

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»  
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

*На правах рукописи*

**КОНДАКОВА ЮЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА**

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ОПТИМИЗАЦИИ  
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ И МУКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ  
МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология  
3.1.21. Педиатрия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
**Зырянов Сергей Кенсаринович,**  
доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант:  
**Кондратьева Елена Ивановна,**  
доктор медицинских наук, профессор

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>14</b>
1.1. Регистр больных как инструмент контроля и оптимизации фармакотерапии у больных муковисцидозом .....	14
1.1.1. Клинический национальный регистр пациентов с муковисцидозом в России ..	14
1.1.2. Общая характеристика Сибирского Федерального округа. Численность пациентов с МВ по данным регистров 2011–2019 гг. ....	18
1.2. Антибактериальная терапия при муковисцидозе .....	20
1.2.1. Особенности антибактериальной терапии при муковисцидозе у детей и подростков.....	20
1.2.2. Препараты амоксициллина в терапии муковисцидоза .....	23
1.2.3. Ципрофлоксацин в терапии муковисцидоза .....	25
1.2.4. Фармакокинетика антибактериальных препаратов при муковисцидозе .....	28
1.2.5. Фармакогенетика антибактериальных препаратов.....	41
1.3. Муколитическая терапия при муковисцидозе .....	45
1.3.1. Особенности муколитической терапия. Обзор препаратов .....	45
1.3.2. Фармакокинетика дорназы альфа .....	49
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....</b>	<b>51</b>
2.1. Объекты исследования Регистра пациентов Сибирского федерального округа.....	53
2.2. Объекты исследования фармакокинетики антибактериальных препаратов.....	54
2.3. Объекты исследования взаимосвязи внеклеточной ДНК и нуклеазной активности плазмы с демографическими и генетическими характеристиками больных МВ .....	56
2.4. Объекты исследования фармакокинетики дорназы альфа .....	57
2.5. Методы исследования .....	58
2.5.1. Молекулярно-генетические исследования.....	59
2.5.2. Потовый тест .....	61
2.5.3. Оценка антропометрических данных.....	62
2.5.4. Исследование функции внешнего дыхания.....	62
2.5.5. Микробиологический метод.....	63
2.5.6. Фармакокинетические исследования .....	63
2.6. Статистический анализ .....	67
2.4.1. Статическая обработка данных Регистра пациентов с МВ СФО.....	67
2.4.2. Статистический анализ результатов исследования фармакокинетики антибактериальных препаратов .....	68
2.4.3. Определение взаимосвязи между наличием определенных генотипов полиморфизмов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков 1-й и 2-й фаз и фармакокинетическими параметрами АБП.....	68
2.4.4. Статистическая обработка данных исследования фармакокинетики дорназы альфа.....	70
2.7. Объём исследования .....	72

<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ</b> .....	<b>76</b>
3.1. Клинико-эпидемиологические характеристики больных муковисцидозом, проживающих на территории Сибирского федерального округа, по данным национального регистра 2017 года.....	76
3.2. Изучение фармакокинетики амоксициллина у детей и подростков, больных муковисцидозом.....	97
3.3. Изучение фармакокинетики ципрофлоксацина у детей и подростков, больных муковисцидозом.....	102
3.4. Изучение влияния генотипа ферментов биотрансформации ксенобиотиков 1-й и 2-й фаз на фармакокинетические параметры ципрофлоксацина у детей и подростков .....	105
3.5. Изучение изменения концентрации внеклеточной ДНК и нуклеазной активности плазмы у больных муковисцидозом .....	134
3.6. Фармакокинетика муколитического препарата дорназа альфа.....	138
<b>Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ</b> .....	<b>144</b>
4.1. Фармакокинетика ципрофлоксацина и амоксициллина у больных муковисцидозом детского и подросткового возраста .....	152
4.2. Фармакогенетика ципрофлоксацина у больных муковисцидозом детского и подросткового возраста .....	155
4.3. Изменение концентрации внеклеточной ДНК и нуклеазной активности у больных МВ .....	164
4.4. Фармакокинетика муколитического препарата дорназа альфа у пациентов с муковисцидозом детского и подросткового возраста .....	165
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	<b>168</b>
Выводы .....	169
Практические рекомендации.....	170
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b> .....	<b>172</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	<b>173</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Муковисцидоз (МВ) является распространенным аутосомно-рецессивным заболеванием, вызванным нарушением «функции муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)» [1]. Дисфункция CFTR приводит к образованию густого, обезвоженного секрета сразу в нескольких системах органов. Изменения в бронхолегочной системе оказывают наибольшее влияние на течение заболевания и являются основной причиной летальности больных МВ. Прогрессирующее снижение легочной функции связано с развитием хронической бактериальной инфекции, воспалением, рецидивирующими обострениями бронхолегочного процесса с формированием необратимой обструкции дыхательных путей, бронхоэктазов и пневмофиброза [2].

В комплекс фармакотерапии поражения бронхолегочной системы при МВ входят следующие группы лекарственных препаратов (ЛП): мукоактивные препараты, действие которых направлено на разжижение и облегчение эвакуации секрета (дорназа-альфа, гипертонический раствор, бронхолитики, маннитол); препараты, направленные на регуляцию воспалительного процесса (азитромицин, глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства [НПВС]) и antimicrobные препараты [3].

МВ занимает 3-е место в ряду нозологий, требующих наиболее частого применения антибактериальной терапии (АБТ) в педиатрии, после хирургической патологии и пневмонии [4]. По данным регистра больных МВ Российской Федерации (РФ), в 2019 году частота применения ингаляционных antimicrobных препаратов (АМП) у детей и подростков составила 44,63%, внутривенных – 26,49% и пероральных – 47,07% [5]. Пациентам с легочными проявлениями, при развитии обострения, рекомендуется прием одновременно от 1 до 3 АМП, в максимальных возрастных дозах, а зачастую превышающих их. Нетяжелые обострения бронхолегочного процесса при МВ в основном требуют назначения пероральных и/или ингаляционных АМП. Для купирования тяжелых обострений

назначаются внутривенные формы АМП, одновременно с приемом ингаляционных и/или пероральных форм [1]. Несмотря на эффективность разработанных алгоритмов АБТ, определенное число пациентов после перенесенного бронхолегочного обострения не могут вернуться к исходным показателям легочной функции [6]. При первичном высеве синегнойной и/или другой патогенной грамотрицательной микрофлоры не всегда удается достичь эрадикации возбудителя, в том числе у пациентов младше 6 лет [5]. Вынужденная полипрагмазия при лечении этой категории больных может стать причиной развития нежелательных побочных реакций (НПР). Развитие НПР в ходе терапии приводит к необходимости прерывания курса и отмене АМП, который может быть единственным эффективным в отношении микроорганизма [7]. Особое место в фармакотерапии МВ занимают мукоактивные препараты. По данным регистра РФ 2019 года, муколитический препарат (МП) дорназа альфа входит в базисную терапию у 95,83% детей и подростков [5]. Опыт клинического применения дорназы альфа превышает 20 лет, накоплено огромное количество данных подтверждающих, что регулярное использование этого МП связано с улучшением функции легких и выживаемостью у пациентов с МВ [8, 9]. Однако работы с описанием фармакокинетики (ФК) дорназы альфа единичные. В настоящее время большой интерес вызывает внеклеточная ДНК (вкДНК) и ее роль в патогенезе целого ряда заболеваний [10]. ВкДНК представляет собой фракцию ДНК, не связанную с клетками. Во многих исследованиях вкДНК рассматривалась как диагностический маркер различных патологических состояний. Накоплены данные о качественном и количественном составе вкДНК при злокачественных опухолях, при беременности, аутоиммунных заболеваниях, лучевых поражениях, острых и хронических воспалительных заболеваниях, критических состояниях. В большинстве работ увеличение концентрации вкДНК наблюдалось при острых заболеваниях и при обострении хронического процесса, а снижение концентрации вкДНК при хронических заболеваниях вне обострения [11]. Ранее не определена роль вкДНК и нуклеазной активности плазмы крови в поражении респираторного тракта у детей и подростков с МВ. По мере

накопления данных о роли вкДНК и нуклеазной активности в сложном патогенезе МВ показания для назначения МП дорназы альфа могут быть расширены.

### **Степень разработанности темы исследования**

Ведение регистра пациентов (РП) способствует повышению качества оказания медицинской помощи больным МВ. С 2015 года в российском регистре отсутствует анализ состояния здоровья пациентов в субъектах Российской Федерации (РФ), входящих в федеральные округа. Требуется оценка оказания помощи пациентам Сибирского федерального округа (СФО), включающая в себя, в том числе, анализ АБТ.

Из-за ограниченного числа фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) исследований с участием детей и подростков, зачастую фармакокинетические параметры (ФКП) прогнозируются на основании данных, полученных у взрослых. В проводимых педиатрических исследованиях обычно участвует меньшее число субъектов, что, в первую очередь, обусловлено этическими принципами [12]. Учитывая, что фармакокинетика в детском возрасте имеет целый ряд существенных особенностей, экстраполяция полученных данных у взрослых на детей может привести к отсутствию желаемого терапевтического результата и высокому риску развития НПР [13]. Эти проблемы также актуальны при разработке схем терапии детей и подростков, больных МВ. К настоящему времени подавляющее большинство работ по изучению ФК ЛП у больных МВ проведено зарубежными исследователями. Особенностью исследований является небольшое число пациентов (как правило, не превышающее 10–20 человек), возраст участников старше 18 лет, в большинстве работ ФКП оценены для внутривенных форм ЛП, давность проведения многих работ превышает 10 лет [14–16].

Исследования, посвященные изучению ФК дорназы альфа, единичные, с небольшим числом участников, и в них оценены ФКП за короткий период времени от начала ингаляционного введения препарата [17–19].

Анализ существующих отечественных и зарубежных работ в области фармакологии МВ показал, что требуется дальнейшее изучение и

совершенствование существующих алгоритмов АБТ применительно к специфике заболевания, существует необходимость разработки персонализированного подхода при назначении препаратов, что обуславливает актуальность темы исследования.

**Цель исследования:** разработка клинико-фармакологического подхода к оптимизации антибактериальной и муколитической терапии муковисцидоза в педиатрической практике путем изучения фармакокинетики препаратов из этих групп и анализа данных регистра пациентов.

#### **Задачи исследования**

1. Описать течение муковисцидоза у пациентов Сибирского федерального округа по данным регистра, включая описание генетического разнообразия вариантов гена *CFTR*, функции легких, микробиологического статуса дыхательного тракта и определить особенности антибактериальной и муколитической терапии.

2. Исследовать зависимость фармакокинетических параметров амоксициллина и ципрофлоксацина от клинико-генетических характеристик детей и подростков с муковисцидозом в рамках многоцентрового исследования.

3. Изучить зависимость фармакокинетических параметров ципрофлоксацина в зависимости от генотипа ферментов биотрансформации ксенобиотиков 1-й и 2-й фаз у детей и подростков с муковисцидозом в рамках многоцентрового исследования.

4. Определить роль внеклеточной ДНК и нуклеазной активности плазмы при муковисцидозе с учетом легочной функции, возраста, вида микробных патогенов дыхательного тракта и при обострении бронхолегочного процесса

5. Исследовать фармакокинетику ингаляционного муколитического препарата дорназа альфа у детей и подростков с муковисцидозом.

6. Разработать и обосновать клинико-фармакологический подход для повышения эффективности и безопасности антибактериальной и муколитической терапии муковисцидоза на основе фармакокинетических исследований.

#### **Научная новизна**

В рамках исследования впервые создан регистр СФО и установлена частота

распространенности МВ в СФО в 2017 г. по данным регистра (1: 2311 населения). Средний возраст пациентов составил  $10,7 \pm 8,2$  года, средний возраст смерти составил  $18,0 \pm 9,2$  лет. Выявлена высокая аллельная частота генетических вариантов гена *CFTR*: F508del (57%), CFTRdele2, 3 (6,4%), G542X (2,4%). У 84,8% пациентов генотип определился как «тяжелый», у 15,2% – как «мягкий». «Тяжелый» генотип встречается чаще среди пациентов СФО, чем в целом по РФ (84,8% против 78%). У больных МВ СФО основными возбудителями инфекционно-воспалительного процесса в легких являются: *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) – у 35,7% и *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) – у 55,7% больных. Частота распространения указанных микроорганизмов совпадает с данными регистра РФ. По мере взросления повышается процент высева *P. aeruginosa* и *Burkholderia cepacia* complex (*B. cepacia* complex), имеется тенденция к снижению частоты интермитирующего высева *P. aeruginosa* и инфицирования *S. aureus*. У пациентов старше 12 лет, инфицированных *P. aeruginosa*, показатели легочной функции (объем форсированного выдоха за первую секунду [ОФВ<sub>1</sub>] и функциональная жизненная емкость легких [ФЖЕЛ]) значительно снижены по сравнению с больными, инфицированными *S. aureus*. Динамика изменения микробного пейзажа с возрастом обуславливает высокую частоту применения ингаляционных и внутривенных АМП у больных старше 12 лет. По данным регистра определена значимость пероральной АБТ в детском возрасте. В отчетном году пероральные формы АМП были назначены больным МВ в возрасте от 2 до 6 лет – в 74,8% случаев, возраста от 6–12 лет – в 82,6% случаев и старше 12 лет – в 79,7% случаев.

Выявлена высокая межиндивидуальная вариабельность всех изучаемых ФКП амоксициллина (АМЦ) и ципрофлоксацина (ЦПФ). С возрастом выявлена тенденция к увеличению времени достижения максимальной концентрации препаратов в крови ( $T_{max}$ ). У пациентов возраста от 2 до 6 лет выявлены низкие средние значения максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) и площади под кривой «концентрация – время» ( $AUC_{0-t}$ ), нормированные на дозу и массу тела, по сравнению с пациентами подросткового возраста, что может косвенно



свидетельствовать об относительно более высоком общем клиренсе АМЦ и ЦПФ в этой возрастной подгруппе. Установлена связь генотипа СА гена *CYP2C9* (I359L, с.1075A>C), генотипов AG и GG гена *GSTP1* (с.313A> G), генотипа *GCLC*\*7/7, обуславливающих медленный метаболизм лекарственных веществ, с высокими показателями основных ФКП ЦПФ. Также выявлено возможное влияние генотипа F508del/F508del гена *CFTR* на ФК ЦПФ.

Частота применения МП дорназа альфа в СФО в 2017 году составила 98,3% среди пациентов возраста младше 18 лет. Установлено, что ФКП ингаляционного препарата дорназа альфа зависят от пола пациента, нутритивного статуса и терапии ингаляционными глюкокортикостероидными препаратами (ИГКС) и не зависят от генотипа гена *CFTR*, наличия и вида инфекции, распространенности бронхоэктазов, других видов терапии. Доказано повышение нуклеазной активности плазмы больных МВ после ингаляции дорназой альфа, что должно учитываться при необходимости повышения суточной дозы.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Продемонстрирована необходимость создания регистров пациентов МВ для каждого округа РФ с целью выявления клинико-генетических особенностей пациентов, своевременного выявления проблем в организации помощи этим больным на территории округа. Разработан и предложен подход персонализированного назначения антибактериальных препаратов при МВ с учетом клинико-генетических характеристик пациента. Предложен альтернативный режим дозирования муколитического препарата дорназы альфа с учетом клинико-демографических характеристик пациентов. Обоснована необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга.

### **Методология и методы диссертационного исследования.**

Методологической и теоретической основой диссертационного исследования явились научные работы зарубежных и отечественных исследователей в области изучения фармакокинетики, фармакодинамики и фармакогенетики антибактериальных препаратов при муковисцидозе и в области получения эпидемиологических данных на основе регистров. В работе применялись

следующие методы: клинико-anamnestический, биоаналитический, функциональный, микробиологический, молекулярно-генетический (выделение геномной ДНК, метод полимеразной цепной реакции, рестрикционный анализ, электрофорез в полиакриламидном геле) и статистический метод обработки данных.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. По данным регистра пациентов с муковисцидозом Сибирского федерального округа 2017 года распространенность муковисцидоза составила 1 : 2311, по неонатальному скринингу выявлено 57,5% пациентов, доля взрослых пациентов составила 17,05%, медиана выживаемости – 15,9 (11,4) лет, ожидаемая продолжительность жизни пациентов, рожденных в 2017 г., – 37,95 лет. Наиболее распространенными *CFTR*-мутациями являются F508del (57%) и *CFTR*dele2,3(21kb) (6,38%), сопряжённые с «тяжелым» фенотипом. Среди осложнений МВ, с более высокой частотой встречаемости, чем в целом по Российской Федерации зарегистрированы: аллергический бронхопульмональный аспергиллез (2,1%), сахарный диабет (3,8%), полипоз верхних дыхательных путей (27,3%).

2. Установлена характеристика микробных патогенов в респираторном тракте у детей и подростков Сибирского федерального округа. Частота инфицирования *Staphylococcus aureus* составила 55,5%, хронического инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* 28,3% и интермиттирующей инфекции *Pseudomonas aeruginosa* – 17,8%. Высокий процент больных муковисцидозом, инфицированных патогенной микрофлорой, определяет объем применения антибактериальных препаратов в педиатрической практике. На долю ингаляционных антимикробных препаратов приходится 48,5%, на долю внутривенных – 56,4% и пероральных – 70,8%.

