

Изучение эффективности, безопасности и оценка удовлетворенности ингаляционной терапией препаратом Тобрамицин-Гобби при синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом

Е.И.Кондратьева¹, А.Ю.Воронкова¹ ✉, С.В.Тришина², Н.С.Снеткова², Т.И.Сафонова³, Е.Б.Павлинова⁴, М.М.Чепурная⁵, Л.Е.Харахашьян⁵, О.И.Голубцова⁶, М.А.Скачкова⁷, Ю.А.Кондакова⁸, Е.А.Енина^{9,10}, Э.В.Водовозова¹⁰

- 1 Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1
- 2 Медицинская академия имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 295006, Россия, Республика Крым, Симферополь, б-р Ленина, 5 / 7
- 3 Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница»: 644001, Россия, Омск, ул. Куйбышева, 77
- 4 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, 12
- 5 Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Областная детская клиническая больница»: 344029, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, 33
- 6 Бюджетное учреждение Чувашской Республики «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики: 428020, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 27
- 7 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, ул. М.Горького, пер. Дмитриевский, 6
- 8 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»: 630007, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 3
- 9 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница»: 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, 3
- 10 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, 310

Резюме

Антибактериальная терапия (АБТ) синегнойной инфекции при муковисцидозе (МВ) остается основным фактором, определяющим функцию легких и продолжительность жизни больных. Основным патогеном, который определяет степень тяжести течения МВ, продолжительность и качество жизни пациентов, является *Pseudomonas aeruginosa*. Целью исследования явилось изучение эффективности, безопасности и оценка удовлетворенности ингаляционной терапией препаратом Тобрамицин-Гобби при синегнойной инфекции у детей с МВ. **Материалы и методы.** В неинтервенционном проспективном когортном многоцентровом исследовании принимали участие дети ($n = 35$; возраст — 6—18 лет) с установленным диагнозом МВ, наличием синегнойной инфекции (первый высев, рецидивирующая и хроническая инфекция), наблюдавшиеся в 8 российских центрах МВ. В течение 6 мес. дети получали ингаляционную терапию указанным препаратом циклами по 28 дней ингаляций / 28 дней перерыв. Контролировались показатели респираторной функции, бактериальная флора дыхательных путей с оценкой степени обсемененности, показатели массы тела и роста, применяемая АБТ по поводу респираторных эпизодов. Дети и их родители заполняли анкету пациента «Оценка удовлетворенности препаратом», при этом отмечалось самочувствие по визуальной аналоговой шкале до начала лечения и после каждого цикла приема препарата. **Результаты.** На фоне терапии в 6 (17,7 %) случаях (2 — с первичным высевом, 3 — с рецидивирующим, 1 — с хронической синегнойной инфекцией) выявлено отсутствие посева *P. aeruginosa*, уменьшение степени обсемененности, сокращение числа курсов АБТ, улучшение показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду. Зарегистрированы нежелательные побочные реакции ($n = 1$). **Заключение.** Показана эффективность препарата Тобрамицин-Гобби при первичном высеве, интермиттирующей и хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, его безопасность и хорошая переносимость.

Ключевые слова: муковисцидоз, тобрамицин, синегнойная инфекция, функция внешнего дыхания.

Финансирование. Публикация осуществлена при поддержке компании ООО «Медицинская исследовательская компания “МИК”». Мнение авторов может не совпадать с позицией компании. Компания ООО «Медицинская исследовательская компания “МИК”» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Тришина С.В., Снеткова Н.С., Сафонова Т.И., Павлинова Е.Б., Чепурная М.М., Харахашьян Л.Е., Голубцова О.И., Скачкова М.А., Кондакова Ю.А., Енина Е.А., Водовозова Э.В. Изучение эффективности, безопасности и оценка удовлетворенности ингаляционной терапией препаратом Тобрамицин-Гобби при синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 197–206. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-197-206

Study of efficacy, safety, and patient satisfaction with inhaled tobramycin (Tobramycin-Gobbi) in children with cystic fibrosis and pseudomonas infection

Elena I. Kondratyeva¹, Anna Yu. Voronkova¹ ✉, Svetlana V. Trishina², Natal'ya S. Snetkova², Tat'yana I. Safonova³, Elena B. Pavlinova⁴, Mariya M. Chepurnaya⁵, Larisa E. Kharakhashyan⁵, Olga I. Golubtsova⁶, Margarita A. Skachkova⁷, Yuliya A. Kondakova⁸, Elena A. Enina^{9,10}, Ella V. Vodovozova¹⁰

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics": ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, Russia

² S.I.Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of Russia: Crimea Republic, bul'var Lenina, 5/7, Simferopol', 295006, Russia

³ Omsk Regional Children's Clinical Hospital: 644001, ul. Kuybysheva 77, Omsk, 644001, Russia

⁴ Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Lenina 12, Omsk, 644099, Russia

⁵ Rostov Regional Children's Clinical Hospital: ul. Ist Konnoy Armii 33, Rostov-on-Don, 344029, Russia

⁶ Chuvash Republican Children's Clinical Hospital, Healthcare Ministry of Chuvash Republic: ul. Fedora Gladkova 27, Chuvash Republic, Cheboksary, 428020, Russia

⁷ Orenburg State Medical University Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. M.Gor'kogo, per. Dmitrievskiy 6, Orenburg, 460000, Russia

⁸ City Children's Clinical Emergency Hospital, Healthcare Institution of Novosibirsk Region: Krasny Prospekt 3, Novosibirsk, 630007, Russia

⁹ Stavropol Regional Children's Clinical Hospital: ul. Semashko 3, Stavropol', 355029, Russia

¹⁰ Stavropol State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Mira 310, Stavropol', 355017, Russia

