает частоту обострения у пациентов с МВ [11, 12]. Однако его применение

имеет ограничения из-за плохой переносимости или сниженной приверженности больного к терапии [13–16].

Ингаляционная терапия с помощью компрессионного небулайзера несет в себе некоторые неудобства и сложности. Распыление увеличивает общую нагрузку на больного в течение дня из-за длительного времени ингаляции, а также всегда есть риск микробного загрязнения собственного небулайзера [17–19].

Поскольку время приема и количество лекарства влияет на приверженность пациентов к терапии, снижение нагрузки на объем лечения имеет решающее значение при разработке новых, более эффективных и удобных, методов лечения МВ [17].

РОЛЬ МАННИТОЛА

Одним из альтернативных вариантов среди муколитиков является молекула маннитола (*рисунок*) – мукоактивное гиперосмотическое средство, которое задерживает жидкость на поверхности дыхательных путей, тем самым изменяя вязкоупругие свойства слизи и увеличивая клиренс мукоцилиарной слизи [20, 21].

Маннитол является представителем из группы сахарного спирта, обычно используется в качестве низкокалорийного подсластителя или лекарственного средства. В обычной медицинской практике применяется как диуретическое средство, при отеке мозга, при повышении внутриглазного или внутричерепного давления. В Европе назначается при муковисцидозе с 2011 г.

Маннитол (Бронхитол, АО «Ген Илач») в виде сухого порошка, заключенного в капсулу, вводят 2 раза в день с помощью специального небольшого портативного ингалятора, который приводится в действие собственным дыханием. Препарат используется в качестве дополнения к стандартному комплексному лечению при муковисцидозе, включая дорназу альфа и ингаляционные антибиотики, для улучшения функции легких у взрослых с МВ. Отмечено, что переносимость и короткое время введения Бронхитола (приблизительно 5 мин в клинических исследованиях), комбинации вышеуказанных препаратов и устройств приводят к снижению бремени лечения, потенциально улучшая приверженность к муколитикам [22–25].

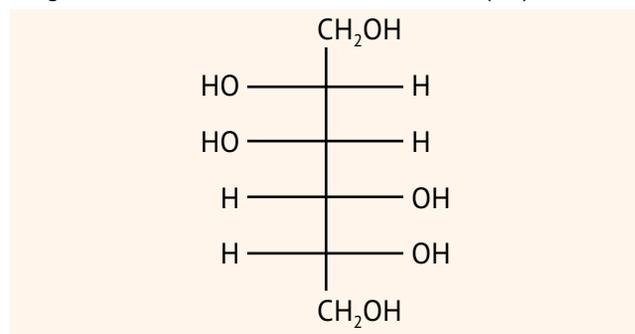
Улучшение гидратации дыхательных путей и выведения слизи из легких является основной терапевтической целью поддержания/восстановления дыхательной функции [26, 27].

При вдыхании маннитола создается осмотический градиент, который облегчает движение воды в просвет дыхательных путей, тем самым увеличивая объем жидкости на поверхности дыхательных путей и улучшая выведение слизи [18, 28].

Также в настоящее время препарат маннитола используется в качестве бронхиального провоцирующего средства при измерении гиперреактивности дыхательных путей [29, 30].

Было показано, что ингаляционный маннитол эффективен у пациентов не только с МВ, но и с бронхоэктазами [31, 32]. Исследование 2-й фазы продемонстрировало, что ингаляционный маннитол, вводимый в течение 2 нед, улуч-

- **Рисунок.** Химическая формула маннитола: $C_6H_8(OH)_6$
- **Figure.** Chemical formula for mannitol: $C_6H_8(OH)_6$



шает функцию легких у пациентов с МВ [31]. Исследование 2-й фазы определения дозы дополнительно продемонстрировало, что ингаляционный маннитол в дозе 400 мг ингаляционно обеспечивает оптимальный баланс между эффективностью, безопасностью и простотой введения [32].