3. Возраст пациента является существенным фактором, влияющим на фармакокинетику базовых пероральных антимикробных препаратов: амоксициллина и ципрофлоксацина. По мере взросления больных муковисцидоза происходит снижение интенсивности общего клиренса амоксициллина и

ципрофлоксацина. С целью достижения и поддержания терапевтических концентраций амоксициллина и ципрофлоксацина у пациентов младшего возраста (от 2 до 6 лет) требуется увеличение кратности дозирования. Установлено влияние генотипа *CA* по гену *CYP2C9* (I359L, с.1075A>C), генотипа *AG* и *GG* по гену *GSTP1* (с.313A> G), генотипа *7/7* гена *GCLC* на фармакокинетику ципрофлоксацина. У детей и подростков с муковисцидозом, имеющих указанные генотипы, основные фармакокинетические параметры ципрофлоксацина были выше, в сравнении с другими изучаемыми генотипами генов-биотрансформации 1-го и 2-го типов.

4. Частота применения муколитического препарата дорназы альфа в Сибирском федеральном округе в 2017 году составила 98,3% среди пациентов возраста младше 18 лет. Фармакокинетические параметры ингаляционного препарата дорназы альфа зависят от пола пациента, индекса массы тела и терапии ингаляционными кортикостероидами и не зависят от генотипа гена *CFTR*, наличия и вида инфекции, распространенности бронхоэктазов, других видов терапии. Доказано повышение нуклеазной активности плазмы больных муковисцидозом после ингаляций препаратом дорназы альфа, что может служить обоснованием необходимости увеличения дозы при обострении бронхолегочного процесса и тяжелом течении заболевания.

**Степень достоверности результатов.** Положения диссертационной работы основываются на материалах первичной документации и соответствуют им. Результаты научной работы, полученные автором в результате анализа данных комплексного клинического и молекулярно-генетического обследования, подтверждают решение поставленных задач. В качестве литературных источников привлечено около 300 источников данных отечественной и зарубежной литературы. Результаты проведенных исследований объективно и полноценно отражены в выводах.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** В соответствии с областями исследования специальностей 3.1.21. Педиатрия, 3.3.6.

Фармакология, клиническая фармакология, работа включает в себя обсуждение проблем фармакотерапии муковисцидоза в педиатрической популяции.

### **Апробация результатов исследования**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XXVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 16–19 октября 2018 г.), на XIV Национальном конгрессе «Актуальные проблемы муковисцидоза» (Красноярск, 25–26 апреля 2019 г.); на 42-й конференции Европейского общества по муковисцидозу (European Cystic Fibrosis Society, ECFS; Ливерпуль, Великобритания, 5–8 июня 2019 г.); на Международном конгрессе Европейского респираторного общества (ERS International Congress 2019; Мадрид, Испания, 28 сентября – 2 октября 2019 г.); на межрегиональной школе по муковисцидозу (Новосибирск, 26 февраля 2020 г.); на XV Национальном конгрессе «Инновационные методы диагностики и терапии муковисцидоза. Прорыв в будущее» (Суздаль, 20–21 мая 2021 г.).

Работа выполнена при финансировании по теме «Разработка технологий персонализированной диагностики и терапии при муковисцидозе АААА-А18-118081390036-6 (2018–2020 гг.)».

**Внедрение результатов работы в практику.** Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы в центрах муковисцидоза Московской области (ГБУЗ МО «НИКИ детства Министерства Московской области»), Пермского края (ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница»), ГБУЗ НСО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Новосибирск (главный врач Р. М. Заблоцкий); ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск (директор – д. б. н., профессор В. А. Степанов).

**Личный вклад автора в проведении исследования.** Автор участвовал в разработке идеи, формулировании цели и задач, организации и проведении всех этапов исследования, выборе методов исследования, разработке опросного листа, обработке статистической обработке материала, анализе и интерпретации полученных данных и в подготовке публикаций. Автором изучена и

проанализирована литература по теме диссертационной работы, лично собран биоматериал и проведена его подготовка для фармакокинетической части исследования, осуществлена математическая обработка данных, сформулированы результаты и выводы. Результаты исследования опубликованы в рецензируемых журналах и представлены на научных конференциях.

**Публикации по теме работы.** По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 4 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных, 2 статьи в изданиях из Перечня ВАК.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 209 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего источники, из них отечественных 63 и 232 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 80 таблицами и 28 рисунками.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Регистр больных как инструмент контроля и оптимизации фармакотерапии у больных муковисцидозом

Впервые понятие и определение регистра было дано в 1974 г. Бруком Э. М. Современный термин «Регистр пациентов (РП) – это организованная система, использующая методы обсервационных исследований для внесения и анализа данных пациентов, объединенных определенным заболеванием, созданная для решения научных, клинических и организационных задач» [20]. Сведения о каждом пациенте собираются единым образом. Это утверждение относится как к виду данных, так и к частоте их сбора. Собранные информация включает в себя сведения, полученные непосредственно при оценке клинического состояния пациента в настоящем времени и отражающие его динамику (например, анамнез, результаты обследований, лабораторные тесты или другую информацию, сообщаемую пациентом). РП может быть мощным инструментом наблюдения за течением болезни, изучения факторов, влияющих на прогноз заболевания и на качество жизни, а также оценки эффективности лечения [21].

#### *1.1.1. Клинический национальный регистр пациентов с муковисцидозом в России*

МВ относится к группе орфанных заболеваний, и в РФ частота встречаемости составляет 2332 на 100 000 населения [22]. В перечень редких (орфанных) заболеваний на 17.10.2019 вошли 256 болезней, и МВ (кистозный фиброз) занял свое место в категории «болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ», также МВ является одной из 14 высокочастотных нозологий [23]. Ежегодно диагноз МВ в РФ устанавливается приблизительно 100–150 пациентам, у большинства из них заболевание диагностируется на первых месяцах жизни при проведении неонатального скрининга [24].

Пациентам с МВ необходима дорогостоящая лекарственная терапия и оказание высокоспециализированных медицинских услуг. Кроме того, больные

нуждаются в психологической поддержке как специалистов, так и членов своих семей [1]. К сожалению, пациенты с МВ преждевременно умирают в результате неуклонно прогрессирующего поражения бронхолегочной системы с развитием сердечно-легочной недостаточности [25].

Критерием эффективности проводимой терапии и реабилитации больных МВ является увеличение медианы выживаемости и улучшение качества жизни [26, 27]. В начале 1990-х годов в РФ медиана выживаемости больных составляла 10 лет. Медиана выживаемости в Москве и Московской области за период 2005–2014 гг. составила 39,8 лет, в то же время среди больных Красноярского края за 2006–2016 гг. не превышала 23 лет [28].

Для понимания столь существенного различия по этому показателю между пациентами из разных регионов требуется сбор и систематизация информации, включающей определенные характеристики всех больных РФ [29]. Для решения такой задачи во многих странах, включая РФ, созданы РП МВ [30]. Для эффективного финансового обеспечения больных МВ создан Федеральный регистр 14 высокочувствительных нозологий (ВЗН), который ведет Министерство здравоохранения. Федеральный регистр МВ содержит только метрические данные пациентов, а также информацию, связанную с лекарственным обеспечением дорогостоящим лекарственным препаратом дорназы альфа [31]. Однако для наилучшей организации помощи больным с целью улучшения качества жизни пациентов необходимо создание клинических регистров [32].

При создании регистра происходит накопление знаний об эпидемиологии, генетических, клинических, микробиологических особенностях течения МВ. Анализ данных клинического регистра также позволяет планировать финансовые затраты. Регистр крайне важен при проведении клинических исследований в группах больных с редкими заболеваниями, например, на этапе внедрения инновационных препаратов, в частности, подробные сведения о генетическом диагнозе крайне важны в связи с появлением возможности проведения таргетной терапии [20, 33, 34].

Впервые РП МВ стали появляться в странах с высокой частотой встречаемости данного заболевания: на территории Северной и Южной Америки, Европы и Океании. Первый регистр был создан в США в 1966 году [29] (Рисунок 1).



**Рисунок 1** – Карта стран, в которых созданы регистры МВ с указанием числа пациентов [29]

В РФ история создания национального РП МВ берет свое начало в 1998 году, когда впервые были собраны данные взрослых больных из шести регионов, результатом этой работы стало получение истинных сведений о доле взрослых в этих регионах и показателях выживаемости. Региональные регистры не имели объединенной базы данных, отсутствовали единый алгоритм сбора информации и динамический анализ показателей [35, 36].

В 2011 г. был запущен проект по созданию Национального регистра пациентов с МВ в РФ [37].

На сегодняшний день РП МВ в РФ представляет собой общенациональную централизованную базу данных. Сведения о пациентах вносят врачи-специалисты из регионов в общую для всех электронную форму, разработанную рабочей группой Европейского регистра по МВ (<https://www.ecfs.eu/ecfspr>) и используемую при заполнении данных для Проекта Регистра больных МВ РФ (<https://mukoviscidoz.org/mukovistsidoz-v-rossii.html>).



В дальнейшем данные обрабатываются и анализируются специалистами научно-клинического отдела МВ ФГБНУ «Медико-генетического научного центра имени академика Н. П. Бочкова», который является Российским центром для пациентов до 18 лет, а также специалистами лаборатории МВ ФГБНУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, ответственными за ведение данных взрослых пациентов.

Перечень параметров в Российском регистре включает все параметры Европейского регистра, что позволяет объединять данные в европейских отчетах.

Во всех регистрах сбор и обработка данных ведется на основании полученного информированного согласия пациентов и регулируется нормами права. В России ведение регистров регулируется Федеральным законом от 27.07.2006 № 152 ФЗ «О персональных данных». С начала реализации проекта число пациентов в Регистре постоянно увеличивается. В 2011 г. была представлена информация из 16 регионов-субъектов РФ и г. Новосибирска, общее число больных составило 1026. В 2015 г. сведения представлены в виде суммирующих данных из 9 Федеральных округов [38]. В 2019 г. собраны данные уже о 3169 пациентах из 81 регионов-субъектов РФ, 8 федеральных округов [5].

Анализ баз данных регистров, позволяет выявить особенности больных МВ из разных этнических популяций, проживающих на территориях с разными климатогеографическими и экономическими характеристиками. По данным РП МВ РФ 2014 г. проведена первая масштабная работа по оценке результатов микробиологического мониторинга в стране. Выявлены закономерности в процессе инфицирования респираторного тракта больных МВ в РФ, и проведен сравнительный анализ с показателями Европейского регистра. В ходе данного исследования продемонстрировано, что у взрослых больных РФ происходит присоединение грамотрицательной патогенной флоры к сохраняющемуся инфицированию респираторного тракта *S. aureus*. В то время как в западных странах у больных наблюдается «классический» перекрест, образующий при симметричном возрастании частоты инфицирования *P. aeruginosa* и убыванием *S. aureus* [38].

Вероятно, такая тенденция связана с разными подходами фармакотерапии хронической стафилококковой инфекции у детей и подростков в РФ по сравнению с принятыми алгоритмами в странах Европы.

Также выявлена вариабельность частоты хронического высева *P. aeruginosa* между регионами РФ и назначаемой терапии, несмотря на единые четко разработанные клинические рекомендации терапии МВ [1].

Так как РП МВ косвенно отображает результаты проводимой терапии, можно предположить, что одной из причин различной частоты инфицирования *P. aeruginosa* является индивидуальный фармакологический ответ пациентов.

По данным РП МВ Briggs продемонстрировал, что применение однократного или многократных курсов пероральных (ПО) АМП для лечения «легкого или амбулаторного» обострения МВ позволило избежать перехода к внутривенной (ВВ) АБТ в 79,8% и 50,0% случаев соответственно. В целом назначение ПО АМП позволило избежать необходимости ВВ АБТ в 73,8% случаев.

Выявлены факторы риска неэффективности ПО АБ: хроническая синегнойная инфекция, сахарный диабет, ассоциированный с МВ (СД МВ), аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), низкий социально-экономический статус и  $ОФВ_1 < 75\%$  вне обострения [6].

Таким образом, детальный анализ базы данных РП МВ может выявить пациентов в группе риска неэффективности проводимой пероральной АБТ.

### ***1.1.2. Общая характеристика Сибирского Федерального округа. Численность пациентов с МВ по данным регистров 2011–2019 гг.***

Территория СФО составляет 25,47% территории России. Центром СФО является город Новосибирск.

В 2017 г. в состав округа вошли: 4 республики (Бурятия, Алтай, Хакасия, Тыва), 3 края (Забайкальский, Алтайский край, Красноярский), 5 областей (Иркутская, Кемеровская, Новосибирская, Омская и Томская). В 2021 г. из состава СФО вышли: Забайкальский край и республика Хакасия. Численность населения

на 01.01.2021 составляла 17 003 927 человек [39]. На территории СФО проживают не менее 31 национальности, включая коренные малочисленные народы [40].

В Таблице 1 представлены динамика численности больных МВ в регионах округа, данные взяты из отчетов Регистров 2011–2014 гг. Увеличение абсолютного числа пациентов связано с «включением» в работу над регистром специалистов практически из всех регионов округа [41–44].

**Таблица 1** – Динамика численности больных МВ и доли взрослых в регионах по данным Регистров 2011–2014 гг.

Года	2011	2012	2013	2014
Регионы	Омская область Кемеровская область Новосибирск Красноярский край Томская область	Омская область Кемеровская область Новосибирская область Красноярский край Томская область Республика Хакасия Республика Алтай	Омская область Кемеровская область Новосибирская область Красноярский край Томская область Республика Хакасия* Республика Алтай* Алтайский край Республика Бурятия* Республика Тыва* Забайкальский край*	Омская область Кемеровская область Новосибирская область Красноярский край Томская область Республика Хакасия* Республика Алтай* Алтайский край Республика Бурятия* Республика Тыва* Забайкальский край
Общее число пациентов	162	215	272	317
Число взрослых (доля %)	24 (14,8%)	27 (12,6%)	В регионах без* 38 (13,9%)	В регионах без* 1 (13,6%)
<i>Примечание</i> – * – регионы, в которых нет региональных центров, или регионы, которые не прислали данные или прислали данные частично, например, только о пациентах до 18 лет				

В Национальном РП МВ 2015 г. и последующих РП приводится характеристика пациентов по округам РФ [37, 45–47].

**Таблица 2** – Динамика численности больных МВ в РФ и СФО по данным Регистров 2015–2019 гг. [5, 38, 45–47]

Года	2015	2016	2017	2018	2019
РФ	2916	3049	3096	3142	3169
СФО	387	433	434	427	424

## 1.2. Антибактериальная терапия при муковисцидозе

### 1.2.1. Особенности антибактериальной терапии при муковисцидозе у детей и подростков

Поражение бронхолегочной системы при МВ связано с формированием «порочного круга», включающего в себя: бронхиальную обструкцию, инфекцию и воспаление. Впервые данный термин предложен Cole в 1986 году при описании хронических обструктивных заболеваний легких с формированием бронхоэктатических изменений и применяется до сих пор [48].

Патогенез поражения бронхолегочной системы при МВ очень сложен. В результате цилиарной дисфункции, образования вязкой мокроты, богатой аминокислотами и железом, повреждения легочных структур с участием металлопротеаз, нейтрофильной эластазы, трансформирующего фактора роста  $\beta$ , дефектом в антиоксидантных системах в нижних дыхательных путях формируется особая среда [49].

При МВ имеет место иммунная дисфункция, с нарушениями в антимикробной защите первой линии (с участием лизоцима, лактоферрина,  $\beta$ -дефензина, пентраксин-3, тиоцианата, оксид азота, сурфактанта, белка D), с активацией клеточного иммунного ответа Th2 и Th17, дисфункцией и скоплением нейтрофилов [50].

Совокупность всех вышеописанных факторов приводит к колонизации и персистенции микроорганизмов в респираторном тракте больных МВ. Воспалительный ответ при своей выраженности является неэффективным для предотвращения развития инфекционного процесса [52–54]. Это определяет важную роль АМП в комплексе терапии МВ.

В терапию МВ включены все известные группы АМП, что обусловлено микробиологическим профилем больных [55]. По данным РП РФ МВ 2019 года в респираторном тракте больных МВ преобладали следующие микроорганизмы: *S. aureus* – 61,5%, *P. aeruginosa* – 34,3%, *B. cepacia complex* – 5,5%, *Achromobacter spp.* – 6,6%, *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)* – 4,1%, *Stenotropho-*

*monas maltophilia* (*S. maltophilia*) – 5,9% [5]. У большинства пациентов в дыхательных путях присутствует микст-инфекция [56–59].

Состав микрофлоры дыхательных путей имеет тенденцию к изменениям с взрослением пациентов МВ. В младенческом и детском возрасте наиболее часто регистрируется инфицирование *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) и *S. aureus*, а инфицирование *P. aeruginosa* и другой неферментирующей непсевдомонадной грамотрицательной флорой (НПГОФ) достигает пика в подростковом и зрелом возрасте [5]. Это определяет объем АБТ в разных возрастных группах. Назначение внутривенных форм АМП является «золотым стандартом» в терапии тяжелых бронхолегочных обострений [60].

Согласно Национальному консенсусу, выбор АМП для терапии бронхолегочного обострения определяется микробиологическим диагнозом, результатами бактериологического исследования и тяжестью состояния. Если обострение расценено как «нетяжелое», то возможно назначение пероральных форм АМП и/или в комбинации с ингаляционными (ИГ) формами АМП [60].

Под руководством Briggs (Oregon Health and Sciences University) проведен ретроспективный анализ данных 153 пациентов (108 пациентов младше 21 лет), с общим числом обострений в течение года – 365. Авторы исследования пришли к выводу, что при назначении одного курса ПО АБТ три из четырех «легких» обострений МВ разрешатся без перехода к ВВ АБТ [6].