Abstract

Antibiotic therapy of pseudomonas infection remains the main predictor of the lung function and life expectancy of the patients with CF. *Pseudomonas aeruginosa* is the main pathogen which defines the severity of cystic fibrosis (CF), life expectancy and life quality of the patients. **Aim** of the study was to assess efficacy and safety of Tobramycin-Gobbi in CF, as well as the patients' satisfaction with the treatment. **Methods.** 35 children from 6 to 18 years with CF were enrolled in this non-interventional prospective cohort multicenter study. All children had *P. aeruginosa* in the respiratory tract (newly diagnosed, recurrent, or chronic infection). The children received inhalation treatment with Tobramycin-Gobbi in the following cycles: 28-day treatment/28-day break, for 6 months. The studied parameters included respiratory function, bacterial cultures of the respiratory tract with a bacterial count, growth and body weight, antibiotic therapy for the respiratory episodes. The children and parents filled in a questionnaire "Treatment satisfaction assessment" and assessed their state of health on the visual-analog scale before and after each treatment cycle. **Results.** *P. aeruginosa* was eradicated in 17.7% of cases (6 patients, including 2 newly diagnosed, 3 recurrent infections, and 1 chronic infection), reduced bacterial count, decreased number of courses of antibiotic therapy, improvement of FEV₁. Adverse reactions were reported by one patient. **Conclusion.** The efficacy, safety, and tolerability of Tobramicine Gobbi were confirmed in the patients with newly diagnosed, recurrent, and chronic infection caused by *P. aeruginosa*.

Key words: cystic fibrosis, tobramycin, *Pseudomonas aeruginosa* infection, respiratory function.

Funding. This publication was carried out with the support of MIK Medical Research Company LLC. The opinion of the author may not reflect the position of the company. The company Medical Research Company MIC LLC is not responsible for possible violations of copyright and other rights of third parties because of the publication and dissemination of this information.

For citation: Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Trishina S.V., Snetkova N.S., Safonova T.I., Pavlinova E.B., Chepurnaya M.M., Kharakhashyan L.E., Golubtsova O.I., Skachkova M.A., Kondakova Yu.A., Enina E.A., Vodovozova E.V. Study of efficacy, safety, and patient satisfaction with inhaled tobramycin (Tobramycin-Gobbi) in children with cystic fibrosis and pseudomonas infection. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 197–206 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-197-206

Муковисцидоз (МВ) — одно из самых частых моногенно наследуемых заболеваний — обусловлен мутациями в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР или *CFTR* — *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). МВ является универсальной экзокринопатией, при которой страдают практически все органы и системы. Генетический дефект приводит к увеличению вязкости жидкого секрета экзокринных желез. Основной причиной инвалидизации и смертности больных МВ является поражение бронхолегочной системы. Наибольшее влияние на продолжительность и качество жизни детей с МВ оказывает инфекционно-воспалительное поражение дыхательного тракта. Развитие хронической синегнойной инфекции нижних дыхательных путей

обычно сопровождается нарастанием респираторной симптоматики и прогрессивным ухудшением функции легких [1]. Антибактериальная терапия (АБТ) синегнойной инфекции при МВ остается основным фактором, определяющим функцию легких и продолжительность жизни больных. Согласно положениям зарубежных и национальных консенсусов, ведущими препаратами являются ингаляционные тобрамицины, колистиметат натрия, азтреонам [2–4] — препараты с высокой степенью доказательности эффективности и безопасности [5–8]. Благодаря увеличению числа лиц, у которых удалось провести эрадикацию *P. aeruginosa* при первичном высеве, при использовании ингаляционных тобрамицинов жизнь пациентов с МВ изменилась. У больных с хронической инфек-

цией при постоянном проведении курсов ингаляционных препаратов в течение года сократилось число курсов внутривенной АБТ, что позволило отменить их и осуществлять контроль над хроническим микробно-воспалительным процессом в дыхательном тракте [9].

Первыми препаратами тобрамицина, зарегистрированными в Российской Федерации (2008), были Тоби (300 мг / 5 мл), Брамитоб (300 мг / 4 мл). Тобрамицин-Гобби (300 мг / 5 мл) зарегистрирован Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2010 г., Тоби Подхалер – в 2012 г. (табл. 1), Колистин (международное непатентованное наименование – Колистиметат натрия) – в 2010 г., но в отличие от тобрамицина, не входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 10.12.18 № 2738-р).

Многоцентровые исследования эффективности и безопасности препаратов Брамитоб, Тоби и Тоби Подхалер проводились [10–13], однако в нашей стране данные о препарате Тобрамицин-Гобби накапливались в течение длительного времени.

В 2013 г. опубликованы данные сравнительной оценки спектра антибактериального действия лекарственных препаратов тобрамицина в виде растворов для ингаляций (60 мг / мл) – Тобрамицин-Гобби («Гобби Новаг С.А.», Аргентина) и Тоби («Кардинал Хелс Инк», США). В работе использованы 75 клинических изолятов микроорганизмов из коллекции Государственного научного центра по антибактериальным препаратам (АБП) и эталонные штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 [14]. За прошедший после регистрации препарата период опубликованы наблюдательные исследования, проведенные в различных регионах страны, по результатам которых

подтвердились, в первую очередь, хорошая переносимость пациентами, а также безопасность и эффективность [15–18].

В последние годы все больше внимания уделяется удовлетворенности пациента лечением, которая, наряду с улучшением прогноза и качества жизни, является одной из главных целей деятельности врача. Для общей оценки состояния здоровья детей и коррекции комплексной терапии на основании полученных результатов актуальным, необходимым и малоизученным является исследование приверженности и удовлетворенности детей с МВ проводимой терапии. В связи с этим в 2016 г. принято решение провести наблюдательное многоцентровое проспективное когортное исследование, целью которого явилось изучение эффективности, безопасности и оценка удовлетворенности ингаляционной терапии препаратом Тобрамицин-Гобби при синегнойной инфекции у детей с МВ.

Материалы и методы

В 2017–2018 гг. в 8 российских центрах МВ (в Московской, Новосибирской, Омской, Оренбургской, Ростовской областях, Республике Крым, Ставропольском крае, Чувашской Республике) проводилось неинтервенционное проспективное когортное исследование, в котором принимали участие пациенты ($n = 35$: 21 (60 %) мальчик, 14 (40 %) девочек; возраст – 6–18 ($11,9 \pm 3,7$) лет), получавшие АБТ ингаляционным препаратом Тобрамицин-Гобби.