В двух недавних почти идентичных, рандомизированных мультицентровых двойных слепых контролируемых в параллельных группах исследованиях 3-й фазы были изучены безопасность и эффективность ингаляций маннитола у пациентов с МВ за 6 мес [22, 33]. Пациенты перед включением в исследование обязательно проходили через 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 дважды в день длительно 26 нед. Оба исследования имели также открытую фазу, во время которой пациенты получали маннитол дополнительно в течение 26 нед. и более. В исследования были включены пациенты с подтвержденным диагнозом МВ и установленным объемом форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) в пределах 30–90% (CF301) и 40–90% (CF302). Пациенты продолжали ранее назначенную терапию за исключением ингаляций с гипертоническим раствором. Первичным результатом в обоих исследованиях служил показатель ОФВ₁ [33]. 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 было скринировано 390 пациентов, из которых 341 рандомизированы либо для основной группы (207 человек), либо для контрольной (134 человека). В целом 141 пациент из основной группы и 102 пациента из группы контроля закончили 26-недельное исследование двойной слепой фазы [33]. Всего 130 пациентов из основной группы и 94 из группы контроля согласились войти в открытую фазу и получали 400 мг маннитола дважды в день. Оба этапа исследования продемонстрировали достоверное улучшение функции легких (по показателям ОФВ₁ и ФЖЕЛ): 108,46 мл ($p < 0,001$) для исследования CF301 и 85,94 мл ($p = 0,038$) для исследования CF302 соответственно. При длительном применении препарата Маннитол (более 26 нед.) функция легких увеличилась на +99,5 мл в основной группе по сравнению с контроль-

ной группой ($p < 0,001$), относительное изменение в % 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. Показано, что взрослые пациенты, получавшие Бронхитол, продемонстрировали значимое уменьшение риска легочных обострений во время 26-недельной двойной слепой фазы против группы контроля 0,76 (95 CI 0,51–1,13). Побочные явления отмечались в обеих группах и носили характер легких или средне-тяжелых 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 отмечены кашель, кровохарканье и боль в горле.

Одним из последних является исследование, выполненное в педиатрической популяции пациентов. 92 ребенка и подростка в возрасте 6–17 лет получали 400 мг маннитола или плацебо дважды в день в течение 8 нед., этому предшествовал 8-недельный «отмывочный» период. Показано, что легочная функция достоверно улучшается в основной группе, частота возникновения побочных эффектов была одинаковой в обеих группах. Препарат хорошо переносится и в основной группе отмечено 25% снижение частоты обострения болезни [34].

На территории Российской Федерации препарат был зарегистрирован в сентябре 2016 г. Было проведено исследование по применению препарата Маннитол (ТН Бронхитол) у пациентов Российской Федерации. Целью наблюдательного одноцентрового исследования клинической эффективности и переносимости маннитола явилась оценка опыта применения указанного препарата у пациентов детского возраста с МВ в дозе 400 мг 2 раза в день в течение 8 нед. в Московском регионе. В 2018 г. на базе отделения муковисцидоза Московского областного консультативно-диагностического центра для детей проведено 2-месячное исследование эффективности и переносимости ингаляционного маннитола у детей. Критериями включения в исследование явилось успешное выполнение пациентом старше 9 лет с подтвержденным диагнозом МВ теста на переносимость ингаляционного маннитола (препарат Бронхитол) – Bronchitol Inhaled Dose Assessment (BIDA). При оценке динамики основных показателей функции внешнего дыхания (ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких) отмечены достоверные изменения в течение 1-го и 2-го мес. наблюдения, несмотря на достаточно высокие исходные показатели функции легких и непродолжительность исследования. На фоне применения маннитола значительно сократилось время ингаляции по сравнению с проводимыми ранее ингаляциями растворов муколитических препаратов [35].

На базе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» за период 2020–2022 гг. проведено 42 BIDA-теста на переносимость лекарственного препарата Бронхитол (маннитол), из них 38 тестов пройдено удовлетворительно. Четыре теста не пройдено: у 3 детей отмечалась рвота, у одного ребенка – падение показателей флоуметрии.

ПРИМЕРЫ BIDA-ТЕСТОВ

Пример проведения теста на переносимость маннитола со снижением ОФВ₁.