В исследовании Норре приняли участие 32 пациента с МВ, в возрасте от 8 до 18 лет, 29% из них были инфицированы *P. aeruginosa*, *MSSA* – 46%, *MRSA* – 18%, значение ОФВ<sub>1</sub> составляло не менее 64% от должного [61]. После двухнедельного курса терапии пероральными АМП отмечалось значительное улучшение состояния пациентов на основании данных опросников по МВ (Cystic Fibrosis Questionnaire Revised, CFQ-R), также купирование остро возникших симптомов оценено по шкале легочного обострения МВ (Pulmonary Exacerbation Score, PES). После проведенного курса АМП получено снижение степени бактериальной колонизации мокроты, в бронхиальном секрете зарегистрировано снижение маркеров воспаления: нейтрофильной эластазы и ИЛ-1β. По данным спирометрии показатели легочной

функции вернулись к исходному уровню до обострения. Однако, примерно 20% детей не смогли вернуться к 90%-му значению ОФВ<sub>1</sub> до обострения [61].

Причиной обострений в 50% случаев является острая респираторно-вирусная инфекция (ОРВИ), раннее назначение ПО АМП в каждом случае ОРВИ позволяет уменьшить тяжесть и длительность обострения [62].

Профилактическое лечение ПО АМП без симптомов обострения и ОРВИ в РФ не рекомендовано [60]. В Таблицу 3 внесены все рекомендованные ПО АМП согласно Национальному консенсусу [60].

**Таблица 3** – Пероральные антимикробные препараты, рекомендованные больным МВ в РФ [60]

<i>Препарат</i>	<i>Микрофлора</i>	<i>Препарат</i>	<i>Микрофлора</i>
Цефалексин	<i>S. aureus</i>	Оксациллин	<i>S. aureus</i>
Цефаклор	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>	Доксициклин	<i>S. aureus. MRSA</i> <i>H. influenzae. B. cepacia</i> <i>Achromobacter spp.</i> <i>S. maltophilia</i>
Цефиксим	<i>H. influenzae</i>	Ципрофлоксацин	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. maltophilia</i> <i>B. cepacia complex</i>
Цефуроксим аксетил	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>	Рифампицин	<i>MRSA</i>
Азитромицин	<i>S. aureus</i> НТМБ*	Фузидовая кислота	<i>MRSA</i>
Кларитромицин	<i>S. aureus</i>	Линезолид	<i>MRSA</i>
Джозамицин	<i>S. aureus</i>	Хлорамфеникол	<i>B. cepacia complex</i> <i>Achromobacter spp.</i> <i>S. maltophilia</i>
Клиндамицин	<i>S. aureus</i>	Левофлоксацин	<i>P. aeruginosa</i> <i>B. cepacia complex</i> <i>S. maltophilia</i> <i>MRSA</i>
Котримоксазол	<i>S. aureus. MRSA. B. cepacia</i> <i>Achromobacter spp.</i> <i>S. maltophilia</i>	Миноциклин	<i>B. cepacia</i> <i>Achromobacter spp.</i> <i>S. maltophilia</i>
Амоксициллин	<i>H. influenzae. Mycobacterium abscessus (M. abscessus)</i> в сочетании с имипенем/ релебактамом [65]	Моксифлоксацин	<i>S. maltophilia</i>
Амоксициллин/ клавуланат	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>		
<i>Примечание – * – нетуберкулезные микобактерии</i>			

В многоцентровом исследовании в Испании, в котором приняли участие 341 пациент с МВ всех возрастных групп и с разным клиническим статусом, частота

применения ПО АМП составила 89%, ингаляционных АМП – 80% и ВВ АМП – 31% [64]. Наиболее часто назначаемыми ПО АМП были ципрофлоксацин (ЦПФ) (59%), ко-тримоксазол (36%) и амоксициллин/клавулановая кислота (33%) [64]. По данным Европейского Регистра, в 2018 году хроническая инфекция *P. aeruginosa* документирована у 31,92% больных РФ и у 24,93% больных Испании, хроническая инфекция *S. aureus* – у больных РФ 36,64% и у больных Испании 59,66%. Такие данные могут косвенно указывать на высокую эффективность адекватной ПО АБТ [65].

### ***1.2.2. Препараты амоксициллина в терапии муковисцидоза***

Амоксициллин (АМЦ) – полусинтетический аминопенициллин широкого спектра действия, обладающий высокой активностью против многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Согласно Европейским клиническим рекомендациями АМЦ является антибиотиком первого выбора для лечения различных инфекций на амбулаторном этапе, так как он обладает хорошей скоростью всасывания и высокой биодоступностью [66].

В современных условиях все большее число микроорганизмов становится устойчивыми к АМП. Одним из наиболее распространенных механизмов резистентности является продукция  $\beta$ -лактамаз. Применение такого ингибитора бета-лактамаз, как клавулановая кислота, эффективно защищает АМЦ от разрушения бета-лактамазами, что позволяет расширить его антибактериальный спектр [67].

АМЦ хорошо проникает в бронхиальный секрет у больных МВ [69]. АМЦ и АМЦ/клавулановая кислота рекомендованы в терапии бронхолегочных обострений при инфицировании *S. aureus* и *H. influenzae*, и включены в клинические рекомендации по лечению МВ во многих странах, включая РФ [60, 69–72].

ФКП с высокой прогностической ценностью для  $\beta$ -лактамов, а в частности АМЦ, является время (Т), в течение которого концентрация АМП в крови

превышает его минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для конкретного возбудителя ( $T > \text{МПК}$ ) [73].

Основная цель при разработке режима дозирования время зависимых АМП заключается в достижении оптимальной длительности воздействия препарата на возбудителя. Для АМЦ известно, что концентрация антибиотика в очаге инфекции должна превышать его МПК в отношении возбудителя в течение более 40% времени от интервала между введениями препарата ( $T > \text{МПК}$ ) [74–76].

Доступные лекарственные формы препаратов АМЦ, рекомендуемые дозы и кратность введения в общей педиатрической практике приведены в Таблице 4.

**Таблица 4** – Лекарственные формы препаратов амоксициллина, применяемые в общей педиатрической практике\*

<i>Форма выпуска и доза</i>	<i>Кратность приема, доза</i>	<i>Возраст</i>	<i>Вес</i>
Амоксициллин/клавулановая кислота, соотношение			
250/125 мг (2 : 1), таблетки	3	Старше 12 лет	Более 40 кг
500/125 мг (4 : 1), таблетки	3	С 12 лет	Более 40 кг
875/125 мг (7 : 1), таблетки	2	С 12 лет	Более 40 кг
875/125 мг (7 : 1), таблетки	3	С 12 лет	Более 40 кг
1000/125 мг (8 : 1), таблетки	3	С 16 лет	–
125/31,25 или 250/62,5 мг/5 мл (4 : 1), суспензия	40/10 мг/кг/сут в 3 приема	От 3 мес. до 12 лет	До 40 кг
200/28,5 или 400/57 мг/5 мл (7 : 1), суспензия	45/6,4 мг/кг/сут в 2 приема	От 3 мес. и старше	–
600/42,9 мг/5 мл (14 : 1) (форма ЕС), суспензия	90/6,4 мг/кг/сут в 2 приема	От 3 мес. и старше	До 40 кг
Амоксициллин (таблетки)			
125 мг	3 30–60 мг/кг/сут	От 1 года до 3 лет До 1 года	
250 мг	2 3	От 1 года до 3 лет От 3 до 10 лет	
500 мг	2-3	Старше 10 лет	
<i>Примечание</i> – Сведения из Регистра лекарственных средств России (РЛС). URL: <a href="http://medpoiskpro.ru/programmy/rls-elektronnaya-entsiklopediya-lekarstv-2017">http://medpoiskpro.ru/programmy/rls-elektronnaya-entsiklopediya-lekarstv-2017</a>			

Проведено несколько многоцентровых рандомизированных исследований, с целью оценки эффективности АМЦ и АМЦ/клавулановой кислоты при



инфекциях респираторного тракта у детей без МВ. Доказана высокая клиническая и микробиологическая эффективность данных препаратов при использовании доз не менее 40–45 мг/кг в сутки, убедительных данных об эффективности меньшей дозы нет [77].

В Таблице 5 представлены рекомендованные дозы и режимы приема для детей с МВ специализированных центров различных стран. Рекомендуемые дозы АМЦ и АМЦ/клавуланата и режим дозирования этих препаратов при МВ различны в зависимости от географии Центров лечения больных МВ. Исследований ФК АМЦ и АМЦ/клавулановой кислоты у больных МВ не проводилось.

**Таблица 5** – Расчет дозы по амоксициллину при муковисцидозе\*

<i>Амоксициллин</i>	<i>Кратность приема, доза</i>	<i>Возраст</i>	<i>Страна</i>
250 мг; 500 мг; суспензия 500 мг/5 мл	25 мг/кг внутрь каждые 12 часов (максимально 875 мг амоксициллина на прием)	Не указан	Австралия [71]
<i>Амоксициллин/клавулановая кислота</i>			
Форма выпуска не указана	60–100 мг/кг/сут, в 2-3 приема	Не указан	РФ [60]
400/57 мг/5 мл (7 : 1) 250/62,5 мг/5 мл (4 : 1)	0,3 мл/кг дважды По 5 мл дважды По 10 мл дважды По 5,0 мл трижды	От 2 мес. до 2 лет От 2 до 6 лет От 7 до 12 лет От 1 года до 6 лет От 6 до 12 лет	Англия [69, 70]
500/125 мг (4 : 1)	По 10,0 мл трижды По 1 таблетке дважды	От 1 года до 6 лет Старше 6 лет	
500/125 мг (4 : 1) 875/125 мг (7 : 1) 400/57 мг/5 мл (7 : 1)	22,5 мг/кг дважды. Максимально 875 мг на прием	Не указан	Австралия [71]
Форма выпуска не указана	50–100 мг/кг/сут в 2 приема (макс. 875 мг на прием) для <i>S. aureus</i> . 90 мг/кг/сут в 2 приема (макс. 875 мг в 2 приема) или 45 мг/кг/сут в 3 приема (макс. 500 мг в 3 приема) для <i>H. influenzae</i>	Не указан	США [72]
<i>Примечание</i> – * – сведения из клинических рекомендаций зарубежных Центров МВ			

### 1.2.3. Ципрофлоксацин в терапии муковисцидоза

В РФ ципрофлоксацин (ЦПФ) в таблетированной форме является единственным доступным препаратом для лечения больных МВ, инфицированных *P. aeruginosa* на амбулаторном этапе. ЦПФ относится к хинолонам второго поколения, обладающим, по сравнению с первым поколением, более выраженной активностью в отношении грамотрицательных возбудителей и расширенным антимикробным спектром [78].

Согласно клиническим рекомендациям, ЦПФ «входит в схемы эрадикации синегнойной инфекции и лечения нетяжелых обострений бронхолегочного процесса в дозе 30–40 мг/кг/сут» [60].

Кроме этого, ЦПФ рекомендован при нестабильном течении заболевания между курсами ВВ АБТ, в дозе 20–40 мг/кг/сут [60].

Согласно официальной инструкции, применение ЦПФ (Ципробай®) разрешено детям с МВ в возрасте от 5 до 17 лет при высеве *P. aeruginosa*. В реальной клинической практике зачастую приходится назначать ЦПФ пациентам младше 5 лет, когда требуется максимально повысить эффективность схемы эрадикации в случае первичного высева *P. aeruginosa* в амбулаторных условиях [60].

ЦПФ обладает отличной концентрационно-зависимой активностью, что определяет его активность против нозокомиальных инфекций, вызванных мультирезистентными бактериями, например, в ОРИТ отделения новорожденных и против множества микроорганизмов, обнаруженных в мокроте пациентов с МВ [79].

До недавнего времени применение ЦПФ в педиатрической практике было ограничено из-за возможного возникновения тяжелой суставной артропатии, как это наблюдалось у молодых животных, подвергшихся воздействию ЦПФ и других галогенированных хинолонов [80, 81].

В России проведена исследовательская работа под руководством С. С. Постникова, целью которой стала оценка безопасности применения монофторхинолонов у детей и подростков, больных МВ. В этом исследовании приняли участие 169 больных МВ в возрасте от 6 месяцев до 16 лет. Хинолоновая

артропатия развивалась только у подростков, частота этого побочного эффекта имела низкие значения, особенно при приеме ЦПФ. Сдерживающего влияния на долговременный рост детей этой группы препаратов не зафиксировано [82].

К настоящему времени накоплен опыт безопасного применения ЦПФ у детей в ряде клинических ситуаций. Несмотря на расширение показаний к применению ЦПФ в педиатрии и одновременное понижение возрастной «планки» для назначения этого препарата, имеется лишь ограниченное число исследований, в которых была изучена ФК ЦПФ, что не позволяет разработать четкий алгоритм по выбору терапевтически эффективной и безопасной дозы. В настоящее время имеются данные лишь нескольких исследований по изучению ФК ЦПФ с описанием небольших групп пациентов с МВ в возрасте старше 5 лет [83–86].

Известно, что ЦПФ, как и все фторхинолоны, относится к препаратам с дозозависимым эффектом. Для оценки эффективности терапии фторхинолонами используются такие показатели как отношение  $C_{\max}$  к МПК ( $C_{\max}/\text{МПК}$ ) и отношение площади под фармакокинетической кривой в течение 24 ч ( $AUC_{0-24}$ ) к МПК ( $AUC_{0-24}/\text{МПК}$ ). Отношение  $AUC_{0-24}/\text{МПК}$  более 125 и  $C_{\max}/\text{МПК}$  более 10 в плазме крови свидетельствует об адекватности назначенной дозы для достижения эффективности терапии. Есть данные о том, что формирование антибиотикорезистентности связано с соотношением  $AUC_{0-24}/\text{МПК}$  менее 100 и назначение низких доз ЦПФ способствует этому [87].

По сравнению с  $AUC_{0-24}/\text{МПК}$  несомненным преимуществом показателя  $C_{\max}/\text{МПК}$  является возможность взять только один образец крови у пациента [88]. Однако лучшим предиктором эффективности фторхинолонов является  $AUC_{0-24}/\text{МПК}$ .

В работе Montgomery и соавт. показано, что обычно применяемая доза ВВ ЦПФ (400 мг/12 ч или 400 мг/8 ч) не гарантирует желаемого значения  $AUC_{0-24}/\text{МПК}$  и  $C_{\max}/\text{МПК}$  в большинстве случаев у взрослых пациентов МВ [89]. К аналогичным выводам в своем исследовании пришли Odoul и соавт., анализируя ФКП таблетированного ЦПФ у детей с МВ, в суточной дозе 30 мг/кг/сут [84]. Позже была проведена еще одна подобная работа по изучению ФК/ФД

внутривенного ЦПФ у взрослых больных с МВ, где продемонстрировано, что у пациентов при введении ЦПФ 800 мг/сут не были достигнуты целевые уровни  $AUC_{0-24}/MPK$  и  $C_{max}/MPK$ . Авторами исследования предлагается увеличить дозу вводимого ЦПФ или увеличить кратность введения, но эти рекомендации применимы к взрослым больным [90].

Повышение дозы препарата при системном введении зачастую сопряжено с риском развития НПР. Для достижения необходимой концентрации ЦПФ в мокроте пациентов с МВ оптимально применение ингаляционных форм препарата [91]. Однако на сегодняшний день в РФ нет зарегистрированных форм ингаляционного ЦПФ, а единичные исследования с участием детей и подростков с МВ с оценкой предикторов эффективности  $AUC_{0-24}/MPK$  и  $C_{max}/MPK$  служат основанием для продолжения таких исследований в педиатрической практике.

### ***1.2.2. Фармакокинетика антибактериальных препаратов при муковисцидозе***

Эффективность лечения АМП напрямую зависит от ФК и ФД показателей, таких как  $T > MPK$ ,  $C_{max}/MPK$  и  $AUC_{0-t}/MPK$ . Для обеспечения необходимых значений указанных предикторов требуется создание и поддержание определенной концентрации лекарственного вещества (ЛВ) в плазме крови, что напрямую зависит от ФК процессов. Интерес к изучению ФК при МВ появился еще в 70–80-х годах прошлого века. По данным ранее проведенных исследований принято считать, что при МВ фармакокинетика является уникальной, это обусловлено нарушением процесса абсорбции, большим объемом распределения по сравнению с пациентами без МВ и здоровыми людьми, а также ускоренным общим клиренсом для многих препаратов, включая АМП [13–15].

На ФК при МВ могут оказывать влияние различные факторы, такие как: возраст, пол, наличие определенных полиморфизмов генов биотрансформации 1-й и 2-й фаз, сопутствующая патология (целиакия, хронические воспалительные заболевания кишечника, болезни накопления и др.), класс генетических вариантов гена *CFTR*, клинический статус пациента (белково-энергетическая

недостаточность (БЭН), синдром короткой кишки, гастроэзофагальный рефлюкс, цирроз печени, легочное сердце и др.) Следует отметить, что терапия больных МВ неразрывно связана с явлением полипрагмазии. Больные МВ разного возраста ежедневно принимают в среднем до 7 препаратов, в том числе и несколько АМП одновременно (диапазон составляет 0–20) [92, 93], что может стать причиной лекарственных взаимодействий и привести к изменению ФК и ФД параметров [94]. Ниже представлены особенности ФК процессов, обусловленные непосредственно заболеванием.