Критерии включения в исследование:

- возраст 6–18 лет;
- установленный диагноз МВ;
- наличие синегнойной инфекции (первый высеv, рецидивирующая, хроническая инфекция) дыхательных путей;

Таблица 1
Характеристика ингаляционных тобрамицинов, зарегистрированных в Российской Федерации
Table 1
Characteristics of inhaled tobramycin drug products that are licensed in the Russian Federation

Торговое наименование	Компания	Форма выпуска	Фармацевтическая субстанция	Дата государственной регистрации
Тоби*	Новартис Фарма АГ	Раствор для ингаляций 300 мг 60 мг / мл № 56	Фармацевтический завод Тева Прайвэт Ко.Лтд, Pallagi ut. 13, Debrecen, 4042, Hungary	19.05.08
Тобрамицин-Гобби**	Лаборатория Тьютор С.А.С.И.Ф.И.А.	Раствор для ингаляций 300 мг 60 мг / мл № 56	То же	01.07.10
Тоби Подхалер	Новартис Фарма АГ	Капсулы с порошком для ингаляций 28 мг № 24	– // –	16.03.12
Брамитоб	Къези Фармацевтичи С.п.А.	Раствор для ингаляций 300 мг 75 мг / мл № 56	– // –	21.05.08
Тобрамицин ПСК	Общество с ограниченной ответственностью «ПСК Фарма»	Раствор для ингаляций 300 мг 75 мг / мл № 56	Ливзон Нью Норт Ривер фармасьютикал Ко. Лтд., Renmin One Road, Qingyuan City, Guangdong Province, China	08.09.20
ТОБРАМИЦИН Дж	ООО «Джодас Экспоим» (Индия)	Раствор для ингаляций 300 мг 60 мг / мл; 75 мг / мл № 56	Ливзон Груп Фучжоу Фусин Фармасьютикал Ко. Лтд, Jiangyin Industrial Concentration Zone, Fuqing, Fujian, 350309, China	31.08.20

Примечание: * – регистрация не действует с 07.09.18; ** – взаимозаменяемый к лекарственному препарату Тоби (источник: Государственный реестр лекарственных средств <http://www.grls.rosminzdrav.ru>).

Note: *, the marketing authorization expired in 07.09.18; **, interchangeable with the drug product Toby (source: State Register of Medicines <http://www.grls.rosminzdrav.ru>).

- способность пациентов и их родителей, подписавших добровольное информированное согласие, к адекватному сотрудничеству;
- отсутствие любого другого сопутствующего заболевания или состояния, способного воспрепятствовать участию пациента в исследовании или оказать влияние на его результаты.

Исследование одобрено Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (Протокол от 16.12.16 № 20). Все официальные представители пациентов подписали информированное согласие на участие в данном наблюдательном исследовании. Завершили исследование 34 пациента, т. к. у 1 больного зафиксирована нежелательная побочная реакция (НПР).

Препарат назначался согласно клиническим рекомендациям и инструкции по медицинскому применению в виде ингаляций по 300 мг 2 раза в день в течение 28 дней. Все пациенты получали базисную терапию. Наблюдение, в которое были включены 3 курса ингаляций препарата Тобрамицин-Гобби (цикл по 28 дней ингаляций / 28 дней – перерыв) продолжалось в течение 6 мес. Проведено 4 визита – 0-й визит – до приема препарата, 1-й – через 28 дней от начала приема, 2-й – в конце 2-го цикла на 84-й день исследования, 3-й – в конце 3-го цикла на 140-й день исследования с оценкой клинических показателей и заполнением дневника пациента в конце 1-го, 2-го и 3-го (28-й, 84-й и 140-й дни) курсов применения препарата.

Пациенты, включенные в исследование, были обследованы в соответствии с общей медицинской практикой, стандартами и клиническими рекомендациями – проводился физикальный осмотр, включая оценку сопутствующих заболеваний, а также все необходимые лабораторные и инструментальные анализы [19].

При проведении компьютерной спирометрии у детей старше 6 лет определялись объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$, л, %_{долж.}) и форсированная жизненная емкость легких ($ФЖЕЛ$, л, %_{долж.}) в соответствии со стандартными рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного обществ [20]. Для оценки нутритивного статуса детей и подростков с МВ использовался показатель индекса массы тела (ИМТ) (масса (кг) / рост (м²) по *Quetelet*). Для расчета перцентилей ИМТ, роста и массы тела применялись программы Всемирной организации здравоохранения *WHO Anthro* и *WHO Anthroplus*.

Микробиологические исследования флоры дыхательных путей проводились в бактериологической лаборатории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О.М.Филатова Департамента здравоохранения города Москвы». Хронический высев диагностировался согласно рекомендациям [1].

Во время визитов лица старше 15 лет и / или родители больных до 15 лет заполняли анкету пациента «Оценка удовлетворенности препаратом», при помощи которой оценивались свойства мокроты

(количество в миллилитрах с указанием эквивалента объема, цвет, патологические примеси до начала и по окончании каждого цикла ингаляций) и переносимость препарата с указанием симптомов из перечня возможных (неприятный вкус, изменение голоса, раздражение горла, свистящее дыхание, одышка, затрудненное дыхание, возникновение или увеличение интенсивности кашля, чувство стеснения в груди). Оценивалась также степень выраженности симптомов, указывалась возможная связь с препаратом. Пациентам и их законным представителям предлагалось оценить самочувствие при использовании визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) оценки самочувствия пациента (от 1 до 10 баллов) до и после проведенных курсов терапии [21, 22].