Пациентка АКВ, 14 лет. Диагноз: «Муковисцидоз, легочно-кишечная форма, тяжелое течение [генотип: F508del/F508del]. Хронический гнойный бронхит. Хронический полипозный пансинусит. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени.

Множественные двусторонние бронхоэктазы. Белково-энергетическая недостаточность тяжелая. Формирующийся фиброз печени.

Был проведен BIDA-тест на переносимость лекарственного препарата Бронхитол (маннитол) для принятия решения о введении его в базисную терапию.

Этап 1: исходные показатели ОФВ₁ – 41%Д, ФЖЕЛ – 49%Д и SpO₂ – 97% до приема начальной дозы.

Этап 2: ингаляция Бронхитола в дозе 40 мг (1 капсула 40 мг). SpO₂ – 95%.

Этап 3: ингаляция Бронхитола в дозе 80 мг (2 капсулы 40 мг). SpO₂ – 95%.

Этап 4: ингаляция Бронхитола в дозе 120 мг (3 капсулы 40 мг). SpO₂ – 93%. ОФВ₁ – 28%Д (0,82 л).

Дальнейшее проведение теста было прекращено ввиду нарастания признаков дыхательной недостаточности (появление одышки). Решено было не повторять тест, учитывая тяжелое течение основного заболевания и то, что риск развития осложнений превышает пользу от лечения у данного ребенка.

Пациент АХА, 11 лет. Диагноз: «Муковисцидоз, легочно-кишечная форма, тяжелое течение [генотип: W1282R/c.850del]. Хронический гнойный бронхит. Хронический полипозный пансинусит. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени.

Множественные двусторонние бронхоэктазы.

Результат BIDA-тест на переносимость лекарственного препарата Бронхитол (маннитол):

Этап 1: исходные показатели ФВД: ОФВ₁ – 81%Д, ФЖЕЛ – 85%Д. SpO₂ – 99% до приема начальной дозы препарата.

Этап 2: ингаляция Бронхитола в дозе 40 мг (1 капсула 40 мг). SpO₂ – 97%.

Этап 3: ингаляция Бронхитола в дозе 80 мг (2 капсулы 40 мг). SpO₂ – 97%.

Однако пациент пожаловался на тошноту и позывы к рвоте. От дальнейшего исследования отказался. Решено было исследование приостановить.

Через 8 мес. с согласия пациента BIDA-тест был повторен, который был пройден удовлетворительно.

Этап 1: исходные показатели ФВД: ОФВ₁ – 102%Д, ФЖЕЛ – 113%Д. SpO₂ – 99% до приема начальной дозы Бронхитола.

Этап 2: ингаляция Бронхитола в дозе 40 мг (1 капсула 40 мг). SpO₂ – 99%.

Этап 3: ингаляция Бронхитола в дозе 80 мг (2 капсулы 40 мг). SpO₂ – 97%.

Этап 4: ингаляция Бронхитола в дозе 120 мг (3 капсулы 40 мг). SpO₂ – 97%. ОФВ₁ – 100%Д.

Этап 5: ингаляция Бронхитола в дозе 160 мг (4 капсулы по 40 мг). SpO₂ – 97%. ОФВ₁ – 97%Д.

В пульмонологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за период с апреля 2019 г. по июль 2022 г. BIDA-тест на переносимость начальной дозы маннитола проведен 45 пациентам с МВ. Все пациенты по данным показателя флуометрии и измерения пульсоксиметрии тест выполнили удовлетворительно.