### Абсорбция.

**Таблица 6** – Факторы, связанные с МВ, оказывающие влияние на абсорбцию

<i>Абсорбция</i>	<i>Фактор</i>	<i>Клиническое значение</i>
рН ЖКТ	Гиперацидность желудка и 12-перстной кишки [96, 97, 98]. Высокая частота рефлюксов ЖКТ, низкая рН в проксимальном отделе тонкого кишечника, в сравнении с здоровыми [98, 99, 100].	↓ скорости растворения кислотостойкого покрытия капсулы или таблетки, пример панкреатических ферментов [101]. ↓ скорости всасывания слабых кислот при повышении рН, ↓ всасывания слабых оснований в кислой среде [102], например, ЦПФ ↑ всасывается в кислой среде [103]
Объем желудка	Повышенная вязкость и уменьшенный объем желудочного сока в сравнении с здоровыми [105, 106]	Возможно, ↓ растворимости препаратов
Моторно-эвакуаторная функция ЖКТ	↓ моторики ЖКТ [106, 107, 108] Высокая частота рефлюксов ЖКТ, увеличивается по мере взросления [98, 100, 106, 109]. Замедление транзита в тонкой кишке, замедленное опорожнение желудка [110, 111]	Замедление моторики → изменение скорости абсорбции ↑T <sub>max</sub> , влияние на C <sub>max</sub>
Гепатобилиарная функция	Вязкая желчь, гепатоцеллюлярный и канальцевый холестаза → уменьшение количества или полное отсутствие желчи в кишечнике [112] ↓ резорбции желчных кислот из подвздошной кишки [113] → нарушение энтерогепатической циркуляции (ЭГЦ)	↓ абсорбции гидрофобных антибиотиков [114]; ↓ антибактериальной активности некоторых препаратов [115]; ↓ T <sub>1/2</sub>
Экзокринная панкреатическая недостаточность	При приеме адекватной дозы панкреатических ферментов нарушений биодоступности и скорости абсорбции не выявлено [103]	
Изменение кишечной стенки	Отек, эритема, разрывы слизистой оболочки и изъязвления в тощей и подвздошной кишке пациентов с МВ в 60% случаев [116]	Нарушение абсорбции
Кишечная проницаемость (КП)	КП гомозиготы или гетерозиготы по F508del (p.Phe508del) > КП при недифференцированном генотипе. Повышенная кишечная проницаемость наблюдается только у пациентов с недостаточностью поджелудочной железы и не изменяется при приеме ферментов [116, 117]	

Потеря функции белка CFTR в клетках желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы (ПЖ) приводит к снижению выработки бикарбонатов,

гиперацидности желудочного и кишечного секретов, нарушению обмена желчных кислот, усугубляющему мальабсорбцию жиров при внешнесекреторной недостаточности ПЖ, повышенной вязкости кишечной слизи и нарушению моторики ЖКТ [95]. Указанные нарушения приводят к изменению процесса абсорбции ЛВ. В Таблице 6 приведены факторы МВ, способные оказывать влияние на абсорбционные процессы.

На основании данных исследований (см. Таблицу 6) можно предположить, что биодоступность лекарственных препаратов будет изменена. Однако, несмотря на столь выраженные изменения ЖКТ при МВ в последних проведенных исследованиях, не получено снижения биодоступности (F) препаратов у больных МВ в сравнении со здоровыми людьми. Например, F азитромицина (вещество со свойствами слабого основания) и перфлорксацина (вещество со свойствами слабой кислоты) была сопоставима между группой взрослых больных МВ и здоровыми добровольцами [118]. В популяционном ФК исследовании ЦПФ были оценены ФКП 53 пациентов с МВ и пациентов без МВ (в возрасте от 1 дня жизни до 24 лет) и не выявлено различий в F и скорости абсорбции (оценивали константу абсорбции) между группами [81]. Схожие результаты были получены в исследовании F препарата витамина E (токоферсолан) у детей с МВ (средний возраст  $89,8 \pm 56,6$  мес.), F не отличалась между группами МВ и здоровыми добровольцами [119].

Вызывают интерес результаты исследования ФК ибупрофена у детей, больных МВ, в котором описано повышение константы скорости абсорбции при приеме суспензии, по сравнению с таблеткой ( $p = 0,0069$ ), а  $T_{lag}$  значительно ниже в группе пациентов, принимавших суспензию ( $p < 0,001$ ) [120]. Также зависимость ФК ЛП от формы выпуска было продемонстрировано в работе Hennig S. с соавт. на примере итраконазола. В этом исследовании приняли участие 29 больных МВ (из них 5 взрослых) и 20 пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга, средний возраст всех участников составил 8 лет. В результате получено, что раствор итраконазола для приема внутрь абсорбировался в 10 раз быстрее, по сравнению с капсулами, и F препарата в форме перорального раствора в 2 раза превысила F

препарата в капсульной форме [121]. Следует отметить, что в данном исследовании больные МВ и контрольная группа не имели различий по значениям  $k_a$  и  $T_{lag}$ .

**Метаболизм ксенобиотиков и лекарственных препаратов ферментами кишечной стенки.** Проведен целый ряд исследований по изучению взаимодействия ЛВ с системой цитохромов. Наиболее изученными на сегодняшний день являются ферменты цитохрома Р-450, они представляют собой большое семейство универсальных ферментов организма человека. Указанные ферменты располагаются в большей степени в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов и в меньшей степени в клетках кишечника. Цитохром, включает в себя железопротеин, никотинамидадениндинуклеотид и оксиредуктазу, являющуюся основным звеном в цепочке метаболизма лекарственных препаратов и ксенобиотиков. Эти ферменты катализируют широкий спектр метаболических реакций. Один цитохром может метаболизировать несколько ЛВ, которые имеют различную химическую структуру. Одно и то же ЛВ участвует в разных типах реакций, катализируемых этими цитохромами и в разных органах [122].

Известно, что 80% всех кишечных цитохромов приходится на СYP3A4/5, уровень его экспрессии максимален в проксимальном отделе тонкого кишечника. В исследовании Pinto A. G. с участием здоровых взрослых добровольцев была определена концентрация белков СYP3A4 и СYP3A5 в энтероцитах методом иммуноблотинга, также были изучены биоптаты слизистой ДПК до и после 7-дневного курса кларитромицина. Обнаружено значительное ( $p < 0,001$ ) снижение кишечной активности СYP3A после 7-дневного курса лечения 500 мг кларитромицина, наибольшая степень ингибирования наблюдалась у лиц, экспрессирующих в стенке кишечника функциональный полиморфизм СYP3A5\*1 [123].

В энтероцитах человека выявлены транскрипты мРНК СYP1A1, СYP1B1, СYP2C, СYP2D6, СYP2E1, СYP3A4 и СYP3A5. СYP2C9 является вторым по распространенности в клетках кишечника, на его долю приходится 14% от общего числа всех цитохромов [124]. Онтогенез печеночных ферментов, метаболизирующих лекарственные средства, был тщательно изучен у здоровых

детей [125]. Данных об онтогенезе кишечных изоформ цитохрома гораздо меньше, из-за нехватки качественных образцов кишечной ткани у детей.

В уникальном исследовании Johnson с соавт. проведено изучение биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки (ДПК) у 9 детей с целиакией, 18 пациентов с МВ в возрасте 1–16 лет, 10 пациентов с аллергией к белкам коровьего молока и непереносимостью глютена, а также в контрольной группе 10 здоровых детей. Активность CYP3A4 повышалась по мере взросления пациентов и при заметном снижении в случае нелеченой целиакии. Экспрессия CYP3A4 при МВ не отличалась от здоровых людей [126]. В теории это означает, что онтогенез цитохромов в детском возрасте при МВ происходит как во взрослом.

В исследовании Janneke M. Brussee продемонстрировано, что метаболизм первого прохождения, опосредованный CYP3A4, в возрасте от 1 года до 18 лет ниже, чем у взрослых, особенно в группе от 3 до 5 лет [127].

Метаболизм ЛП в кишечнике также осуществляется ферментами биотрансформации 2-й фазы, наиболее изученным является глутатион-S-трансфераза (GST). Данный фермент экспрессируется по всей длине тонкой кишки. На примере бусульфана (цитостатика алкилирующего действия) *in vitro* продемонстрировано, что активность GSTA1-1 выше у детей в возрасте до 5 лет в сравнении с детьми более возраста [129]. В работе Feuillet-Fieux не получено различий в уровне активности GST у детей с МВ и их здоровых сверстников ( $544 \pm 147$  нмоль/мин/мл против  $510 \pm 111$  нмоль/мин/мл соответственно), возраст и пол пациентов также не оказывали влияния на активность этого фермента [129]. Также пресистемный метаболизм в кишечнике может катализироваться ферментами глюкуронизации – глюкозилтрансферазами (UGT), которые ответственны за снижение пероральной F некоторых лекарств и широко представлены в энтероцитах человека [13]. В работе Kearns G. L. сообщается о повышенной активности печеночных ферментов глюкуронизации при МВ на примере фуросемида, лоразепама и парацетамола [130]. Изоферменты UGT1A1, 1A3 и 1A9 активно участвуют в биотрансформации фторхинолонов на уровне микросом печени у людей без МВ [131]. Данные этих



исследований позволяют предположить, что кишечные изоформы UGT также играют важную роль в метаболизме фторхинолонов у пациентов, в том числе боьных МВ.

**Транспортеры кишечной стенки.** ЛВ проникают через клеточные мембраны путем различных механизмов, таких как пассивная диффузия или активный транспорт. Пассивная диффузия осуществляется двумя путями: парацеллюлярным путем, когда вещество диффундирует через поры в месте контакта энтероцитов, и целлюлярным (липофильным) путем, когда происходит диффузия ЛС через липидную клеточную мембрану энтероцита. Активный транспортный путь опосредуется белками – транспортерами, которые осуществляют приток и отток вещества. Транспортеры являются мембраносвязанными белками, играющими главную роль в клеточном поглощении и эффективном транспорте огромного числа эндогенных и экзогенных соединений [132]. Многочисленные транспортеры, принадлежащие к семейству ABC-переносчиков (белки, содержащие АТФ связывающий домен) или суперсемейству ионных переносчиков, распределяются в кишечнике и являются важными участниками ФК пероральных ЛС [133]. Р-гликопротеин или белок множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR1 или Р-рр) является кишечным транспортером, функциональность которого значительно влияет на пероральную F различных лекарств, особенно тех, которые обладают плохой растворимостью и низкой пассивной диффузионной проницаемостью. Нет возрастных различий в экспрессии Р-рр в кишечнике у новорожденных, младенцев, детей и взрослых [134].

CFTR и Р-рр имеют обратные паттерны эпителиальной экспрессии в определенных тканях как *in vitro*, так и в естественных условиях. Экспрессия Р-рр связана с соответствующим снижением экспрессии белка CFTR и наоборот.

Структурное и функциональное сходство между CFTR и Р-рр подтверждают гипотезу, что экспрессия Р-рр может быть положительной у пациентов с МВ. Оба белка CFTR и Р-рр являются членами семейства ABC-транспортеров, они имеют аналогичные структуры и молекулярные массы и оба белка расположены в апикальной мембране эпителиальных клеток. Гены, которые кодируют белки,

находятся в хромосоме 7q (*CFTR* 7q.31, *MDR1* 7q.21) и имеют аналогичные промоторы. Таким образом, каналы *CFTR* и P-gp функционально связаны [135].

**Таблица 7** – Влияние различных АБП на активность ферментов семейства цитохромов P450 и ферментов 2 фазы биотрансформации

<i>Препарат</i>	<i>Цитохром</i>	<i>Влияние</i>	<i>Источник</i>
Кларитромицин	CYP3A4	Сильный ингибитор	[138]
	CYP2C19	Сильный ингибитор	[139]
Эритромицин	CYP3A4	Сильный ингибитор	[138]
	CYP3A4	Слабый ингибитор	[138]
Ципрофлоксацин	CYP3A4	Сильный ингибитор	[140], [142]
	CYP1A2	Слабый ингибитор	[141], [142]
	CYP2C9	Слабый ингибитор	[141]
	CYP2E1	Индуктор	[143]
Норфлоксацин	CYP3A4	Сильный ингибитор	[141]
	CYP1A	Сильный ингибитор	[140]
Левифлоксацин	CYP2C9	Ингибитор	[141]
Триметоприм и сульфометаксазол	CYP2C9	Ингибитор	[143]
	CYP2C8	Ингибитор	[143, 145]
Амоксициллин	CYP2C19	Субстрат	[142]
Клиндамицин	CYP3A4	Субстрат и ингибитор	[142]
Доксициклин	CYP3A4	Ингибитор	[142]
Метронидазол	CYP3A4	Субстрат и ингибитор	[142]
	CYP2C9	Субстрат и ингибитор	[142]
Тетрациклин	CYP3A4	Ингибитор	[142]
Цефиксим	CYP1A1/2 CYP2A6 CYP2B6 CYP2C8/9 CYP2C19 CYP2D6 CYP3A4 CYP2E1	Не оказывает влияния	[144,145]
Цефуроксима аксетил	CYP2C8	Обратимый ингибитор	[144,145]
Рифампицин	CYP1A2 CYP2B6 CYP2C8/9 CYP3A4 CYP2J2		[141,142]
Гентамицин	GST	Ингибитор	[147]
Рифампицин	UGT2B15 UGT1A1 UGT1A9 UGT 2B7	Ингибитор	[146]
Клиндамицин	GST	Ингибитор	[147]

В Таблицах 7 и 8 представлена информация о характере взаимодействия различных АБП с системой цитохромов Р-450, белками-транспортёрами и ферментами второй фазы биотрансформации.

**Таблица 8** – Влияние различных антибактериальных препаратов на активность белков – транспортёров кишечной стенки

<i>Препарат</i>	<i>Транспортёр</i>	<i>Влияние</i>	<i>Источник</i>
Рифампицин	ОАТР1В1 ОАТР1В3 Р-рр	Ингибитор Индуктор	[149, 150] [148]
Кларитромицин Азитромицин	Р-рр ОАТР1В1 ОАТР1В3	Сильный ингибитор Ингибитор	[152] [153] [150]
Ципрофлоксацин	Р-рр ОАТР1А5	Данные противоречивы Субстрат	[154] [155]
Амоксициллин	РЕРТ1 ОАТР	Субстрат	[151]
Триметоприм	Р-рр	Субстрат	[136]

Отсутствие нормально функционирующего CFTR у пациентов с МВ может быть компенсировано активацией Р-рр, что, в свою очередь, вызывает повышение клиренса лекарств – субстратов Р-гликопротеина. В исследовании Susanto было показано, что триметоприм и диклоксациллин, субстраты Р-рр, имеют повышенный общий клиренс (CL/F) у пациентов с МВ, в то время как CL/F сульфаметоксазола и цефсулодина не менялся, транспорт этих молекул происходит без участия Р-рр [136]. Кроме Р-рр, в биотрансформации ЛВ участвуют органические анион-транспортёрные полипептиды (ОАТР) локализуются на базолатеральной мембране гепатоцитов и клеток кишечника, с участием этих белков происходит поглощение многих лекарств (например, гиполипидемических статинов, противораковых препаратов и антибиотиков) [137].

**Биотрансформация в печени.** Молекулы вещества, прошедшие без изменений кишечную стенку, доставляются с кровотоком в печень, где подвергаются метаболизму и билиарной экскреции. Связанное с МВ заболевание печени (МВЗП) поражает около 30% пациентов [156]. Экспрессия гена *CFTR* в

гепатобилиарной системе встречается только в эпителии желчных протоков и желчного пузыря. Нарушение работы белка CFTR приводит к секреции вязкой, густой желчи, что является причиной холестатических изменений. Измененный состав желчи и замедление ее оттока приводит к повреждению холангиоцитов и перидуктальному воспалению, пролиферации желчных протоков и перипортальному фиброзу, впоследствии происходит развитие очагового и мультилобулярного цирроза. У детей старшего возраста и взрослых развитию билиарного цирроза может предшествовать жировой гепатоз и холестатический гепатит [156].

При холестатических изменениях происходит снижение экспрессии печеночного фермента CYP7A1, обладающего защитным механизмом, ограничивающим выработку желчных кислот при холестазах. Снижение экспрессии и функции нескольких транспортеров желчных кислот в печени, включая Na (+) – зависимый таурохолатный котранспортирующий полипептид и OATP, ограничивает токсическое воздействие на печень путем уменьшения проникновения желчных кислот в гепатоциты. В условиях холестаза, индукция белков множественной лекарственной устойчивости (MRP), таких как MRP3 и MRP4, усиливает выведение желчных кислот из гепатоцитов в циркулирующую кровь для удаления почками. Адаптивные изменения в регуляции мембранных транспортеров могут ограничивать токсическое воздействие лекарств и других ксенобиотиков в печени при холестазах, и повышать риск почечного лекарственного повреждения [157, 158].

Известно, что экспрессия и активность CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4 снижаются по мере прогрессирования жирового гепатоза, а активность ферментов CYP2A6 и CYP2C9 наоборот значительно увеличивается на поздних стадиях жирового гепатоза [159]. В обзоре Rey E. сообщалось о повышении печеночного клиренса многих, но не всех лекарств у пациентов с МВ, что может быть связано с избирательным повышением активности CYP 1A2 и CYP2C8. Также представлены данные о повышенной активности ферментов биотрансформации фазы II: глюкуронилтрансферазы, ацетилтрансферазы (NAT1)

и сульфотрансферазы [14]. В более позднем исследовании Kennedy M. с участием 24 детей, больных МВ, возраста от 3 до 8 лет, не выявлено влияния МВ на активность CYP1A2, NAT-2, ХО (ксантин оксидаза) и CYP2D6 [160].

**Билиарная экскреция.** Замедление скорости желчеотделения при МВ обусловлено ее физико-биохимическими особенностями и может привести к снижению скорости элиминации АБТ, преимущественно выделяемых с желчью, например, азитромицина [161].