Для обработки данных использовались методы описательной статистики. Проверка выборок на нормальность распределения осуществлялась при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Сравнение производилось с применением t-критериев Стьюдента, критерия Уилкоксона при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты

У 28 (80 %) детей с МВ, «тяжелым» генотипом и панкреатической недостаточностью отмечалось преимущественно тяжелое течение заболевания. Заболевание средней степени тяжести зарегистрировано у 6 (17 %) детей, легкое – у 1 (3 %). В генотипе пациентов доминировали генетические варианты гена *CFTR* – F508del, E92K и *CFTR*dele2,3.

Первичный высев *P. aeruginosa* зарегистрирован у 4 (11,4 %) детей, интермиттирующий – у 6 (17,1 %), хроническая инфекция – у 25 (71,5 %). Медиана (*Me*) периода между первым высевом *P. aeruginosa* и включением пациента в исследование составила 30 мес. (1–176 мес.). При включении в исследование у 7 (20 %) пациентов выявлена *P. aeruginosa muc*. Высеваемость различных штаммов *P. aeruginosa* в ходе исследования снижалась (табл. 2). Отсутствие высева *P. aeruginosa* отмечалось ко 2-му визиту у 2 пациентов с рецидивирующим высевом синегнойной палочки, к 3-му визиту у – 6 (17,7 %) детей (2 – с первичным высевом, 3 – с рецидивирующим, 1 – с хронической синегнойной инфекцией). Число детей со штаммами *P. aeruginosa muc* в отделяемом или мокроте из дыхательного тракта снизилось с 7 до 3 на 2-м визите после 2-го курса терапии и до 1 пациента – на 3-м визите (после 3-го курса терапии препаратом Тобрамицин-Гобби). У 6 пациентов колонии *P. aeruginosa* перешли в фенотип плоских. Степень микробной обсемененности *P. aeruginosa* дыхательного тракта больных МВ снизилась с 10^6 (*Me*) на 1-м визите до 10^4 (*Me*) на 3-м визите (после 3 курсов терапии).

В ходе исследования резистентность к тобрамицину, которая исчезла после 3-го курса, выявлена у 1 пациента до начала исследования (0-й визит). Динамика высева других патогенов не изменилась. Число пациентов с высевом *Staphylococcus aureus* из дыхательного тракта при терапии препаратом Тобрамицин-Гобби, как и другой грамотрицательной флоры

Таблица 2
Высеваемость *Pseudomonas aeruginosa* и степень обсемененности на фоне терапии препаратом Тобрамицин-Гобби; n (%)

Table 2
Positive cultures and count of *Pseudomonas aeruginosa* during therapy with Tobramycin-Gobbi; n (%)

Показатель	0-й визит	1-й визит	2-й визит	3-й визит
<i>P. aeruginosa</i>	28 (80,0)	28 (80,0)	29 (85,3)	27 (79,4)
<i>P. aeruginosa</i> мис	7 (20,0)	7 (20,0)	3 (8,8)	1 (2,9)
Отсутствие высева	–	–	2 (5,9)	6 (17,7)
			$p_{0-2} = 0,11$	$p_{0-3} = 0,018^*$
Всего**	35 (100,0)	35 (100,0)	34 (100,0)	34 (100,0)
Степень обсемененности <i>P. aeruginosa</i>				
M ± SD	$10^{8,1} \pm 10^{0,4}$	$10^{8,9} \pm 10^{0,6}$	$10^{8,5} \pm 10^{0,8}$	$10^{5,7} \pm 10^{0,6}$
Me (Q1; Q3)	$10^{6,0} (10^{5,0}; 10^{6,9})$	$10^{5,7} (10^{5,0}; 10^{6,7})$	$10^{5,0} (10^{4,0}; 10^{5,7})$	$10^{4,0} (10^{3,0}; 10^{4,7})$
				$p_{2-3} = 0,005$

Примечание: * – применялся критерий Уилкоксона; ** – 1 пациент выбыл из исследования на 1-м курсе терапии в связи нежелательной побочной реакцией (кашель).

Note: *, Wilcoxon test was used; **, 1 patient dropped out of the study on the 1st course of therapy due to an adverse reaction (cough).

(*Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Sphingomonas paucimobilis*), осталось прежним. У 1 пациента выявлена колонизация *Candida albicans* после 1-го курса терапии, у 1 – грибок *C. parapsilosis* однократно, однако колонизация грибами не оказала влияния на течение заболевания.

При изучении функции легких на фоне терапии препаратом Тобрамицин-Гобби показано увеличение ОФВ₁ (%_{долж.}) ($Me = 60,3 (48,0–87,0)$) на 0-м визите) ко 2-му визиту ($Me = 69,5 (50,6–97,0)$; $p < 0,05$) (см. рисунок). В отношении ФЖЕЛ (%_{долж.}) аналогичной динамики не установлено, показатель в конце исследования не отличался от начального.

Показатели перцентилей ИМТ детей в период терапии не изменились.

Все пациенты получали препарат дорназа-альфа и 7%-ный гипертонический раствор NaCl в качестве муколитической ингаляционной терапии и подготовки к ингаляции тобрамицина. Характеристика АБТ у детей с МВ представлена в табл. 3. На фоне терапии препаратом Тобрамицин-Гобби число детей, нуждающихся во внутривенной АБТ, снизилось с 20,6 до 5,9 % после 3-го цикла терапии ($p = 0,043$), число пациентов, принимавших пероральные АБП, также снизилось с 61,8 до 32,4 % ($p = 0,023$).