Однако у 1 пациентки 10 лет на фоне ингаляций препаратом в момент проведения BIDA-теста отмечалось кровохарканье (объем менее 2 мл). Ее диагноз был следующий: «Кистозный фиброз (муковисцидоз), [генотип F508del/CFTRdele2,3(21kb)], легочно-кишечная форма, среднетяжелое течение. Хронический бронхит. Цилиндрические бронхоэктазы верхней и средней долей правого лёгкого. Хронический полипозный риносинусит. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени на фоне ингаляций препаратом в момент проведения BIDA-теста отмечалось кровохарканье (объем менее 2 мл)». Раньше симптома кровохарканья у девочки не было. Из анамнеза болезни известно, что неонатальный скрининг не проводился – девочка родилась в СНГ. В возрасте 2 лет, учитывая клиническую картину, по м/ж был заподозрен муковисцидоз. Данных о проведении потового теста в медицинских документах нет. Проведено молекулярно-генетическое обследование, выявлен генотип [F508del/CFTR dele 2,3(21kb)]. В 7 лет в связи с первичным высевом *Pseudomonas aeruginosa* проведены курсы антисинегнойной терапии в ингаляциях раствором тобрамицином и колистиметата натрия. По данным флуометрии у ребенка ОФВ₁ – 90%Д, ФЖЕЛ – 94%Д, что является нормой. По результатам лучевых методов обследования: типичная КТ-картина муковисцидоза. Признаки хронического бронхита. Цилиндрические бронхоэктазы верхней и средней долей правого легкого. Эпизод кровохаркания был расценен нами как реакция раздражения слизистой трахео-бронхиального дерева в момент обострения основного заболевания.

Всем остальным 44 пациентам Бронхитол АО «Ген Илач» (маннитол) был рекомендован в качестве дополнения к базисной терапии в амбулаторных условиях.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИЙ МАННИТОЛА (БРОНХИТОЛ)

Ребенок наблюдается с диагнозом: «Муковисцидоз/ кистозный фиброз [генотип: F508del/R334W], тяжелое течение. Хронический обструктивный бронхит. Цилиндрические и мешотчатые бронхоэктазы с двух сторон. Хронический полипозный полисинусит. Хронический панкреатит. Дыхательная недостаточность 1–2-й степени».

Анамнез: «Неонатальный скрининг не проводился, ребенок 2003 г.р. Диагноз муковисцидоз впервые заподозрен в 12 лет, когда при обследовании в связи с повторными бронхитами в Клиническом центре Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова на КТ ГК выявлены распространенные бронхоэктазы, потовая проба сомнитель-

ная (70 и 74 ммоль/л выполнена в РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России). В 14 лет пациентка была проконсультирована в торакальном отделении ДГКБ имени Н.Ф. Филатова, где рекомендована консультация генетика, специалиста по муковисцидозу, при проведении генетического обследования диагноз был подтвержден, выявлены 2 мутации в гене CFTR: F508del/R334W, повторная потовая проба в МОКДЦД – 94 ммоль/л. Панкреатическая эластаза 1 кала более 500 мкг/г – сохранная функция поджелудочной железы.

Наблюдается в медико-генетическом отделении ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с 14 лет, базисную терапию получает в полном объеме: урсодезоксихолевая кислота 1000 мг, витамины в возрастной дозировке, в качестве муколитической терапии: препарат Дорназа-альфа ингаляционно 2,5 мг 1 раз в день. Назначенные ингаляции с 7% раствором натрия хлорида пациент не выполнял ввиду низкой комплаентности (из-за необходимости тратить много времени на ингаляцию через компрессионный небулайзер). В связи с хроническим высевом *Pseudomonas aeruginosa* в течение последних 5 лет получает антибактериальный препарат Колистиметата натрия по 2 млн ед 2 раза в день ингаляционно.

Динамика ФВД:

2019 г.: ОФВ₁ – 48%Д, ФЖЕЛ – 79%Д.

2020 г.: ОФВ₁ – 55%Д, ФЖЕЛ – 78%Д.

В 2021 г. был успешно проведен BIDA-тест на переносимость лекарственного препарата Бронхитол (маннитол):

Этап 1: Исходные показатели ФВД: ОФВ₁ – 60%Д, ФЖЕЛ – 79%Д, SpO₂ – 97% до приема начальной дозы Бронхитола.

Этап 2: ингаляция Бронхитола в дозе 40 мг (1 капсула 40 мг). SpO₂ – 97%.

Этап 3: ингаляция Бронхитола в дозе 80 мг (2 капсулы 40 мг). SpO₂ – 95%.