**Распределение лекарственных веществ.** Для описания процесса распределения ЛП в организме используется понятие «кажущийся объем распределения ( $V_d$ )».  $V_d$  – это гипотетический объем биологической жидкости в организме, в котором равномерно распределяется доза лекарственного вещества в концентрации равной в плазме. Напрямую отражает процесс установления равновесного распределения препарата в организме [162]. Ранее было принято считать, что  $V_d$  выше у пациентов с МВ по сравнению со здоровыми субъектами [14]. Это явилось обоснованием для назначения высоких доз АБП с целью достижения концентрации в плазме крови, сопоставимой со здоровыми людьми.

У пациентов с МВ увеличенный  $V_d$  обусловлен белково-энергетической недостаточностью (БЭН) и гипоальбуминемией [14]. Когда пациенты с МВ и без этой патологии были сопоставимы по росту и весу, то различий в  $V_d$  не наблюдалось, что подтверждено результатами исследования ФК азтреонама у взрослых пациентов МВ [163]. В работе Vulitta проведен ФК анализ распределения цефтазидима у пациентов с МВ и здоровыми людьми, были получены наоборот низкие значения  $V_d$  в группе МВ. Однако при пересчете только с учетом безжировой массы тела значения  $V_d$  были сопоставимы в обеих группах [164]. Подобные результаты получены в исследованиях ФК карумонама, пиперациллин/тазобактама, цефпирома при внутривенном введении,  $V_d$  у больных МВ не отличался от других пациентов, если этот параметр был рассчитан только для мышечной или обезжиренной массы тела пациентов и здоровых лиц [165–167], а также при пероральном приеме перфлораксацина [118]. Следует

отметить, что в исследованиях принимали участие только взрослые пациенты и здоровые субъекты.

При проведении популяционного исследования ФК ципрофлоксацина у детей и подростков, больных МВ, была выявлена взаимосвязь между параметром  $V_d$  и весом пациентов [81], на основании этих данных можно предположить, что при ФК исследованиях в педиатрической популяции дополнительные расчеты на жировую и безжировую массу тела могут не потребоваться.

Ретроспективное популяционное исследование ФК тобрамицина у взрослых и детей с МВ показало, что средний  $V_d$  на кг массы тела у детей больше по сравнению со взрослыми и составляет 0,363 л/кг и 0,294 л/кг соответственно ( $p < 0,001$ ). На основании полученных данных сделан вывод, что для достижения одной и той же необходимой пиковой концентрации в сыворотке крови пациенты детского возраста нуждаются в дозе (мг/кг), в среднем на 20% превышающую дозу для взрослых больных. У детей получен более высокий коэффициент вариации  $V_d$  на кг веса тела (22% в детской популяции и 15% во взрослой), что обуславливает разные дозы тобрамицина (мг/кг) для получения сопоставимых целевых пиковых уровней концентрации в сыворотки в этих возрастных группах [168].

Распределение ЛВ также зависит от степени связывания с белками плазмы. Основными белками плазмы, связывающими лекарства, являются: альбумин (связывает препараты со свойствами слабых кислот), альфа1-кислый протеин (связывает препараты со свойствами слабых оснований) и липопротеины. При развитии у больного БЭН с гипоальбуминемией, можно ожидать повышение  $V_d$  для препаратов с высокой степенью связывания с белками плазмы. В исследовании ФК азтреонама не наблюдалось различий  $V_d$  у взрослых больных МВ в сравнении с здоровыми, даже при наличии гипоальбуминемии [163]. Схожие результаты были получены при изучении ФК полимиксина у взрослых больных МВ, учитывая высокую степень связывания данного препарата с белками плазмы (до 50%), параметр  $V_d$  не различался ни между пациентами, ни в сравнении с контрольной группой здоровых людей. Причиной этого может стать

как небольшая выборка пациентов ( $N = 9$ ), так и отсутствие значимой гипоальбуминемии у больных МВ в сравнении с контролем ( $p = 0,49$ ). Кроме того, полимиксин В может в большей степени связываться с альфой 1-гликопротеином, белком острой фазы воспаления, что может привести к снижению  $V_d$  антибиотика [169].

**Элиминация.** В обзорах Rey E. и Touw D. J. включены данные о повышенном  $CL/F$  ЛП у больных МВ [14, 15]. Проведено несколько исследований для понимания причины этого явления. В своем обзоре Rey E. с соавт. приводят результаты доплеровского исследования, при котором выявлено повышение скорости печеночного кровотока у пациентов старше 12 лет, что, по мнению авторов, способствует повышению печеночного клиренса. Вероятно, это будет иметь значение при применении препаратов с высоким индексом печеночной экстракции (отношение печеночного клиренса к печеночному кровотоку) [15]. В более поздних работах получены противоречивые данные при оценке клиренса у больных МВ. Так, в исследовании Vulitta и соавт. получены более низкие значения  $CL/F$  пиперациллина в сравнении со здоровыми людьми. Однако, при аллометрическом масштабировании с учетом только мышечной массы тела различия в показателях  $CL/F$  нивелировались [166]. При исследовании ФК цефпиромы немасштабированные значения  $CL/F$  не имели различий здоровыми пациентами и больными МВ, но при аллометрическом масштабировании на общий вес тела данный ФК показатель был выше в группе пациентов с МВ на 20% [167].

Представляют интерес результаты популяционного ФК исследования Hennig S и соавт. с участием 351 пациента менее 18 лет (средний возраст 11,1 [0,01–17,9]) и 114 взрослых с МВ. В финальной ФК модели важными переменными, оказывающими влияние на ФК тобрамицина, оказались: возраст, пол, клиренс креатинина и безжировая масса тела, в то время как МВ «не оказывал значимого влияния на ФК» [168]. Ускорение клиренса может быть связано с повышением обмена веществ в покое. В работе Shepherd R.W. с соавт. оценен расход энергии в группе пациентов с МВ и здоровых лиц соответствующего возраста. Среднее

значения расхода энергии в покое было значимо выше у детей с МВ. «Не было выявлено связи между показателями расхода энергии и состоянием питания или функцией легких у пациентов с МВ» [170].

**Почечный клиренс.** В нескольких исследованиях доказано присутствие CFTR во всех сегментах нефрона. CFTR был обнаружен в проксимальных канальцах, тонких ветвях петли Генле и апикальной мембране клеток дистальных канальцев, кортикальных собирательных трубочках и внутренних мозговых собирательных трубочках с помощью иммуноцитохимических методов [171]. При нарушении работы CFTR наблюдается повышение экскреции б-лактамов и аминогликозидов в проксимальных канальцах, «что, вероятно, связано со снижением реабсорбции» [172]. При МВ не обнаружено явной почечной патологии [173, 174], тем не менее, некоторые препараты имеют высокий ренальный клиренс [14,15,16]. Возможные объяснения ускоренного почечного клиренса могут быть: повышенная клубочковая фильтрация, усиление активной канальцевой секреции, снижение канальцевой реабсорбция или комбинация этих трех механизмов. В ретроспективном перекрестном исследовании Prestidge C. у детей с МВ в возрасте от 2 до 18 лет было выявлено наличие клубочковой гиперфильтрации у значительной части пациентов [175]. В ряде работ сообщается о повышении тубулярной секреции некоторых антибиотиков у больных с МВ [176]. Снижение уровня альбумина у больных МВ приведет к увеличению свободной фракции ЛВ в кровотоке и соответственно скорость клубочковой фильтрации данного ЛВ будет ускоренной, это наглядно продемонстрировано в ФК исследовании азтреонама у больных МВ. Пациенты с МВ имели более низкий процент связывания азтреонама с белками плазмы и более высокий ренальный CL/F по сравнению с пациентами без МВ [176]. Также высокий клиренс креатинина азтреонама в группе МВ наблюдал Vinks A [163].

В Таблице 9 приведена обобщенная информация об основных ФКП, полученных в исследованиях (после 1998 г) ФК пероральных АБП у больных МВ старше 18 лет.



**Таблица 9** – Фармакокинетика пероральных антибактериальных препаратов у больных муковисцидозом младше 18 лет

Препарат	Дизайн исследования	Параметр	Год	Ист-к
Ципрофлоксацин	Популяционное ФКИ 150 детей (из них 28 с МВ) возраст от 0,27 до 16,9 лет, внутривенно 10 мг/кг массы тела на каждый прием с интервалом 12 часов – 3 дня, затем пероральное введение 20 мг/кг каждые 12 часов. Контрольная группа пациенты до 18 лет без МВ	В группе МВ снижение $K_a$ $F = F$ без МВ. $CL/F$ линейно связан с возрастом и весом в обеих группах	2003	[81]
Ципрофлоксацин	Популяционное ФКИ, $N$ (МВ) = 20 (возраст от 4 до 24 лет). Общее $N = 53$ . Доза МВ 10 мг/кг в/в однократно, затем 15 мг/кг каждые 12 часов	$CL/F$ выше при МВ (24,5 л/ч против 12,2 л/ч)	2003	[178]
Цефаклор	Сравнительное исследование с участием 8 МВ против 6 здоровых. Пациенты МВ имели низкую безжировую массу тела по сравнению со здоровыми	$CL/F$ цефадроксил на 20% выше при МВ. $CL/F$ цефаклора на 2% ниже при МВ	2019	[179]
Цефадроксил				

Также повышенный клиренс креатинина был зафиксирован исследовании ФК карумонама в группе МВ по сравнению с здоровыми [165]. В единичных ФК исследованиях ФК АБП у детей наблюдалась зависимость  $CL/F$  от возраста пациентов. При изучении ФК линезолида при внутривенном введении у детей с МВ,  $CL/F$  в группе пациентов младше 10 лет был выше по сравнению со старшими детьми ( $0,2 \pm 0,1$  возраст  $\leq 10$  лет против  $0,1 \pm 0,04$  возраст  $\geq 10$  лет,  $p = 0,03$ ) [177].

**Лекарственное взаимодействие.** Терапия больных МВ, зачастую сопряжена с явлением полипрагмазии. При одновременном приеме ЛП, в результате биотрансформации может происходить изменение концентрации ЛВ в плазме крови. Например, совместное введение противогрибкового вориконазола и иммунодепрессанта циклоспорина у больных МВ приводит к повышению концентрации циклоспорина, поскольку вориконазол является известным ингибитором CYP3A4, а циклоспорин является субстратом этого фермента [180].

### 1.2.5. Фармакогенетика антибактериальных препаратов

Фармакогенетика (ФГ) изучает межиндивидуальные вариации последовательностей ДНК, связанные с ФК и ФД лекарственных средств, и делает возможным индивидуализацию терапии [181]. Генетические вариации генов, кодирующие белки, принимающих участие в ФК и ФК взаимодействиях,

модифицируют действие лекарств. Наиболее значимыми являются вариации генов ферментов метаболизма и белков-транспортеров. Влияние генетической вариабельности на ФК и ФД может проявляться в виде изменения эффективности действия лекарственных препаратов и/или повышении риска развития НПР.

Большая часть клинически значимых лекарственных взаимодействий связана с метаболизмом системы ферментов цитохрома Р-450 (СYP450). Более 90% процессов окисления ксенобиотиков и лекарственных средств осуществляется ферментами 1-й фазы метаболизма (биотрасформации) [182]. 1-я фаза метаболизма – этап биотрансформации, в ходе которого к молекуле либо присоединяются полярные функциональные группы, либо осуществляется экспрессия таких групп, находящихся в субстрате в скрытой форме. На этом этапе происходят реакции гидролиза, восстановления, окисления [183]. Цитохром Р450 имеет более 1000 изоферментов, 6 из которых (СYP3A4, СYP2D6, СYP2C9, СYP2C19 СYP2E1и СYP1A2) метаболизируют до 90% всех ЛС [183]. Изоформы СYP по степени вовлеченности в метаболизм ЛС и ксенобиотиков ранжируются следующим образом: СYP3A4 > СYP3A5 > СYP2D6 > СYP2C9 > СYP2C8 > СYP2C19 = СYP1A2. На долю СYP3A4 приходится 64% от общего количества метаболизируемых ЛС, на СYP3A5 около 10% [184]. Большинство изоферментов имеют широкую субстратную специфичность, каждый из них может метаболизировать широкий спектр ЛС [183]. «Активность изоферментов цитохрома Р450 может изменяться в широких пределах при действии индукторов и ингибиторов, в результате чего изменяется метаболизм субстратов изоферментов СYP и именно это может явиться причиной межлекарственных взаимодействий» [183].

«Во 2-й фазе биотрансформации происходят реакции синтеза: глюкуронирование, сульфатирование, ацетилирование, метилирование, конъюгация (соединение) с глутатионом (синтез меркаптуровой кислоты) и аминокислотами (глицином, таурином и глутаминовой кислотой). В результате образуются соединения, легко выводимые с мочой или с желчью» [122].

Генам, кодирующим ферменты метаболизма и белки-транспортёры, присущ

полиморфизм. Многочисленные генетические вариации обуславливают индивидуальную метаболическую активность организма человека в отношении ксенобиотиков. Наличие того или иного однонуклеотидного полиморфизма в гене определяет синтез белка с определенной степенью функциональности, оказывающей влияние на процессы ФК: абсорбцию, распределение, метаболизм и элиминацию. Выявление и изучение ФК и ФД ответа в зависимости от генотипа способствует выбору эффективной и безопасной дозы ЛС, особенно в начале лечения [186]. Учитывая различия в скорости метаболизма лекарственных веществ и ксенобиотиков, принято выделять популяционные группы в зависимости от активности ферментов биотрансформации:

1) «1-я группа – «экстенсивные» или распространенные метаболизаторы, это индивидуумы со среднестатистической скоростью метаболизма. Это носители «дикого» аллеля гена в гомозиготном состоянии и наиболее широко представлены в популяции [186];

2) 2-я группа – «медленные» метаболизаторы, лица со сниженной скоростью метаболизма лекарственных веществ, гомозиготные или гетерозиготные по полиморфному «медленному» аллелю гена фермента биотрансформации. У индивидуумов этой группы отсутствует синтез фермента, либо синтезируется «дефектный» фермент;

3) 3-я группа – «замедленные» или «промежуточные» метаболизаторы, это лица с низким уровнем активности ферментов биотрансформации;

4) 4-я группа – «сверхактивные» или «быстрые» метаболизаторы, лица с повышенной скоростью метаболизма, гомозиготы по «быстрому» аллелю гена соответствующего фермента [186].

Клиническое влияние полиморфизма фермента, метаболизирующего лекарство, следует рассматривать в его фармакологическом контексте. Генетические варианты с потерей функции ферментов биотрансформации («медленные» и «промежуточные» метаболизаторы) сопряжены со снижением клиренса и повышением концентрации ЛВ в плазме, а при вариации гена, кодирующей белок с высокой ферментативной активностью, будет наблюдаться

увеличение клиренса и снижению концентрации ЛВ [187].

Также одним из факторов, определяющим изменчивость функциональной активности кодируемых ферментов является возраст. Возрастная изменчивость уровней экспрессии и активности генов биотрансформации оказывает влияние на ФК и косвенно на ФД ЛС [188]. У больных МВ изменена экспрессия метаболизирующих ферментов и транспортеров [15]. Внутри популяции больных МВ, при наличии общих особенностей и закономерностей развития ФК процессов, ответ на ЛВ индивидуален. В работе Gilljam с соавт. продемонстрирован разный клинический эффект в лечении микобактериоза. Авторы исследования описывают отсутствие терапевтической концентрации ЛВ в плазме после приема одинаковой дозы противотуберкулезных препаратов у части взрослых больных МВ, что приводило к рецидиву микобактериоза и прогрессирующему росту микобактерий в мокроте [189]. Это может быть связано с различной скоростью метаболизма у пациентов МВ, и среди них также есть «быстрые» и «медленные» метаболизаторы, и вариабельность ответа у больных МВ может быть обусловлена полиморфизмом генов биотрансформации и генов, кодирующих белки переносчики.

Адекватная и своевременная АБТ существенно повышает выживаемость пациентов, что значимо повышает степень значимости достижения адекватных концентраций АМП в плазме крови и органах мишенях [190]. При МВ применяются АМП различные по химическому строению. В Таблице 10 представлены ФГ характеристики АМП, наиболее часто применяемых при МВ.

ФГ исследования немногочисленны, больше половины из них проведены только *in vitro* или с участием животных. К настоящему времени опубликованы результаты единичных ФГ исследований с участием больных МВ. Информация о влиянии генотипов генов ферментов метаболизма 1-й фазы на ФК и ФД АМП при МВ ограничена. Существенной проблемой такого рода исследований является небольшая выборка пациентов, в возрасте старше 18 лет, что не позволяет достоверно оценить влияние полиморфизмов на ФК и ФД параметры.