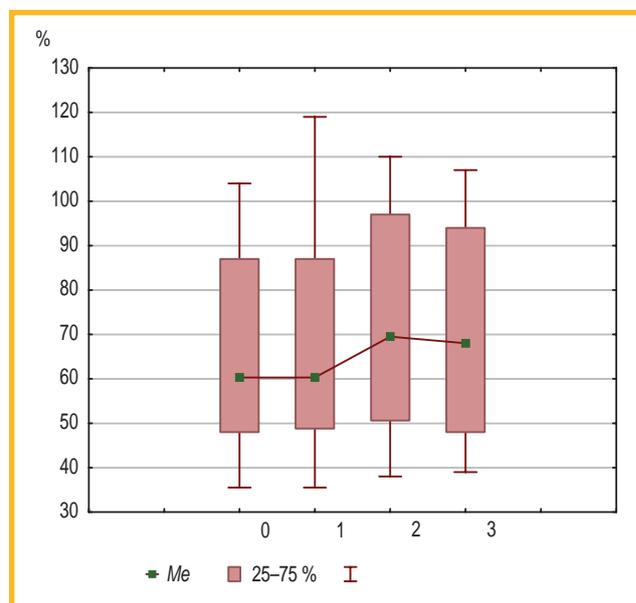


Рисунок. Динамика объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (%_{долж.}) на фоне терапии препаратом Тобрамицин-Гобби

Примечание: $p_{0-2, 0-3} = 0,000$; $p_{1-2} = 0,009$; $p_{1-3} = 0,003$; применялся критерий Уилкоксона.

Figure. Dynamics of forced expiratory volume in 1 sek (%_{pred.}) during therapy with Tobramycin-Gobbi

Note: $p_{0-2, 0-3} = 0,000$; $p_{1-2} = 0,009$; $p_{1-3} = 0,003$; the Wilcoxon test was applied.

Таблица 3
Характеристика антибактериальной терапии; n (%)

Table 3
Characteristics of antibiotic therapy; n (%)

Антибактериальная терапия	Цикл 1	Цикл 2	Цикл 3
	1-й курс + перерыв	2-й курс + перерыв	3-й курс + перерыв
Внутривенная	7 (20,6)	3 (8,8)	2 (5,9)
		$p_{1-2} = 0,067$	$p_{1-3} = 0,043$
Пероральная	21 (61,8)	11 (32,4)	11 (32,4)
		$p_{1-2} = 0,023$	$p_{1-3} = 0,023$

Примечание: применялся критерий Уилкоксона.

Note: Wilcoxon test was used.

При оценке самочувствия пациента на фоне терапии препаратом Тобрамицин-Гобби (до и после проведенного курса ингаляций) при помощи ВАШ показано, что после 3-го курса число баллов увеличилось с $5,08 \pm 1,98$ до $7,46 \pm 1,13$ ($p < 0,05$).

По анкете «Оценка удовлетворенности препаратом» неприятный вкус препарата в легкой степени в начале исследования отмечен у 25 % детей, умеренной степени – у 2,9 %. Хорошо отнеслись к вкусовым качествам препарата 71,4 % пациентов в начале исследования, к концу исследования их число возросло до 80 %. Если в начале исследования изменение голоса разной степени выраженности наблюдалось у 11,4 %, то к концу исследования – у 5,7 % пациентов. Раздражения горла и чувства стеснения в груди не отмечено ни у одного пациента в течение исследования. Свистящие дыхание с одышкой наблюдалось у 2,9 % пациентов на фоне 1-го курса лечения и исчезло ко 2-му курсу терапии и в дальнейшем не отмечалось. Кашель регистрировался у 9 (25,7 %) пациентов при проведении 1-го курса терапии и сохранялся при легкой степени выраженности у 2 (5,7 %) пациентов во время 3-го курса ингаляций АБП ($p = 0,003$) (табл. 4).

На фоне терапии препаратом изменились характеристики мокроты. Показано, что вначале 1-го цикла терапии преобладала мокрота зеленого и серого цвета, однако к концу терапии в начале 3-го цикла преобладал желтый цвет мокроты, что указывает на снижение степени обсемененности грамтрицательной микрофлорой. Зеленый цвет отделяемого из дыхательных путей отмечался у 25 (71,43 %) пациентов на 1-м визите и у 2 (5,88 %) – после 3-го курса терапии ($p = 0,000$). Если вначале исследования серый цвет мокроты зарегистрирован у 5 (14,29 %) пациентов, то в конце – у 18 (54,94 %). Желтый цвет мокроты на фоне терапии также изменился с 4 (11,43 %) до 11 (32,35 %) случаев соответственно ($p = 0,000$). К 3-му циклу из 34 пациентов, закончивших исследование, у 2 перестала

выделяться мокрота. Отмечено достоверное уменьшение количества мокроты на фоне терапии препаратом Тобрамицин-Гобби с $15,24$ (5–120) – до 1-го курса до $11,77$ (5–120) мл ($p_{1-3} = 0,005$) – после 3 циклов терапии (применялся критерий Уилкоксона).

НПР зафиксирована у 1 пациента в виде осиплости голоса и кашля. Препарат был отменен. НПР расценена как несерьезная с исходом выздоровление / разрешение.

Обсуждение

На сегодняшний день МВ рассматривается как хроническое микробно-воспалительное заболевание с прогрессирующим течением, но подверженное контролю прогрессивного течения посредством, в первую очередь, антимикробной терапии [3, 5]. По результатам исследования [23] показано, что в течение 15-летнего периода наблюдения типичные штаммы с плоскими колониями *P. aeruginosa* высевались чаще, чем мукоидные морфотипы. Удельный вес *P. aeruginosa* с мукоидными колониями снизился с 23,9 % (2000–2003) до 10,8 % (2011–2015) ($p < 0,001$) [23]. У 20 % детей, принимавших участие в настоящем исследовании, выявлены также мукоидные штаммы.