Этап 4: ингаляция Бронхитола в дозе 120 мг (3 капсулы 40 мг). SpO₂ – 96%. ОФВ₁ – 57%Д.

Этап 5: ингаляция в дозе 160 мг (4 капсулы по 40 мг). SpO₂ – 97%. ОФВ₁ – 56%Д.

Через 4 мес. плановый осмотр пациентки на фоне введения дополнительного муколитического препарата Бронхитол (маннитол) согласно инструкции к препарату в дозе 400 мг 2 раза в день. В течение 4 мес. основная базисная терапия оставалась без изменений. Зафиксирована впервые положительная динамика показателей по ФВД: ОФВ – 74%Д (значительный прирост на 14%) и ФЖЕЛ – 91%Д. Была отмечена также хорошая комплаентность к препарату и общая приверженность к терапии ввиду удобства использования Бронхитола: отсутствия необходимости в дополнительных технических средствах для проведения ингаляции в виде растворов вне дома и экономии общего свободного времени, а также хорошее самочувствие.

Через полгода при очередном плановом осмотре было отмечено ухудшение состояния пациента, увеличение объема мокроты из-за смены состава микробиологического посева мокроты – первичного высева *Burkholderia cepacia*. Однако, несмотря на это, на фоне базисной терапии с постоянным участием дополнительного муколитиче-

ского препарата Бронхитол (маннитол) в дозе 400 мг 2 раза в день в течение последующих 8 мес. зафиксирован прирост данных флоуметрии на 7%: ОФВ – 67%Д (2,12 л), ФЖЕЛ – 86%Д (3,06 л).

АКТУАЛЬНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ МУКОАКТИВНЫХ СРЕДСТВ

В 2017 г. была опубликована классификация мукоактивных средств согласно мнению экспертов. Однако молекула маннитола в то время не была отражена в таблице [36]. В России препарат находился в процессе регистрации. Хотя молекула должна была занять свое место в разделе «отхаркивающие средства». Мы предлагаем удобную для работы классификацию мукоактивных средств в педиатрии с учетом молекулы маннитола (таблица).

ВЫВОДЫ

Таким образом, препарат Бронхитол безопасен для детей с муковисцидозом, начиная с возраста 6 лет, и прост в применении. Можно выделить несколько важных моментов для выбора Бронхитола для назначения его пациенту с муковисцидозом.

Бронхитол входит в список ЖНВЛС с 2019 г. Препарат можно применять как альтернативный муколитический препарат в случае непереносимости других муколитиков или, что очень важно, в составе базисной терапии муковисцидоза дополнительно, не отменяя другие муколитики. Важными преимуществами препарата являются его лекарственная форма в виде сухого порошка, заключенного в капсулу, предназначенную для ингаляции, что не требует дополнительного хранения в холодильнике и специального дорогостоящего компрессионного небулайзера. Это делает пациента независимым от электрической розетки, дает возможность путешествия и больше свободного времени. На ингаляцию Бронхитола пациент тратит минимум времени, что позитивно сказывается

● **Таблица.** Классификация мукоактивных средств для педиатрической практики

● **Table.** Classification of mucoactive agents for pediatric practice

Муколитические средства		Экспекторанты	Комбинированные препараты
Неферменты	Ферменты	<ul style="list-style-type: none"> • гипертонические растворы поваренной соли • маннитол • секретомоторные средства • гвайфенезин 	Бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол
Производные			
цистеина	вазицина		
<ul style="list-style-type: none"> • ацетилцистеин • карбоцистеин • эрдостеин 	<ul style="list-style-type: none"> • амброксол • бромгексин 	Дорназа-альфа	

на качестве жизни. Процедура максимально удобна в применении: портативность, гигиена – одноразовое устройство и замена ингалятора каждые 7 дней.

Эффективность препарата выражается в целом в улучшении показателей ФВД и урежении числа обострений бронхолегочного процесса. Бронхитол предназначен для пациентов с муковисцидозом, у которых имеет место непереносимость или недостаточная эффективность дорназы альфа, а также в некоторых случаях рекомендовано совместное использование 2 препаратов [37]. Занятия кинезитерапией с применением Бронхитола (АО «Ген Илч») становятся более эффективными в плане дренажа дыхательных путей.