**Таблица 10** – Фармакогенетические характеристики разных антимикробных препаратов

Препарат	Фермент/ транспортер	Ген	ФК параметры	Ист-к
Тобрамицин	P-gp	ABCB1	Субстрат, ↓↓↓ абсорции	[190]
Миноциклин	P-gp	ABCB1	Субстрат и ингибитор, ↑ проникновение через ГЭРБ	[192]
Азитромицин	P-gp	ABCB1	Субстрат, ↓↓↓ абсорции	[193]
	P-gp	ABCB1	C max ↓, Tmax ↑, AUC ↓ у лиц с генотипом 2677TT/3435TT по сравнению с генотипом 2677GG/3435CC	[193]
Азитромицин Кларитромицин	OATP1A5	SLCO1A5	Ингибиторы траспортера	[194]
Кларитромицин	CYP3A4	CYP3A4	Ингибитор активности фермента	[195]
Тигециклин	P-gp	ABCB1	Субстрат, влияние на абсорбцию неизвестно	[196]
Рифампицин	P-gp	ABCB1	Влияние на гепатоцеллюлярную концентрацию ксенобиотиков- модуляторов и субстратов цитохрома CYP3A	[197]
	NAT2	NAT2	NAT2*5 481C>T, NAT2*6 590G>A, NAT2*7 857G>A ↑ гепатотоксичности	[198]
	CYP2A13 CYP2E1	CYP2A13 CYP2E1	Индукцирует экспрессию CYP2A13 CY Больные носители «дикого» аллеля имели высокий риск гепатотоксичности	[199, 200]
	GST	GSTP1	Генотип GG связана с гепатотоксичностью противотуберкулезных препаратов	[201]
Левифлоксацин	P-gp	ABCB1	Субстрат, ↓ абсорбцию	[202]
Ципрофлоксацин	OATP1A2	SLCO1A2	Субстрат, ↑ абсорбцию	[155]
	BCRP	ABCG2	Субстрат, повышает почечный клиренс	[203]
	CYP1A2	CYP1A2	Ингибитор	[204]
Сульфаметаксазол	CYP2C9	CYP2C9	CYP2C9*2(с.430C>T) CYP2C9*3(с.1075A > C )→ ↓ общего клиренса	[205]
	GCLC	GCLC	rs761142 в GCLC связан со сниженной экспрессией мРНК GCLC и с SMX-индуцированной гиперчувствительностью у пациентов с ВИЧ / СПИДом	[206]
Цефтриаксон Цефоперазон	MRP2	ABCC2	Субстрат, ↑ экскрецию с желчью	[207]
Цефалексин	OAT1	SLC22A6	Субстрат, ↑ почечную экскрецию	[208]
Цефаклор Амоксициллин	PEPT2	SLC15A2	Субстрат, ↑ почечную экскрецию	[209]
Колистин	P-gp	ABCB1	Ингибирует P-gp → ↑ нефротоксичность	[210]

В работе С. S. Dalbøge, посвященной изучению ФК variability кларитромицина в зависимости от генотипов CYP3A4 у больных МВ, приняли участие всего 22 взрослых пациента в возрасте от 21 до 53 лет. В исследовании

получены высокая вариабельность ФКП и прямая корреляция между результатами эритромицинового дыхательного теста и клиренса кларитромицина, но не выявлена зависимость фенотип – генотип варианта гена CYP3A4, что авторы связывают с небольшим числом пациентов [211]. Подобных работ с участием больных МВ более не проводилось.

### **1.3. Муколитическая терапия при муковисцидозе**

#### ***1.3.1. Особенности муколитической терапия. Обзор препаратов***

Муколитическая терапия при МВ – важная составляющая комплексного базисного лечения, целью которой является это нормализация реологических свойств секрета дыхательных путей для эффективной эвакуации из бронхиального дерева и пазух носа [1]. В настоящее время в терапии МВ применяются следующие мукоактивные препараты: муколитики, действующие в просвете бронхов, разрывающие пептидные связи молекул белка и нуклеиновых кислот (дорназа альфа), и осмотически активные препараты (маннитол, гипертонический раствор), не прямые стимуляторы мукоцилиарного клиренса (бета 2 адреномиметики) [1, 212]. Основными мукоактивными препаратами в терапии МВ являются дорназа альфа, маннитол и гипертонический раствор 3–7%. Выбор именно этих лекарственных средств обусловлен качественными характеристиками мокроты при МВ.

Мокрота больных МВ содержит большое количество вДНК (от 44,22 мкг/мл до 660,82 мкг/мл при среднем уровне  $241,9 \pm 147,2$  мкг/мл) и актина. Источниками вДНК в мокроте больных МВ являются: живые бактериальные клетки, активно секретирующие ДНК, лизированные бактериальные клетки, погибшие нейтрофилы. Высокий уровень актина в мокроте при МВ является следствием чрезмерного нейтрофильного воспаления, поскольку нейтрофилы индуцируют полимеризацию актина в ответ на хемотаксическую стимуляцию. В свою очередь актиновые филаменты улучшают образование волокон вДНК в бронхиальном секрете при МВ [213, 214]. Совокупность выше указанных

факторов делает мокроту больных крайне вязкой. Дезоксирибонуклеаза I человека (ДНКазы I) является эндонуклеазой, катализирующей гидролиз вДНК, и относится к одному из многочисленных типов нуклеаз, встречающихся в природе. ДНКазы I синтезируются в качестве предшественника поджелудочной железой и околоушными железами, что согласуется с ее предполагаемой основной ролью в переваривании нуклеиновых кислот в желудочно-кишечном тракте. Однако фермент также присутствует в крови, моче и многих других тканях, что предполагает дополнительные функции [215]. В 1950-х годах впервые был проведен эксперимент с бычьей дезоксирибонуклеазой (ДНКазой), и продемонстрировано значительное снижение вязкости мокроты больных МВ при воздействии этим ферментом. Клинические испытания бычьей ДНКазы пришлось прекратить из-за побочных эффектов. В 1990 г. методами молекулярной биологии была создана дорназа альфа в той самой форме, которая с 1992 года используется в качестве муколитика для лечения МВ. Проведены многочисленные исследования, подтверждающие высокую эффективность дорназы альфа, значимое улучшение функции легких и сокращение числа бронхолегочных обострений на фоне приема препарата [216]. Особое значение дорназы альфа имеет в терапии пациентов с МВ младшей возрастной группы. С раннего возраста в легких больных МВ развивается воспалительный процесс в той или иной степени выраженности, при этой легкие еще не имеют структурных изменений [217]. Противовоспалительный эффект дорназы альфа доказан во многих работах [218, 219]. «С целью протекции легочной ткани и замедления процессов ремоделинга в легких, назначение дорназы альфа оправдано сразу после установления диагноза. Дети младшего возраста переносят препарат также хорошо, как и старшие сверстники» [220]. «Дорназа альфа может назначаться в комплексе с другими муколитиками, в частности гипертоническим и раствором и маннитолом» [1].

Гипертонический раствор (ГР) является муколитическим препаратом, изменяющим золь-слоевый слой бронхиального секрета за счет регидратации бронхиального секрета. Длительное применение ГР в виде ингаляций

способствует улучшению мукоцилиарной функции, снижению бактериальной нагрузки и степени хронического воспаления в дыхательных путях [221]. В ходе двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования было оценено влияние ГР 7 % у 164 пациентов в возрасте старше 6 лет, получавших лечение в течение 48 недель, пациенты были случайным образом разделены на 2 группы: пациентам первой группы ингалировались ГР, пациенты второй группы получали ингаляции 0,9%-го натрия хлорида. Различий в спирометрических параметрах, выраженных в процентах (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ФСВ 25–75) в двух группах не было, в то время как в группе, получавшей лечение ГР, наблюдалось увеличение абсолютных значений от 4 до 48 недель лечения (68 мл для ОФВ<sub>1</sub> и 82 мл для ФЖЕЛ). Также в группе ГР 7% отмечалась более низкая частота бронхолегочных обострений и их меньшая продолжительность. У пациентов, принимавших дорназу альфа в сочетании с ГР 7%, не было выявлено различий в параметрах ФВД по сравнению с пациентами, принимавшими только гипертонический раствор [222]. Ratjen и соавт. доказали положительное влияние ингаляции ГР 7% на клиренс легких у детей с МВ в возрасте 3–6 лет в ходе «рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования, включавшее 150 детей» [223]. В нескольких других исследованиях также сравнивалась эффективность ГР 7% и дорназы альфа. При терапии дорназой альфа отмечался лучший прирост ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с ГР 6–7%, существенной разницы по частоте обострений не выявлено [224, 225].

Маннитол представляет собой природный сахарный спирт, при вдыхании изменяет осмотический градиент, что приводит к регидратации дыхательных путей и усилению мукоцилиарного клиренса. Маннитол вводят с помощью устройства для ингаляции сухого порошка. В ходе рандомизированного плацебо-контролируемого перекрестного исследования у детей с МВ при терапии маннитолом в течение 12 недель отмечалось значительное улучшение функции легких и снижение вязкости мокроты, независимо от использования дорназы альфа, возраста или тяжести заболевания [226]. При долгосрочном применении (12 месяцев) при комбинированной терапии маннитолом и дорназой альфа



наблюдалось более выраженный прирост показателей  $ОФВ_1$ , ФЖЕЛ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , z-показателей  $ОФВ_{25-75}$ , чем при лечении только дорназой альфа у детей с МВ [227].

В РФ дорназа альфа является основным МП, который назначается с момента установления диагноза, даже при отсутствии симптомов заболевания и при легком течении МВ. В случае прогрессирования бронхолегочного поражения с нарушением бронхдренажной функции муколитическая терапия дополняется ингаляцией пудры маннитола и ГВ 3–7% [1].

### *1.3.2. Фармакокинетика дорназы альфа*

Опубликованы единичные работы, описывающие ФК МП дорназы альфа. ФК данные, полученные в эксперименте с крысами и обезьянами, свидетельствуют о минимальном проникновении в системный кровоток ДНКазы после ингаляции. Также в ранних работах Green и Mohler продемонстрировано отсутствие накопления дорназы в тканях организма и в системном кровотоке, низкие концентрации фермента могут быть обусловлены связыванием с белками плазмы. При ингаляционном введении 2,5 мг дорназы альфа дважды в день 18 пациентам с МВ средние концентрации 2 мкг/мл ДНКазы I в мокроте можно было измерить в течение 15 минут после первой дозы в первый день начала терапии. Пиковая концентрация в мокроте достигалась в течение 2 часов, на 8-й и 15-й дни терапии увеличилась до 3,0 и 3,6 мкг/мл соответственно. Минимальные концентрации дорназы перед введением дозы 0,3–0,4 мкг/мл, измеренные на 8-й и 15-й дни (образец был взят приблизительно через 12 часов после предыдущего введения) были выше, чем в первый день, что свидетельствует о возможном умеренном накоплении ДНКазы I при повторном введении. Вдыхание до 10 мг дорназы альфа 3 раза в день у 4 пациентов с МВ в течение 6 дней подряд не приводило к значительному повышению концентрации рекомбинантной человеческой ДНКазы в сыворотке выше нормального эндогенного уровня. После введения до 2,5 мг два раза в день в течение 6 месяцев 321 больному МВ не было отмечено накопления ДНКазы в сыворотке [17, 18, 19, 228]. Однако в ранее

проведенном исследовании при ингаляции 30 мг препарата в сутки на протяжении 6 дней сывороточная концентрация ДНКазы не повышалась [228]. Вероятно, ФК МП дорназы альфа меняется при ее длительном приеме.

### **Заключение**

Регистр пациентов с МВ является важным инструментом для контроля фармакотерапии. Анализ данных РП позволит оценить результат применяемых алгоритмов АБТ как в настоящем времени, так и в долгосрочной перспективе. Ведение РП позволяет осуществлять максимально эффективный микробиологический мониторинг среди пациентов МВ.

За последние 20 лет, благодаря внедрению неонатального скрининга новорожденных, сократился разрыв в показателях роста и веса между детьми с МВ и здоровыми сверстниками [229, 230]. В современном мире больным МВ становится доступна таргетная терапия. Однако, стоимость этой терапии достаточно высока, опыт применения таргетных CFTR модуляторов только накапливается и неизвестна их эффективность и безопасность при долгосрочном применении. Современные стратегии антибактериальной и муколитической терапии высокоэффективны и в комплексе с другими блоками базисной терапии способствуют увеличению продолжительности и качества жизни больных МВ. Несмотря на очевидные достижения в терапии МВ, во время курации пациента с МВ врачу сложно спрогнозировать результат назначенного лечения. Одной из причин вариабельности фармакологического ответа является уникальная фармакокинетика у больных МВ. При МВ имеет место нарушение абсорбции лекарственных веществ; ускоренный клиренс; изменение работы белков транспортеров; изменен процесс распределения лекарственных веществ. Индивидуальный фармакокинетический ответ больных МВ может быть связан с процессами биотрансформации. Метаболизм большинства препаратов происходит с участием ферментов биотрансформации 1-й и 2-й фаз метаболизма. Скорость метаболизма напрямую зависит от функциональности того или иного фермента, что может определяться наличием определенного полиморфизма в гене, кодирующего белок. Как и в общей популяции, больные МВ могут быть условно

разделены на группы «быстрых», «нормальных» и «медленных» метаболизаторов, а, следовательно, по-разному метаболизировать АБ с одинаковой химической структурой. Под влиянием выше указанных факторов изменяется концентрация лекарственного вещества в крови, и целевые уровни ФК/ФД предикторов АUC/МПК и  $C_{max}$ /МПК могут быть достигнуты или нет.

Субтерапевтические концентрации приводят к развитию резистентности микроорганизмов, а дозы выше терапевтических сопряжены с развитием нежелательных побочных реакций. Изучение ФК у детей и подростков с МВ, с учетом возраста, клинического статуса, наличия разных полиморфизмов генов ферментов биотрансформации, класса мутации гена CFTR необходимо для выбора оптимальной схемы дозирования АБП. Необходимо проведение новых ФК исследований, с использованием современных подходов, в частности, применения программного обеспечения для обработки ФК данных.

Назначение высокоэффективного муколитического препарата дорназа альфа также способствуют повышению качества жизни и увеличению ее продолжительности. В настоящее время активно изучается роль вкДНК при многих заболеваниях и муковисцидоз не исключение. Изучение фармакокинетики дорназы альфа может помочь индивидуализировать терапию с учетом новых знаний о роли вкДНК в патогенезе МВ.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа была выполнена с 2016 по 2023 гг.:

- на кафедре общей и клинической фармакологии (зав. кафедрой д. м. н., профессор Зырянов С. К.) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (ректор – профессор Ястребов О. А.);

– в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова» (директор – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН Куцев С. И.), в научно-клиническом отделе муковисцидоза (руководитель – д. м. н., профессор Кондратьева Е. И.)

Работа выполнена в рамках государственного задания «Персонализированная антибактериальная терапия в педиатрии» (АААА-А18-118081390037-3).

Диссертационное исследование проводилось на следующих клинических базах: ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», г. Мытищи (директор – д. м. н., профессор Одинаева Н. Д.); ГБУЗ НСО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Новосибирск (главный врач – Заблоцкий Р. М.); ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск (директор – д. б. н., профессор Степанов В. А.); ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства», г. Москва (руководитель – Шутов А. А.); ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск (ректор – Протопопов А. В.); ГБУЗ ОО «Областная детская клиническая больница», г. Омск (главный врач – Горбунов О. Ю.); ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул (исполняющий обязанности ректора – д. м. н., профессор Шереметьева И. И.); ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита (ректор – д. м. н., доцент Зайцев Д. Н.); ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С. В.

Беляева», г. Кемерово (главный врач – Ликстанов М. И.); ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», г. Новосибирск (главный врач – Юданов А. В.); ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» МЗ Республики Бурятия, г. Улан-Удэ (главный врач – Дмитриев А. В.); ГБУЗ Республики Хакасия «Республиканский клинический перинатальный центр, г. Абакан (руководитель – Ржевская Н. В.); КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства», г. Барнаул (главный врач – Смирнов К. В.); ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», г. Иркутск (главный врач – Козлов Ю. А.); ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница», г. Иркутск (главный врач – Новожилов В. А.); КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул (главный врач – Рудакова Д. М.); ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 2», г. Новосибирск (главный врач – Подергин А. В.).

«Диссертационное исследование соответствует:

1) Национальному стандарту Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика – Good Clinical Practice (GCP)»;

2) Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования», принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия), включая поправки 2013 года (Форталеза, Бразилия)» [231, 232].

«Исследование проводили в рамках Стандарта специализированной медицинской помощи при кистозном фиброзе (муковисцидозе)» [233].

Пациенты или их родители (или опекуны или уполномоченные лица) подписывали информированное добровольное согласие, одобренное Комитетом по Этике ФГБНУ «МГНЦ» 20 декабря 2012 года (председатель Этического комитета – проф. Л. Ф. Курило) для Проекта Регистра больных МВ РФ.

Протоколы фармакокинетического и фармакогенетического исследований был одобрены на заседании этического комитета при ФГБНУ «МГНЦ» 22.12.2015 и заседании этического комитета медицинского института РУДН 2022 г.

Информированное добровольное согласие было получено от родителей пациентов и дополнительно от подростков старше 15 лет.

## ОБЪЕКТ И СТРУКТУРА ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Объекты исследования Регистра пациентов Сибирского федерального округа

В исследование были включены пациенты с подтвержденным диагнозом МВ, наблюдающиеся в СФО в период 2017 года. Диагноз был установлен согласно критериям, изложенных в международном и отечественном консенсусах [1, 234]. В исследование были включены пациенты с подтвержденным диагнозом муковисцидоз (МВ), наблюдающиеся в СФО в 2017 году.