При использовании ингаляционных тобрамицинов значительно повысилась эффективность терапии, как в случае первичного высева, так и при хроническом течении заболевания, улучшилась функция легких [3, 13]. При применении препарата Тобрамицин-Гобби показана его эффективность не только в плане эрадикации *P. aeruginosa* у пациентов с первичным высевом ($n = 2$), но и в отсутствие высева у пациентов с интермиттирующей инфекцией ($n = 3$) и хронической синегнойной инфекцией ($n = 1$). Показано, что на фоне современной АБТ при хронической синегнойной инфекции эрадикация возможна [24]. Показательным является исчезновение мукоидных форм в ходе

Таблица 4
Оценка удовлетворенности препаратом по показателям: неприятный вкус, изменение голоса и кашель; %
Table 4
Assessment of satisfaction with the drug by the following indicators: unpleasant taste, altered voice, and cough; %

Параметр	Степень	1-й визит	2-й визит	3-й визит
Неприятный вкус	Нет	71,4	71,4	80,0
	Легкая	25,7	28,6	20,0
	Умеренная	2,9	0	0
Изменение голоса	Нет	88,6	91,4	94,3
	Легкая	5,7	2,9	5,7
	Умеренная	2,9	5,7	0
	Сильная	2,9	0	0
Кашель	Нет	74,3	91,4	94,3
	Легкий	20,0	5,7	5,7
	Умеренный	5,7	$p_{1-2} = 0,003^*$ 2,9	$p_{1-3} = 0,003^*$ 0
	Сильный	0	0	0

Примечание: * – применялся критерий Уилкоксона.

Note: *, Wilcoxon test was used.

терапии у 6 из 7 пациентов и снижение микробной обсемененности дыхательного тракта больных. Следует отметить повышение функции легких по показателю ОФВ₁, уменьшение количества мокроты и изменение ее характера по данным анкет, заполняемых законными представителями детей. При наблюдении за пациентами в течение 6 мес. показано снижение потребности во внутривенной и пероральной АБТ, что соответствует мировой практике применения ингаляционных тобрамицинов [11, 12–14]. При оценке переносимости препарата и контроле самочувствия при его применении получены положительные отзывы пациентов и их законных представителей. Важно также, что при длительном применении препарата число неприятных ощущений снижается, что согласуется с опытом использования ингаляционных АБП у пациентов данной категории.

Заключение

По результатам наблюдательного многоцентрового проспективного когортного исследования показана эффективность препарата Тобрамицин-Гобби при первичном высеве, интермиттирующей и хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa* у детей с МВ. Безопасность препарата Тобрамицин-Гобби была положительно оценена пациентами.

Литература

- Lee T.W.R., Brownlee K.G., Conway S.P. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2 (1): 29–34. DOI: 10.1016/S1569-1993(02)00141-8.
- Morton R., Doe S., Banya W. et al. Clinical benefit of continuous nebulised Aztreonam Lysine for Inhalation (AZLI) in adults with cystic fibrosis – a retrospective cohort study. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (Suppl. 1): S55. Available at: [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(17\)30340-5/pdf](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(17)30340-5/pdf)
- Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (Suppl. 1): S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
- Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- Ratjen F., Munck A., Kho P. et al. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010; 65 (4): 286–291. DOI: 10.1136/thx.2009.121657.
- Taccetti G., Bianchini E., Cariani L. et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax.* 2012; 67 (10): 853–859. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200832.
- Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L. et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (1): 29–34. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.06.001.
- Döring G., Flume P., Heijerman H. et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (6): 461–479. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.10.004.
- Smith S., Rowbotham N.J., Regan K.H. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; (3): CD001021. DOI: 10.1002/14651858.CD001021.pub3.
- Pierart F. [TOBI Podhaler for treating chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients]. *Rev. Med. Liege.* 2013; 68 (9): 486–488 (in French).
- Hodson M.E., Gallagher C.G., Govan J.R.W. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (3): 658–664. DOI: 10.1183/09031936.02.00248102.
- Chuchalin A., Csiszér, E., Gyurkovics K. et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob®) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Pediatr. Drugs.* 2007; 9 (Suppl. 1): 21–31. DOI: 10.2165/00148581-200709001-00004.
- Konstan M.W., Flume P.A., Keppler M. et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (1): 54–61. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.10.003.
- Писарев В.В. Сравнение антибактериальной активности ингаляционных форм препаратов тобрамицина. *Антибиотики и химиотерапия.* 2013; 58 (3-4): 19–21. Доступно на: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/478/478>
- Горинова Ю.В., Симонова О. И., Лазарева А.В. и др. Опыт длительного применения ингаляций раствора тобрамицина при хронической синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом. *Российский педиатрический журнал.* 2015; 18, (3): 50–53. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-dlitelnogo-primeneniya-ingalyatsiy-rastvora-tobramitsina-pri-hronicheskoy-sinegnoynoy-infektsii-u-detey-s-mukovistsidozom/viewer>
- Чепурная М.М., Ягубянец Е.Т., Харахашьян Л.Е. и др. Опыт применения ингаляционного тобрамицина у детей с муковисцидозом в условиях стационара. *Практическая пульмонология.* 2017; (1): 42–44. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-ingalyatsionnogo-tobramitsina-u-detey-s-mukovistsidozom-v-usloviyah-statsionara/viewer>
- Голубцова О.И., Горинова Ю.В., Краснов М.В. и др. Опыт применения ингаляционного тобрамицина при хронической синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом в Чувашской Республике. *Практическая пульмонология.* 2017; (3): 40–45. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-ingalyatsionnogo-tobramitsina-pri-hronicheskoy-sinegnoynoy-infektsii-u-detey-s-mukovistsidozom-v-chuvashskoy/viewer>
- Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Сафонова Т.И. и др. Клиническое значение микробиоты легких