Бронхитол включен в Национальный консенсус по муковисцидозу с 2019 г., а также прописан в клинических рекомендациях как от 2016 г., так и в новых, от 2021 г.

Следует учитывать, что ВДА-тест должен проводиться в состоянии полной клинико-лабораторной ремиссии пациента, чтобы получить истинные его результаты.

Поступила / Received 05.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2022

Принята в печать / Accepted 21.09.2022

Список литературы / References

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. (ред.). *Муковисцидоз*. 2-е изд., переработанное и дополненное. М.: Медпрактика-М; 2021. 680 с. Режим доступа: <http://www.medpraktika.ru/books/new?id=316>. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Y., Kondratyeva E.I. *Cystic fibrosis*. 2nd ed. Moscow: Medpraktika-M; 2021. 680 p. (In Russ.) Available at: <http://www.medpraktika.ru/books/new?id=316>.
- Boucher R.C. Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. *J Int Med*. 2007;261(1):5–16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01744x>.
- 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. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1238909>.
- Flume P.A., Robinson K.A., O'Sullivan B.P., Finder J.D., Vender R.L., Willey-Courand D.-B. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care*. 2009;54(4):522–537. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19327189/>.
- Орлов А.В., Симонова О.И., Рославцева Е.А., Шадрин Д.И. *М90 Муковисцидоз (клиническая картина, диагностика, лечение, реабилитация, диспансеризация)*. 2-е изд., дополненное и переработанное. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2014. 160 с. Режим доступа: <http://ostrovaru.com/biblioteka/otdelnye-izdaniya/1192/>.
- Orlov A.V., Simonova O.I., Roslavtseva E.A., Shadrin D.I. *M90 Mucoviscidosis (clinical picture, diagnosis, treatment, rehabilitation, dispensary)*. 2nd ed. St Petersburg: I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University; 2014. 160 p. (In Russ.) Available at: <http://ostrovaru.com/biblioteka/otdelnye-izdaniya/1192/>.
- Giordani B., Amato A., Majo F., Ferrari G., Quattrucci S., Minicucci L. Italian Cystic Fibrosis Registry. *Report*. 2011–2014. Registro italiano Fibrosi Cistica. Rapporto 2011–2014. *Epidemiol Prev*. 2018;42(1):1–32. <https://doi.org/10.19191/EP18.1-S1.P001.001>.
- Villaverde-Hueso A., Sánchez-Díaz G., Molina-Cabrero F.J., Gallego E., Posada de la Paz M., Alonso-Ferreira V. Mortality Due to Cystic Fibrosis over a 36-Year Period in Spain: time Trends and Geographic Variations. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(1):119. <https://doi.org/10.3390/ijerph16010119>.
- Keogh R.H., Szczesniak R., Taylor-Robinson D., Bilton D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: a longitudinal study using UK patient registry data. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):218–227. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.11.019>.
- Spoonhower K.A., Davis P.B. Epidemiology of cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016;37(1):1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.10.002>.
- Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старина М.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Ашерова И.К. (ред.) *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации*. 2019 г. М.: Медпрактика-М; 2021. 68 с. Режим доступа: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf. Kashirskaya N.Y., Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Y., Amelina E.L., Asherova I.K. *Registry of cystic fibrosis patients in the Russian Federation*. 2019. Moscow: Medpraktika-M; 2021. 68 p. (In Russ.) Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf.
- Flume P.A., O'Sullivan B.P., Robinson K.A., Goss C.H., Mogayzel P.Jr., Willey Courand D.B. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(10):957–569. <https://doi.org/10.1164/rccm.200705-6640C>.

12. Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A., Mueller G., Hadjiiladis D., Hoag J.B. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;187(7):680–689. <https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1160OE>.
13. Robinson M., Hemming A.L., Regnis J.A., Wong A.G., Bailey D.L., Bautovich G.J. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 1997;52(10):900–903. <https://doi.org/10.1136/thx.52.10.900>.
14. Reeves E.P., McCarthy C., McElvaney O.J., Vijayan M.S.N., White M.M., Dunlea D.M. et al. Inhaled hypertonic saline for cystic fibrosis: reviewing the potential evidence for modulation of neutrophil signalling and function. *World J Crit Care Med.* 2015;4(3):179–191. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v4.i3.179>.
15. Ratjen F. Restoring airway surface liquid in cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2006;354(4):291–293. <https://doi.org/10.1056/NEJMe058293>.
16. Lin A.H.A., Kendrick J.G., Wilcox P.G., Quon B.S. Patient knowledge and pulmonary medication adherence in adult patients with cystic fibrosis. *Patient Prefer Adherence.* 2017;(11):691–698. <https://doi.org/10.2147/PPA.S129088>.
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. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.09.007>.
18. Blau H., Mussaffi H., Mei Zahav M., Prais D., Livne M., Czitron B.M. Microbial contamination of nebulizers in the home treatment of cystic fibrosis. *Child Care Health Dev.* 2007;33(4):491–495. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2006.00669.x>.
19. Riquena B., De Freitas L., Monte V., Lopes A.J., Vicente L., Ferreira Da Silva-Filho R. et al. Microbiological contamination of nebulizers used by cystic fibrosis patients: an underestimated problem. *J Bras Pneumol.* 2019;45(03):e20170351. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20170351>.
20. Robinson M., Daviskas E., Eberl S., Baker J., Chan H.K., Anderson S.D. The effect of inhaled mannitol on bronchial mucus clearance in cystic fibrosis patients: a pilot study. *Eur Respir J.* 1999;14(4):678–685. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14c30.x>.
21. Daviskas E., Anderson S.D., Jaques A., Charlton B. Inhaled mannitol improves the hydration and surface properties of sputum in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2010;137(4):861–868. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2017>.
22. Bilton D., Robinson P., Cooper P., Gallagher C.G., Kolbe J., Fox H. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J.* 2011;38(10):1071–1080. <https://doi.org/10.1183/09031936.00187510>.
23. Aitken M.L., Bellon G., De Boeck K., Flume P.A., Fox H.G., Geller D.E. et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(6):645–652. <https://doi.org/10.1164/rccm.2011109-1666OC>.
24. Hurt K., Bilton D. Inhaled mannitol for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2012;6(1):19–26. <https://doi.org/10.1586/ers.11.87>.
25. 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. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-6-760-765>.
26. Zemanick E.T., Harris J.K., Conway S., Konstan M.W., Marshall B., Quittner A.L. et al. Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: opportunities and challenges to therapy. *J Cyst Fibros.* 2010;9(1):1–16. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.09.003>.
27. Flume P.A., O'Sullivan B.P., Robinson K.A., Goss C.H., Mogayzel Jr. P.J., Willey-Courand D.B. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(10):957–969. <https://doi.org/10.1164/rccm.200705-664OC>.
28. Daviskas E., Anderson S.D., Brannan J.D., Chan H.K., Eberl S., Bautovich G. Inhalation of dry powder mannitol increases mucociliary clearance. *Eur Respir J.* 1997;10(2):2449–2454. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10112449>.
29. Anderson S.D., Brannan J., Spring J., Spalding N., Rodwell L.T., Chan K. et al. A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(3):758–765. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.3.9701113>.
30. Brannan J.D., Anderson S.D., Perry C.P., Freed-Martens R., Lassig A.R., Charlton B. The safety and efficacy of inhaled dry powder mannitol as a bronchial provocation test for airway hyperresponsiveness: a phase 3 comparison study with hypertonic (4.5%) saline. *Respir Res.* 2005;6(1):144. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-144>.
31. Jaques A.J., Daviskas E., Turton J.A., McKay K., Cooper P., Stirling R.G. et al. Inhaled mannitol improves lung function in cystic fibrosis. *Chest.* 2008;133(6):1388–1396. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2294>.
32. Teper A., Jaques A., Charlton B. Inhaled mannitol in patients with cystic fibrosis: a randomised open-label dose response trial. *J Cyst Fibros.* 2011;10(1):1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.08.020>.
33. Bilton D., Bellon G., Charlton B. et al. Pooled analysis of two large randomized phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013;12(4):367–376. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.11.002>.
34. De Boeck K., Haarman E., Hull J., Lands L.C., Moeller A., Munck A. et al. Inhaled dry powder mannitol in children with cystic fibrosis: A randomized efficacy and safety trial. *J Cyst Fibros.* 2017;16(3):380–387. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.02.003>.
35. Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Черняк А.В. Опыт применения препарата маннитол (Бронхитол-Фармаксис) у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Московском регионе. *Пульмонология.* 2019;29(4):436–442. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-4-436-442>.
36. Sherman V.D., Voronkova A.Yu., Kondrat'yeva E.I., Zhekyate E.K., Chernyak A.V. An experience of treatment with inhaled mannitol in pediatric cystic fibrosis patients at Moscow region. *Pulmonologiya.* 2019;29(4):436–442. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-4-436-442>.
37. Geppe N.A., Malakhov A.B., Zaytseva O.V., Degtyareva M.V., Ilyenkova N.A., Kalyuzhin O.V. et al. Controversial and unresolved issues in the treatment of cough in children in outpatient practice. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2017;(4):40–45. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/spornyye-i-nereshennyye-voprosy-v-terapii-kashlya-u-detey-v-ambulatornoy-praktike>.
38. Tural D.A., Yalçın E., Emirlioglu N., Özsezen B., Sunman B., Buyuksahin H.N. et al. Comparison of inhaled mannitol/dornase alfa combination and daily dornase alfa alone in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2022;(57):142–151. <https://doi.org/10.1002/ppul.25740>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Симонова О.И.
 Концепция и дизайн исследования – Симонова О.И.
 Написание текста – Горина Ю.В.
 Сбор и обработка материала – Мухина М.А., Высоколова О.В.
 Обзор литературы – Горина Ю.В.
 Перевод на английский язык – Горина Ю.В.
 Анализ материала – Высоколова О.В.
 Статистическая обработка – Якушина Е.Е.
 Редактирование – Симонова О.И.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Симонова О.И., Горина Ю.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga I. Simonova
 Study concept and design – Olga I. Simonova
 Text development – Yulia V. Gorinova
 Collection and processing of material – Mariya A. Mukhina, Olga V. Vysokolova
 Literature review – Yulia V. Gorinova
 Translation into English – Yulia V. Gorinova
 Material analysis – Olga V. Vysokolova
 Statistical processing – Elena E. Yakushina
 Editing – Olga I. Simonova
 Approval of the final version of the article – Olga I. Simonova, Yulia V. Gorinova