**Таблица 11** – Демографические данные по регионам РФ, вошедшим в регистр

Регионы	Население (в среднем за 2017 год), п*	Больных МВ, п	Взрослые пациенты		Частота, 1/100 тыс.	Больных МВ в России, п
			п	%		
Алтайский край	2 357 880	51	4	7,8	2,163	3176
Забайкальский край	1 075 894	24	4	16,7	2,231	3276
Иркутская область	2 406 548	42	10	23,8	1,745	2563
Кемеровская область	2 701 860	53	5	9,4	1,962	2880
Красноярский край	2 875 899	68	6	8,8	2,364	3472
Новосибирская область	2 784 202	73	19	26,0	2,622	3850
Омская область	1 966 382	60	17	28,3	3,051	4481
Республика Бурятия	984 323	22	5	22,7	2,235	3282
Республика Хакасия	537 591	12	2	16,7	2,232	3278
Томская область	1 078 585	27	2	7,4	2,503	3676
Республика Тыва	320 136	1	-	0,0	-	-
Общие показатели СФО	19 306 835	433	74	15,2	2,311 (2,234)	3393
Показатели РФ**	113 819 606	2755	633	20,5 (19,0)	2,332 (2,233)	3425

\*Расчетные данные общего числа больных МВ в России, исходя из показателей Федеральной Службы Государственной Статистики (Росстат) о численности населения РФ по муниципальным образованиям на 1 января 2018 года. \*\* данные Регистра больных МВ в РФ, 2017 год [46]

В Таблице 11 представлены демографические данные по регионам СФО с указанием числа больных МВ в регионах, доли взрослых больных в каждом из

них, а также отношение числа пациентов к общей численности населения и экстраполированное число больных в России, исходя из встречаемости заболевания в каждом регионе.

В Регистр СФО 2017 г. вошли данные из 10 регионов, специалисты каждого из них предоставили сведения своих пациентов, в возрасте от 0 до 18 лет и взрослых. В 2017 г. не представлены данные больных МВ из республики Алтай. Из республики Тыва переданы данные только об одном пациенте. В представленных субъектах России, входящих в СФО, в 2017 г. проживало 18 769 164 человек, что составляло 97,2% от общего населения в СФО (19 306 835 человек). Доля пациентов с МВ СФО в общем регистре РФ составила 14,02%. В 2017 году в регистр СФО внесены данные 434 больных МВ: 426 живых и 8 умерших. Среди умерших было 3 взрослых и 5 детей. В Иркутской области отсутствуют полные данные об одном из пациентов, включая возраст и статус в настоящее время, поэтому в Регистре СФО представлена информация только о 433 пациентах округа.

## **2.2. Объекты исследования фармакокинетики антибактериальных препаратов**

Исследование включало 35 пациентов от 2 до 18 лет: из них 14 мужского пола и 21 женского пола, средний возраст больных составил  $8,94 \pm 4,56$  лет.

Критериями включения в исследование явились: наличие датированного и собственноручно подписанного родителями (опекунами) и пациентами старше 15 лет добровольного информированного согласия, возраст пациентов от 2 до 18 лет, установленный диагноз МВ на основании критериев, изложенных в международном и отечественном консенсусах [1, 234].

Критерии исключения из исследования были: лекарственная аллергия на АМЦ и/или ЦПФ, тяжелое обострение бронхолегочного процесса у пациентов с МВ, острая и хроническая сердечно-сосудистая недостаточность в стадии декомпенсации, почечная недостаточность, цирроз печени в стадии декомпенсации. Пациентам проводили: сбор и оценку анамнеза, жалоб,

проведение объективного осмотра, оценку по критериям включения и исключения. Для изучения фармакокинетики ЦПФ и АМЦ использовали образцы плазмы крови пациентов после однократного перорального приема указанных препаратов.

Исследование проводилось в период с 2016–2022 гг. Проводили двуцентровое проспективное нерандомизированное исследование с последовательным включением пациентов для изучения фармакокинетического профиля препарата. Период приема препарата включал в себя период стационарного наблюдения (отбор проб крови для ФК анализа и мониторинг НПР в условиях стационара). Общая продолжительность исследования для пациентов составила 12 часов. Для анализа ФКП учитывали данные пациентов, получавших дозу препарата и сдавших не менее 75% проб крови.

В ходе проведения исследования было выделено 2 группы пациентов:

1) 1-я группа «Амоксициллин». Состав группы – 19 пациентов с МВ в возрасте от 2 до 18 лет, из них 7 мальчиков и 12 девочек, средний возраст  $9,6 \pm 5,03$  лет, медиана возраста (Me) 11 (от 2 до 16) лет. Пациенты получили амоксициллин/клавуланат в дозе по амоксициллину от 28,0 мг/кг до 34,5 мг/кг на кг веса тела. Дети возраста от 2 до 6 лет принимали оригинальный препарат Аугментин® («СмитКляйн Бичем ПиЭлСи», Великобритания) в виде суспензии (7:1), а дети старше 5 лет в виде таблеток. Доза клавулановой кислоты для детей старше 12 лет не превышала 600 мг/сутки, для детей до 12 лет максимально 10 мг/кг/сутки. Доза амоксициллина для детей старше 12 лет и весом более 40 кг не превышала 3 г/сутки;

2) 2-я группа «Ципрофлоксацин». Состав группы – 33 пациента с МВ в возрасте от 2 до 18 лет, из них 12 мальчиков и 11 девочек, Средний возраст больных составил  $9,03 \pm 4,48$  лет, медиана (Me) 9,00 лет (от 2 до 18 лет). В этой группе пациенты получили дозу ципрофлоксацина от 16,5 мг/кг до 28,80 мг/кг на кг веса тела. Все пациенты принимали оригинальный препарат Ципробай® (Байер Шеринг Фарма АГ, Германия) в виде таблеток. Доза ципрофлоксацина для детей старше 12 лет и весом более 40 кг не превышала 1500 мг/сутки.



В Таблицах 12 и 13 представлены демографические и другие характеристики возрастных подгрупп каждой из 2 групп, описанных выше.

**Таблица 12** – Демографические и другие исходные характеристики возрастных подгрупп 1-й группы (амоксициллин)

Характеристики		Возрастные подгруппы			
		2–6 лет	6–12 лет	12–18 лет	Всего
Возраст, полных лет	N	5	5	9	19
	Среднее (стандартное отклонение, $\pm$ SD)	2,6 (0,55)	8,6 (1,82)	14 (1,41)	9,6 (5,03)
	Медиана (min–max)	3 (2–3)	9 (6–11)	14 (12–16)	11 (2–16)
Масса тела, кг	Среднее ( $\pm$ SD)	14,28 (2,78)	34,5 (10,46)	44,94 (10,66)	34,13 (15,64)
	Медиана (min–max)	14,5 (10,0–17,7)	32,8 (22,6–50,0)	46 (30,5–64,0)	32,8 (10,0–64,0)
Рост, см	Среднее ( $\pm$ SD)	93,9 (8,02)	138,3 (8,21)	153,52 (12,79)	133,83 (27,28)
	Медиана (min–max)	94,5 (82,0–104,0)	142 (125,0–145,5)	155,5 (130,0–170,0)	142 (82,0–170,0)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Среднее ( $\pm$ SD)	16,02 (1,23)	17,74 (3,66)	18,8 (2,02)	17,79 (2,55)
	Медиана (min–max)	15,4 (14,9–18,0)	16,3 (14,5–23,6)	18,5 (16,4–22,1)	17,1 (14,5–23,6)
Перцентиль ИМТ	Среднее ( $\pm$ SD)	58,22 (27,37)	61,22 (31,50)	48,48 (27,95)	54,39 (37,72)
	Медиана (min–max)	47,2 (31,2–96)	52,8 (28,0–97,9)	61,3 (10,8–91,7)	52,8 (10,8–97,9)
Пол	Мужской, n (%)	3 (60%)	1 (20%)	3 (33,3%)	7 (36,8%)

**Таблица 13** – Демографические и другие исходные характеристики возрастных подгрупп 2-й группы (ципрофлоксацин)

Характеристики		Возрастные подгруппы			
		2–6 лет	6–12 лет	12–18 лет	Всего
Возраст, полных лет	N	8	14	11	33
	Среднее ( $\pm$ SD)	3,37 (0,91)	8,14 (8,0)	14,27 (1,61)	9,03 (4,48)
	Медиана (min–max)	3,00 (2,0–5,0)	8,00 (6,0–11,0)	14,00 (12,0–16,0)	9,00 (2,0–16,0)
Масса тела, кг	Среднее ( $\pm$ SD)	15,37 (3,19)	26,82 (8,75)	46,95 (9,69)	30,75 (14,79)
	Медиана (min–max)	15,60 (10,0–19,6)	25,25 (18,0–50,0)	50,00 (30,5–64,0)	26,00 (10,0–64,0)
Рост, см	Среднее ( $\pm$ SD)	99,12 (10,06)	129,07 (10,76)	156,15 (12,56)	130,8 (24,32)
	Медиана (min–max)	100,00 (82,0–112,0)	128,00 (114,0–145,50)	157,70 (130,0–170,0)	130,00 (82,0–170,0)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Среднее ( $\pm$ SD)	15,52 (1,31)	15,74 (2,81)	19,02 (1,67)	16,78 (2,65)
	Медиана (min–max)	15,25 (13,90–18,00)	14,80 (13,10–23,60)	18,50 (16,80–22,10)	16,40 (13,10–23,60)
Перцентиль ИМТ	Среднее ( $\pm$ SD)	50,83 (29,11)	38,95 (35,42)	49,07 (26,23)	45,08 (30,69)
	Медиана (min–max)	46,00 (10,7–96,0)	30,10 (1,1–97,9)	18,50 (10,8–22,1)	36,90 (1,1–97,9)
Пол	Мужской, n (%)	8 (37,5%)	7 (50%)	2 (18,2%)	12 (36,4%)

Согласно рекомендациям, изложенным в документе «General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products. Draft Guidance for Industry», опубликованном на сайте организации US FDA в 2014 г. ([www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm425885.pdf](http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm425885.pdf)), и рекомендациям British National Formulary for Children (2011–2012)

пациенты были разделены на три возрастные подгруппы: от 2 до 6 лет ( $N = 15$ ); от 6 до 12 лет ( $N = 23$ ); от 12 до 18 лет ( $N = 19$ ).

### **2.3. Объекты исследования взаимосвязи уровней внеклеточной ДНК и нуклеазной активности плазмы с демографическими и генетическими характеристиками больных МВ**

В исследование включено 117 детей с МВ, 70 девочек и 47 мальчиков. Средний возраст больных составил  $6,9 \pm 4,25$  лет. Условно дети были разделены на четыре возрастные группы: 0–3 года (34 пациента), 3–8 лет (43 пациента), 8–12 лет (24 пациента), 12–16 лет (11 пациентов), 16–18 лет (5 пациентов).

Критерии включения: наличие датированного и собственноручно подписанного согласия на исследование родителями и подростками старше 15 лет, возраст пациентов от 2 до 18 лет, ранее установленный диагноз МВ, на основании изложенных в международном и отечественном консенсусах [1, 234].

Дополнительно выделена однородная группа из 37 детей с патогенным вариантом гена *CFTR* F508del в гомозиготном состоянии. В контрольную группу вошли 49 здоровых детей того же возраста и пола, не имевших признаков острого респираторного заболевания в течение предшествующих 2 мес. Концентрацию вкДНК определяли у 115 детей, нуклеазную активность – у 117 детей.

### **2.4. Объекты исследования фармакокинетики муколитического препарата дорназы альфа**

В исследовании приняли участие 35 пациентов с МВ в возрасте от 2 до 18 лет, из них 14 пациентов мужского пола. Средний возраст больных составил  $8,94 \pm 4,56$  лет (медиана 9,0 лет). Всем пациентам проводили ингаляцию раствора дорназы альфа 2,5 мг/2,5 мл (Пульмозим®).

Критерии включения: наличие датированного и собственноручно подписанного согласия на исследование родителями и подростками старше 15 лет, возраст пациентов от 2 до 18 лет, ранее установленный диагноз МВ, на основании изложенных в международном и отечественном консенсусах [1, 234].

Критерии исключения: непереносимость дорназы альфа (Пульмозим®), обострение бронхолегочного процесса, острая и хроническая сердечно-сосудистая

недостаточность в стадии декомпенсации, острая дыхательная недостаточность, почечная недостаточность, цирроз печени в стадии декомпенсации.

Пациенты в ходе исследования были разделены на 4 группы, в зависимости от времени достижения максимальной нуклеазной активности плазмы (точка max 1,5 ч; 3,0 ч; 4,5 ч; 6,0 ч) после проведения ингаляции дорназы альфа. Клинико-демографические параметры пациентов каждой из 4 подгрупп представлены в Таблице 14.

**Таблица 14** – Характеристика группы пациентов с МВ в исследовании фармакокинетики дорназы альфа

Показатель		1-я группа – точка max 1,5 часа	2-я группа – точка max 3,0 ч	3-я группа – точка max 4,5 ч	4-я группа – точка max 6,0 ч
Возраст, полных лет	N = число пациентов	13	10	5	3
	Среднее ( $\pm$ SD)	8,23 (4,60)	10,4 (4,65)	11,8 (5,26)	7,00 (4,58)
	Медиана (межквартильный размах, IQR)	9,00 (7,00)	10,00 (9,00)	13,00 (2,00)	6,00 (9,00)
Вес, кг	Среднее ( $\pm$ SD)	31,07 (17,61)	31,49 (12,46)	40,7 (15,32)	24,07
	Медиана (IQR)	25,50 (27,00)	28,75 (18,40)	47,00 (11,00)	23,00 (13,80)
Рост, см	Среднее ( $\pm$ SD)	127,79	135,85 (20,32)	146,80 (28,17)	120,33 (16,50)
	Медиана (IQR)	135,00 (35,50)	134,00 (28,50)	156,00 (5,00)	120,00 (33,00)
ИМТ	Среднее ( $\pm$ SD)	17,37 (3,08)	16,53 (2,26)	17,92 (1,94)	16,40 (0,40)
	Медиана (IQR)	16,30 (4,00)	15,90 (3,20)	17,92 (3,00)	16,40 (0,80)
ИМТ, перцентиль	Среднее ( $\pm$ SD)	53,75 (32,34)	38,55 (28,14)	35,32 (21,64)	57,63 (25,67)
	Медиана (IQR)	57,90 (42,00)	31,65 (49,70)	34,40 (14,80)	67,00 (48,70)
Возраст, полных лет	N	8	6	4	1
ОФВ <sub>1</sub> (% от должного)	Среднее ( $\pm$ SD)	87,17 (16,87)	84,01 (16,69)	89,30 (12,57)	91
	Медиана (IQR)	80,50 (33,00)	82,50 (28,00)	85,10 (17,91)	91
ФЖЕЛ (% от должного)	Среднее ( $\pm$ SD)	89,33 (11,69)	95,51 (17,87)	94,89 (9,45)	99
	Медиана (IQR)	87,50 (21,00)	95,50 (25,00)	90,79 (10,29)	99

## 2.2. Методы исследования

Для создания РП с МВ СФО ретроспективному анализу были подвергнуты выписки из амбулаторных карт и стационаров. Оценивали следующие клинические данные: возраст установления диагноза, уровень хлоридов и электролитов пота при проведении потового теста, наличие легочных и внелегочных осложнений, функция внешнего дыхания (у пациентов старше 5 лет в соответствии с критериями ERS/ATS), функция поджелудочной железы на основании клинических симптомов (наличие или отсутствие видимой стеатореи),

результатов копрограммы и/или фекальной эластазы-1 кала согласно проекту национального консенсуса “Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия” 2016 [1]. Информация о каждом пациенте включала в себя также объем проводимой медикаментозной и немедикаментозной терапии, сведения о проведенных трансплантациях печени, легких. Специалисты, работающие с больными МВ в регионах, вносили сведения о пациентах в общую для всех электронную форму, разработанную рабочей группой Европейского регистра по МВ (<https://www.ecfs.eu/ecfspr>) и используемую при заполнении данных для Проекта Регистра больных МВ РФ (<https://mukoviscidoz.org/mukovistsidoz-v-rossii.html>). В качестве сравнения приводили данные Регистра пациентов с МВ в РФ, 2017 год [46].

### **2.3.1. Молекулярно-генетические исследования**

Генетическое исследование – поиск патогенных генетических вариантов МВ было выполнено в региональных генетических центрах и/или в ФГБН «МГНЦ». Название мутаций вносили соответственно международной базе данных CFTR1 и CFTR2 (<http://www.genet.sickkids.on.ca>, <https://cftr2.org/>). Аллельная частота определена для всех обнаруженных мутаций. Оценивалась «тяжесть» генотипа. Для «тяжелого» генотипа обязательно наличие мутации I–III класса на 2 хромосомах, для «мягкого» генотипа необходимо наличие хотя бы 1 мутации IV–V класса» [292]. Информация о CFTR генотипе российских пациентов взята из Российского Регистра пациентов с МВ 2017 года, архивов лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ» и НИИ медицинской генетики г. Томска.

Данные о генотипе ферментов биотрансформации ксенобиотиков 1-й и 2-й фаз (ФБК 1-й и 2-й фаз) взяты из амбулаторных карт пациентов, обследованных аспирантом научно-клинического отдела муковисцидоза Новоселовой О. Г. Материалом исследования являлась «тотальная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови стандартным методом. Изучение полиморфизма генов ФБК проводили методом ПЦР и последующего ПДРФ (полиморфизм длин

рестрикционных фрагментов) или ПДАФ (полиморфизм длин амплифицированных фрагментов) анализа с использованием праймеров, выбранных для исследования [290].

Гены и полиморфные варианты, выбранные для исследования представлены в таблице 5

**Таблица 15** – Исследуемые полиморфизмы генов биотрансформации 1-й и 2-й фаз

Группа	Полиморфизмы генов биотрансформации	
	1-я фаза	2-я фаза
Больные МВ N = 33	CYP2C9*3 (rs1057910;c.1075A>C;I359L), CYP2C9*2 (rs1799853;c.430C>T;R144C), CYP2C19*2 (rs4244285; c.681G>A), CYP2D6*4 (rs3892097; 1846G>A), CYP3A4*3(rs4986910;M445T; c.1334T>C)	Делеционный полиморфизм генов <i>GSTT1</i> и <i>GSTM1</i> ; <i>GSTP1</i> (c.313A>G); <i>GCLC</i> (TNR(GAG),c.-129C>T); <i>GCLM</i> (c.-588C>T); <i>NAT2</i> (c.282C>T, c.341T>C, c.481C>T, c.590G>A, c.803A>G).