- и опыт применения ингаляционной антибактериальной терапии у детей Омского центра муковисцидоза (серия случаев). *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (2): 121–128. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1868.
19. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. 2020. Доступно на: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/372_1
 20. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.005s1693.
 21. Huskisson E.C. Measurement of pain. *Lancet*. 1974; 304 (7889): 1127–1131. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)90884-8.
 22. Соляник Е.В. Использование психометрических визуально-аналоговых шкал в оценке степени тяжести стабильной стенокардии и эффективности антиангинальной терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011; 7 (5): 591–595. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-psihometricheskih-vizualno-analogovyh-shkal-v-otsenke-stepeni-tyazhesti-stabilnoy-stenokardii-i-effektivnosti/viewer>
 23. Поликарпова С.В., Кондратьева Е.И., Шабалова Л.А. и др. Микрофлора дыхательных путей у больных муковисцидозом и чувствительность к антибиотикам в 15-летнем наблюдении (2000–2015 гг.). *Медицинский совет*. 2016; (15): 84–89. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-15-84-89.
 24. Шагинян И.А., Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю. и др. Эпидемиологическая значимость молекулярной изменчивости генома изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, вызывающих хроническую инфекцию легких у больных муковисцидозом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 21 (4): 340–351. DOI: 10.36488/cmas.2019.4.340-351.
- Поступила: 11.08.20**
Принята к печати: 28.12.20
- ## References
1. Lee T.W.R., Brownlee K.G., Conway S.P. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2 (1): 29–34. DOI: 10.1016/S1569-1993(02)00141-8.
 2. Morton R., Doe S., Banya W. et al. Clinical benefit of continuous nebulised Aztreonam Lysine for Inhalation (AZLI) in adults with cystic fibrosis – a retrospective cohort study. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (Suppl. 1): S55. Available at: [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(17\)30340-5/pdf](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(17)30340-5/pdf)
 3. Smyth A.R., Bell S.C., Wojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (Suppl. 1): S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
 4. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
 5. Ratjen F., Munck A., Kho P. et al. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010; 65 (4): 286–291. DOI: 10.1136/thx.2009.121657.
 6. Taccetti G., Bianchini E., Cariani L. et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax*. 2012; 67 (10): 853–859. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2011-200832.
 7. Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L. et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (1): 29–34. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.06.001.
 8. Döring G., Flume P., Heijerman H. et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (6): 461–479. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.10.004.
 9. Smith S., Rowbotham N.J., Regan K.H. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; (3): CD001021. DOI: 10.1002/14651858.CD001021.pub3.
 10. Pierart F. [TOBI Podhaler for treating chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients]. *Rev. Med. Liege*. 2013; 68 (9): 486–488 (in French).
 11. Hodson M.E., Gallagher C.G., Govan J.R.W. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (3): 658–664. DOI: 10.1183/09031936.02.00248102.
 12. Chuchalin A., Csiszér, E., Gyurkovics K. et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob®) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Pediatr. Drugs*. 2007; 9 (Suppl. 1): 21–31. DOI: 10.2165/00148581-200709001-00004.
 13. Konstan M.W., Flume P.A., Kepler M. et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (1): 54–61. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.10.003.
 14. Pisarev V.V. [Comparison of antibacterial activities of tobramycin inhalation solutions]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2013; 58 (3-4): 19–21. Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/478/478> (in Russian).
 15. Gorinova Yu.V., Simonova O. I., Lazareva A. V. et al. [Experience of long-term use of tobramycin solution inhalations in chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2015; 18, (3): 50–53. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-dlitelnogo-primeneniya-ingalyatsiy-rastvora-tobramitsina-pri-hronicheskoy-sinegnoynoy-infektsii-u-detey-s-mukovistsidozom/viewer> (in Russian).
 16. Chepurnaya M.M., Yagubyants E.T., Kharakhashyan L.E. et al. [Inhaled tobramycin for hospital treatment of children with cystic fibrosis]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2017; (1): 42–44. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-ingalyatsionnogo-tobramitsina-u-detey-s-mukovistsidozom-v-usloviyah-statsionara/viewer> (in Russian).

17. Golubtsova O.I., Gorinova Yu.V., Krasnov M.V. et al. [Inhaled tobramycin for the treatment of chronic pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis in the Chuvash Republic]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2017; (3): 40–45. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-ingalyatsionnogo-tobramitsina-pri-hronicheskoy-sinegnoynoy-infektsii-u-detey-s-mukovistsidozom-v-chuvashskoy/viewer> (in Russian).
18. Pavlinova E.B., Mingairova A.G., Safonova T.I. et al. [Clinical significance of lung microbiota and experience of the inhaled antibacterial therapy in children of the Omsk Cystic Fibrosis Center (case series)]. *Pediatrichestkaya farmakologiya*. 2018; 15 (2): 121–128. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1868 (in Russian).
19. [Cystic fibrosis: clinical guidelines. 2020]. Available at: http://cr.rosminzdrav.ru/recommend/372_1 (in Russian).
20. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.00551693.
21. Huskisson E.C. Measurement of pain. *Lancet*. 1974; 304 (7889): 1127–1131. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)90884-8.
22. Solyanik E.V. [Use of psychometric visual analog scales in assessing of the severity of stable angina pectoris and the effectiveness of antianginal therapy]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2011; 7 (5): 591–595. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-psihometricheskikh-vizualno-analogovyh-shkal-v-otsenke-stepeni-tyazhesti-stabilnoy-stenokardii-effektivnosti/viewer> (in Russian).
23. Polikarpova S.V., Kondratyeva E.I., Shabalova L.A. et al. [Microflora of the respiratory tract in patients with cystic fibrosis and sensitivity to antibiotics based on a 15-year follow-up (2000–2015 years)]. *Meditsinskiy sovet*. 2016; (15): 84–89. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-15-84-89 (in Russian).
24. Shaginyan I.A., Avetisyan L.R., Chernukha M.Yu. et al. [Epidemiological significance of genome variations in *Pseudomonas aeruginosa* causing chronic lung infection in patients with cystic fibrosis]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2019; 21 (4): 340–351. DOI: 10.36488/cmasc.2019.4.340-351 (in Russian).