Информация об авторах:

Симонова Ольга Игоревна, д.м.н., заведующий пульмонологическим отделением, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; руководитель службы муковисцидоза медико-генетического отделения, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9; oisimonova@mail.ru

Горина Юлия Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории редких и наследственных болезней у детей, врач-пульмонолог, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; ygorinova@yandex.ru

Высоколова Ольга Владимировна, врач-педиатр медико-генетического отделения, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9; olgapopova@list.ru

Мухина Мария Алексеевна, врач-педиатр медико-генетического отделения, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9; mariemuch@yandex.ru

Елена Евгеньевна Якушина, врач-педиатр медико-генетического отделения, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9; palidum@yandex.ru

Information about the authors:

Olga I. Simonova, Dr. Sci. (Med.), Head of Pulmonology Department, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of the Cystic Fibrosis Service of the Medical Genetic Department, Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; oisimonova@mail.ru

Yulia V. Gorinova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Rare and Hereditary Diseases in Children, Pulmonologist, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; ygorinova@yandex.ru

Olga V. Vysokolova, Pediatrician of the Medical Genetic Department, Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; olgapopova@list.ru

Mariya A. Mukhina, Pediatrician of the Medical Genetic Department, Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; mariemuch@yandex.ru

Elena E. Yakushina, Pediatrician of the Medical Genetic Department, Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; palidum@yandex.ru