Received: August 11, 2020

Accepted for publication: December 28, 2020

Информация об авторах / Author Information

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Воронкова Анна Юрьевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Anna Yu. Voronkova, Candidate of Medicine, Leading Researcher of the Research and Clinical Cystic Fibrosis Department, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Тришина Светлана Васильевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики педиатрии Медицинской академии имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (978) 752-89-11; e-mail: S_tresha@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3489-2759>)

Svetlana V. Trishina, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Pediatrics, S.I.Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of Russia; tel.: 8 (978) 752-89-11; e-mail: S_tresha@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3489-2759>)

Снеткова Наталья Сергеевна — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики педиатрии Медицинской академии имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (978) 890 95-29; e-mail: Snetkov_kronos@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-5707>)

Natal'ya S. Snetkova, Candidate of Medicine, Assistant of the Department of Propedeutics of Pediatrics, S.I.Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of Russia; tel.: (978) 890-95-29; e-mail: Snetkov_kronos@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-5707>)

Сафонова Татьяна Ивановна — заведующая пульмонологическим отделением Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (3812) 36-16-36; e-mail: oodkb_mail@minzdrav.omskportal.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0280-0226>)

Tat'yana I. Safonova, Head of Pulmonary Department, Omsk Regional Children's Clinical Hospital; tel.: (3812) 36-16-36; e-mail: oodkb_mail@minzdrav.omskportal.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0280-0226>)

Павлинова Елена Борисовна — д. м. н., доцент, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3812) 36-28-35; e-mail: 123elena@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6444-1871>)

Elena V. Pavlinova, Doctor of Medicine, Associate Professor, Vice-Rector for Academic Affairs, Head of Hospital Pediatrics Department, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 36-28-35; e-mail: 123elena@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6444-1871>)

Чепурная Мария Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (863) 218-97-90; e-mail: chepur@rambler.ru

Mariya M. Chepurnaya, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Pulmonary Department, Rostov Regional Children's Clinical Hospital; tel.: (863) 218-97-90; e-mail: chepur@rambler.ru

Харахашян Лариса Егьяновна — врач-педиатр, заведующая инфекционным отделением Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (863) 222-65-03; e-mail: lhara@inbox.ru

Larisa E. Kharakhashyan, Pediatrician, Head of the Infectious Diseases Department, Rostov Regional Children's Clinical Hospital; tel.: (863) 222-65-03; e-mail: lhara@inbox.ru

Голубцова Ольга Игоревна — к. м. н., заведующая отделением пульмонологии и аллергологии Бюджетного учреждения Чувашской Республики «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики; тел.: (8352) 55-01-26; e-mail: vakcina2007@mail.ru

Ol'ga I. Golubtsova, Candidate of Medicine, Head of the Department of Pulmonology and Allergology, Chuvash Republican Children's Clinical Hospital, Healthcare Ministry of Chuvash Republic; tel.: (8352) 55-01-26; e-mail: vakcina2007@mail.ru

Скачкова Маргарита Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3532) 50-06-06 (доб. 830); e-mail: skachkova.margarita@mail.ru

Margarita A. Skachkova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pediatrics (Advanced Course), Orenburg State Medical University Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3532) 50-06-06 (add. 830); e-mail: skachkova.margarita@mail.ru

Кондакова Юлия Александровна — врач-педиатр Городского центра муковисцидоза на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»; тел.: (383) 223-16-94; e-mail: yulakondakova@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1768-845X>)

Yulia A. Kondakova, pediatrician, City center of cystic fibrosis at the base of City Children's Clinical Emergency Hospital, Healthcare Institution of Novosibirsk Region; tel.: (383) 223-16-94; e-mail: yulakondakova@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1768-845X>)

Енина Елена Александровна — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница», доцент кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8652) 35-73-38; e-mail: enina_ea@rambler.ru

Elena A. Enina, Candidate of Medicine, Head of the Department of Pulmonology, Stavropol Regional Children's Clinical Hospital, Associate Professor, Hospital Pediatrics Department, Stavropol State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8652) 35-73-38; e-mail: enina_ea@rambler.ru

Водовозова Элла Владимировна — к. м. н., доцент, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8652) 35-73-38; e-mail: vodovozovaev@mail.ru

Ella V. Vodovozova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics (Advanced Course), Stavropol State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8652) 35-73-38; e-mail: vodovozovaev@mail.ru

Участие авторов

Кондратьева Е.И. — руководство проектом, постановка задачи, разработка дизайна статьи, отбор материала, работа с регионами по представлению материалов, написание статьи, подготовка окончательного варианта (13 %)

Воронкова А.Ю. — сбор материала, написание статьи, коррекция текста, внесение дополнений (10 %)

Тришина С.В. — сбор и предоставление материала, подписание информированного согласия (7 %)

Снеткова Н.С. — сбор и предоставление материала, подписание информированного согласия (7 %)

Сафонова Т.И. — сбор и предоставление материала, подписание информированного согласия (7 %)

Павлинова Е.Б. — сбор и предоставление материала, подписание информированного согласия (7 %)

Чепурная М.М. — сбор и предоставление материала, подписание информированного согласия (7 %)

Харахашьян Л.Е. — сбор и предоставление материала, подписание информированного согласия (7 %)

Голубцова О.И. — сбор и предоставление материала, подписание информированного согласия (7 %)

Скачкова М.А. — сбор и предоставление материала, подписание информированного согласия (7 %)

Кондакова Ю.А. — сбор и предоставление материала, подписание информированного согласия (7 %)

Енина Е.А. — сбор и предоставление материала, подписание информированного согласия (7 %)

Водовозова Э.В. — сбор и предоставление материала, подписание информированного согласия (7 %)

Authors contribution

Kondratyeva E.I. — project management, problem direction, article design development, data collection, operation with regions to provide materials, manuscript text writing, preparation of the final version (13%)

Voronkova A.Yu. — data collection, manuscript text writing, text correcting, additions (10%)

Trishina S.V. — data collection and provision, signing of informed consent (7%)

Snetkova N.S. — data collection and provision, signing of informed consent (7%)

Safonova T.I. — data collection and provision, signing informed consent (7%)

Pavlinova E.B. — data collection and provision, signing of informed consent (7%)

Chepurayeva M.M. — data collection and provision, signing of informed consent (7%)

Kharakhashyan L.E. — data collection and provision, signing of informed consent (7%)

Golubtsova O.I. — data collection and provision, signing of informed consent (7%)

Skachkova M.A. — data collection and provision, signing of informed consent (7%)

Kondakova Yu.A. — data collection and provision, signing informed consent (7%)

Enina E.A. — data collection and provision, signing of informed consent (7%)

Vodovozova E.V. — data collection and provision, signing of informed consent (7%)