В работе были использованы следующие «реактивы, ферменты и биопрепараты: акриламид (АА), бис-акриламид (БАА), борная кислота, динатриевая соль диамин-тетрауксусной кислоты (ЭДТА), гидроксид натрия, персульфат аммония, тетраметил-этилендиамин (ТЕМЕД), масло минеральное, хлорид магния, сульфат аммония, Twin-20, хлорид натрия, бромид этидия, ксиленцианол, дезоксирибонуклеозидтрифосфаты (ООО «Хеликон», Россия), GeneRuler™50п.н. ДНК маркер (“Fermentas”, Литва); ферменты: Taq-полимераза (ООО «Хеликон», Россия); эндонуклеазы рестрикции AspS9I, BamHI, BstDEI, BstMAI, DraIII, EcoRV, FaeI, FokI, HhaI, KpnI, MspI, MvaI, NcoI, TaqI, (“Fermentas”, Литва); наборы для выделения ДНК («Promega», США); олигонуклеотидные праймеры (ООО «Евроген», Россия).

Выделение геномной ДНК пациентов проводили из лейкоцитов венозной крови с использованием набора реактивов «Wizard Genomic DNA Purification Kit» фирмы «Promega» (USA) в соответствии с рекомендациями производителя» [290].

«Анализ полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков проводили методом ПЦР с последующей рестрикцией

специфическими эндонуклеазами (ПДРФ), либо прямым анализом длин амплифицированных фрагментов ДНК (ПДАФ) при разделении в результате геле-электрофореза. Амплификацию фрагментов геномной ДНК (0,5–1 мкг) проводили в 20 мкл реакционной смеси (67 mM Tris (pH 8,4), 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 16,6 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 20 мкг/мл BSA), содержащей по 200 мМ каждого дезоксирибонуклеотидтрифосфата, по 10 мМ каждого праймера и 1,5 е.а. Taq-полимеразы. Последовательности праймеров для анализа вариантов генов *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *GSTP1*, *NAT2*, *GSTP1*, *GCLC* (VNTR) разработаны Новоселовой О. Г. совместно с Петровой Н. В. (ФГБНУ «МГНЦ»), для анализа делеционного полиморфизма генов *GSTM1* и *GSTT1* и вариантов *GCLC* (-129C> T) и *GCLM* (-588C> T) использованы праймеры, последовательности которых приведены в литературе» [290, 245].

Тестирование вариантов генов *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *GSTP1*, *NAT2*, *GSTP1*, *GCLC* (с.-129C> T) и *GCLM* проводили методом ПДРФ анализа (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов).

Для исследования вариантов генов *CYP2C9* (1075A>C; I359L), *CYP2C19* (636G> A; W212X), *CYP2D6* (1846G> A), *GSTP1* (с.313A>C), *NAT2* (с.341T>C) последовательность праймеров была изменена для создания сайта рестрикции соответствующих эндонуклеаз» [290].

«Наличие природных сайтов рестрикции для соответствующих эндонуклеаз позволило исследовать варианты генов *CYP2C9* (с.430C>T; R144C), *CYP2C19* (с.681G>A), *CYP2D6* (1846G>A), *CYP3A4* (с.1334T>C; M445T), *NAT2* (с.191G>A, с.282C>T, с.434A>C, с.481C>T, с.590G>A, с.803A>G, с.845A>C, с.857G>A), *GCLC* (с.-129C>T) и *GCLM* (с.-588C>T).

Разделение фрагментов ДНК проводили методом электрофореза в 8%-м ПАА-геле (AA: БАА – 29:1,3) в течение 1,5–2 часов при 400 В. Гель окрашивали бромистым этидием, визуализировали в УФ, документировали с использованием системы видеодокументации Vilber Lourmat (Франция).

Оценку размеров фрагментов проводили при сравнении с контрольными образцами известной длины» [290]. «Изучение делеционного полиморфизма

генов *GSTT1* и *GSTM1*, VNTR полиморфизма гена *GCLC* (тринуклеотидные повторы GAG) проводили методом ПДАФ (полиморфизм длин амплифицированных фрагментов)» [290].

### **2.2.2. Потовый тест**

Результат потового теста (ПТ) был оценен согласно рекомендациям проекта Национального консенсуса 2016 г. [1]. Положительным ПТ «считались показатели для метода титрования 60 и более ммоль/л, для метода проводимости 80 и более ммоль/л, пограничные значения: 30–59 ммоль/л и 50–79 ммоль/л для титрования и проводимости, соответственно» [5].

### **2.3.3. Оценка антропометрических данных**

«Антропометрические показатели измеряли методом взвешивания и оценки роста тела. Для оценки показателей роста и массы детей использовали стандартные показатели для оценки физического развития детей ВОЗ (Antro, AntroPlus), такие как ИМТ по Quetelet, расчет проводился по стандартной формуле: ИМТ, кг/м<sup>2</sup> = масса (кг) / рост м<sup>2</sup>, ИМТ перцентиль» [236]. Для взрослых больных МВ приняты целевые значения ИМТ 22 кг/м<sup>2</sup> для женщин и 23 кг/м<sup>2</sup> для мужчин [1]. «Для оценки массоростовых показателей у детей до 2 лет использовали массо-ростовой индекс (МРИ), рассчитанный по формуле: МРИ, кг/м = (масса [кг]/рост [м]) × 100%, целевое значение МРИ более 90%. При оценке нутритивного статуса детей использовалась система перцентилей» [5]. Целевым значением для пациентов от 0 до 18 лет принят 50-й перцентиль, соответствующий нормальным цифрам для здоровых субъектов того же пола и возраста [236].

### **2.3.4. Исследование функции внешнего дыхания**

Основные величины, которые оценивали при проведении спирометрии: ОФВ<sub>1</sub> (литры и % от должного значения) и ФЖЕЛ (литры и % от должного значения).

Оценка ФВД была выполнена у пациентов старше 5 лет, способных к воспроизведению дыхательного маневра, с соблюдением стандартов исследования Российского респираторного общества (РРО, 2014) и рекомендаций Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (ATS/ERS, 2005) [237, 238].

Для анализа показателей ФВД использовали должные величины G. Polgar и соавт. для детей. Результаты выражали в процентах от должного значения (% долж.): полученное значение / должное значение  $\times 100\%$  [239].

Степень тяжести выявленных нарушений легочной вентиляции оценивали по показателю  $ОФВ_1$  [240].

**Таблица 16** – Классификация степени тяжести нарушений легочной вентиляции

<i>Степень тяжести</i>	<i>ОФВ<sub>1</sub>, % долж.</i>
Легкая	70–80
Умеренная	60–69
Средне-тяжелая	50–59
Тяжелая	35–49
Крайне тяжелая	< 35

### ***2.3.5. Микробиологический метод***

Выявление микроорганизмов проводили общепринятыми микробиологическими и биохимическими методами, используя алгоритм микробиологической диагностики мокроты, разработанный сотрудниками лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекции ФГБУ НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи [241].

### ***2.3.6. Фармакокинетические исследования***

Дизайн исследования фармакокинетики АМП и дорназы альфа представлен в Таблицах 17 и 18. Приведены оцененные клинико-демографические признаки и ФКП амоксициллина и ципрофлоксацина. Методика забора крови для



исследования: всем пациентам был установлен периферический венозный катетер. Кровь для определения ФКП отбиралась в обработанные натриевой солью гепарина пробирки «Вакутейнер» в объеме не более 4 мл для каждой временной точки. Образцы крови инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем центрифугировали при 2000 оборотов, забирали в пробирку плазму 2 мл и более, замораживали при температуре минус 18–20 градусов до анализа.

**Таблица 17** – Дизайн исследования влияния различных клинико-демографических характеристик на фармакокинетику амоксициллина и ципрофлоксацина

<i>Клинико-демографические характеристики</i>	<i>Фармакокинетические параметры</i>
I. Возраст. II. Пол. III. Антропометрические показатели: рост, см; масса тела, кг; ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ; ИМТ перцентиль. IV. Панкреатический статус. V. Микробиологический статус (хроническое инфицирование <i>P.aeruginosa</i> ; интермиттирующая инфекция <i>P.aeruginosa</i> ; хроническая инфекция <i>S.aureus</i> ). VI. Наличие мекониевого илеуса в анамнезе. VII. Генотип F508del/ F508del. VIII. Поражение печени. IX. Спирометрия (ОФВ <sub>1</sub> и ФЖЕЛ)	Концентрация препарата 0 ч ;1,5 ч; 3 ч; 4,5 ч; 6,0 ч и 7,5 ч от начала приема. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) за период 7,5 часов после дозирования. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови ( $T_{max}$ ) за период 7,5 часов. Площадь под кривой «концентрация–время» ( $AUC_{0-t}$ ) после приема препарата до последнего измерения выше предела количественного определения за период наблюдения 7,5 часов. $C_{max}$ и AUC нормированные на полученную дозу (мг/кг): $AUC_{0-t\text{norm}}$ и $C_{max\text{norm}}$

**Таблица 18** – Дизайн исследования влияния различных клинико-демографических характеристик и проводимой терапии на фармакокинетику дорназы альфа

<i>Группа</i>	<i>N</i>	<i>Клинико-демографические характеристики и проводимая терапия</i>	<i>Фармакокинетические параметры</i>
1-я группа – точка max 1,5 часа	13	I. Возраст II. Пол. III. Антропометрические показатели: рост, см; масса тела, кг; ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ; ИМТ перцентиль.	Начальный уровень нуклеазной активности ( $C_0$ , нг/мл).
2-я группа – точка max 3,0 ч	10	Спирометрия (ОФВ <sub>1</sub> и ФЖЕЛ). Генотип F508del/ F508del.	Пиковый уровень нуклеазной активности ( $C_{max}$ , нг/мл) за период 7,5 часов после ингаляции.
3-я группа – точка max 4,5 ч	5	Микробиологический статус (хроническое инфицирование <i>P.aeruginosa</i> ; интермиттирующая инфекция <i>P.aeruginosa</i> ; хроническая инфекция <i>S.aureus</i> .	Время достижения пикового уровня нуклеазной активности ( $T_{max}$ ) за период 7,5 часов после ингаляции.
4-я группа – точка max 6,0 ч	3	Наличие бронхоэктазов. Терапия: гипертонический раствор; ингаляционные, внутривенные антимикробные препараты, бронхолитики; ИГКС	Площадь под кривой «нуклеазная активность – время» после приема препарата до последнего измерения за период наблюдения 7,5 часов ( $AUC_{0-7,5}$ , нг×час/мл)

График отбора проб крови для изучения ФК АМЦ и ЦПФ был следующим: точка 0 ч (перед приемом препарата), 1,5 ч; 3 ч; 4,5 ч; 6 ч; 7,5 ч после приема препаратов.

#### **А. Определение концентрации антибактериальных препаратов**

Для фармакокинетических исследований были использовано следующее оборудование: «жидкостной хроматограф Agilent 1200 с масс-спектрометрическим детектором MS 6120, Agilent Technologies, США; весы аналитические OHAUS DV 214C, Китай; портативный pH-метр 728 pH lab, Metrohm AG, Швейцария; центрифуга Eppendorf 5415D, Германия; встряхиватель типа вортекс ELMi, Латвия; концентратор Eppendorf Concentrator plus, Германия; дозаторы переменного объема Ленпипет 10–100 мкл и 100–1000 мкл, Россия; холодильник Indesit, SD 125, Россия; морозильник для плазмы Sanyo, Япония; система водоподготовки Millipore, Milli-Q Advantage A10, Франция; микропробирки Eppendorf 1,5 мл; колбы мерные класса «А» вместимостью 20, 50 и 100 мл; пипетки аналитические класса «AS» вместимостью 5, 10 мл. Применялись следующие реактивы: ацетонитрил Super Gradient, Lab-Scan Analytical Sciences; муравьиная кислота (х.ч.); вода очищенная; вода Milli-Q; метанол (Scharlau, Испания, класс «для ВЭЖХ»).

Концентрацию ЦПФ в сыворотке анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе Shimadzu LC-20 AD Series, снабженным двумя насосами высокого давления, онлайн дегазатором подвижной фазы, термостатом колонок, автосемплером на 192 пробы и масс детектором с тройным квадруполем Shimadzu LC-MS 8030. Колонка: Agilent Eclipse XDB-C18, 4,6×150 mm, 5 μm. Температура термостата: 35 °С. Температура автосемплера: 8 °С. Режим: изократический: А – 10 mM формиат аммония в воде / Ацетонитрил (10–90). Состав подвижной фазы: Total Time (min) 0,00/4,00; Flow (mL/min) 0,8/0,8; А, % 80/80. Скорость потока элюента: 0,8 мл/мин. Объем вводимой пробы: 5 мкл. Раствор для промывки иглы: 50%-й раствор изопропанола в воде. Время регистрации хроматограммы: 4,0 минуты.

Калибровочная кривая от 0,1 до 5 мкг / мл для ЦПФ. Аналитическая точность определения ЦПФ 5,3% (0,1 мкг/мл) на уровне НПКО (нижний предел количественного определения) и 2,1% (5 мкг/мл) на уровне ВПКО (верхний предел количественного определения).

Анализ образцов крови пациентов описанным выше методом проводился в «Лаборатории хроматографических систем» (ООО ХромсистемсЛаб»).

Концентрацию АМЦ в сыворотке анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе Shimadzu LC-20 AD Series, снабженным двумя насосами высокого давления, онлайн дегазатором подвижной фазы, термостатом колонок, автосемплером на 192 пробы и масс детектором с тройным квадруполом Shimadzu LC-MS 8030. Колонка: Agilent Eclipse XDB-C18, 4,6×150 mm, 5 мкм. Температура термостата: 35 °С. Температура автосемплера: 8 °С. Режим: изократический: А – 10 mM формиат аммония в воде / Ацетонитрил (10-90). Состав подвижной фазы: Total Time (min) 0,00/4,00; Flow (mL/min) 0,8/0,8; А, % 80/80. Скорость потока элюента: 0,8 мл/мин. Объем вводимой пробы: 5 мкл. Раствор для промывки иглы: 50%-й раствор изопропанола в воде. Время регистрации хроматограммы: 4,0 минуты. Пробоподготовка: 200 мкл образца помещали в эппендорф (на 1,5 мл), добавляли 600 мкл осадителя (ацетонитрил/метанол (4/1)) с внутренним стандартом (линезолид). Перемешивали 10 мин на шейкере при 2000 об/мин, затем центрифугировали 10 мин при 13200 об/мин. 400 мкл образца помещали в планшет на 1,1 мл. Калибровочная кривая от 1 до 300 мкг/мл для АМЦ. Аналитическая точность определения АМЦ 4,83% (1 мкг/мл) на уровне НПКО и 2,53% (300 мкг/мл) на уровне ВПКО.

Анализ образцов крови пациентов, описанным выше методом, проводился в «Лаборатории хроматографических систем» (ООО «ХромсистемсЛаб»).

### **Б. Определение нуклеазной активности плазмы в исследовании фармакокинетики дорназы альфа**

«Определение нуклеазной активности проводили с использованием модельного субстрата – комплекса однонитевой ДНК с 30-звенным

олигонуклеотидом, содержащим на 5'-конце флуоресцентную группу (5(6)-карбокситиофламин), а на 3'-конце тушитель флуоресценции (BHQ1, "Синтол", Москва, РФ). При эндонуклеазном гидролизе наблюдается увеличение флуоресценции красителя. Для калибровки использовали стандартный раствор ДНКазы 1. Калибровочная кривая связывает величину разгорания флуоресценции красителя с концентрацией ДНКазы 1 в растворе. Результат приводится в единицах ДНКазной активности (ед. акт.) 1 единица соответствует активности ДНКазы1, взятой в концентрации 1 нг/мл (1 час, 37 °С). Относительная стандартная ошибка метода – 5%» [293].

### **В. Выделение внеклеточной ДНК**

Образцы крови собирали в вакутейнеры с гепарином, инкубировали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, центрифугировали при 4000 об/мин, затем 2 мл и более плазмы переносили в пробирку и хранили при минус 18 °С – минус 20 °С до проведения анализа. «ВкДНК экстрагировали методом фенольной экстракцией. Концентрацию вкДНК измеряли методом флуоресценции с интеркалирующим красителем PicoGreen (Invitrogen).

Клетки удаляли из крови центрифугированием с последующим смешиванием 3 мл плазмы с 0,3 мл раствора, содержащего 1%-й лауроилсаркозинат натрия, 0,02 М ЭДТА и 75 мкг/мл РНКазы А (Sigma-Aldrich; Merck KGaA, Дармштадт, Германия), инкубация в течение 45 мин с воздействием протеиназы К (200 мкг/мл, Promega Corporation, Мэдисон, Висконсин, США) в течение 24 часов при 37 °С.

После двух циклов очистки насыщенным раствором фенола фрагменты ДНК осаждали добавлением двух объемов этанола в присутствии 2М ацетата аммония. Затем осадок дважды промывали 75%-м этанолом, сушили и растворяли в воде. Концентрацию вкДНК определяли путем измерения интенсивности флуоресценции на 'LS 55' (PerkinElmer, Inc., Уолтем, Массачусетс, США) после окрашивания ДНК PicoGreen (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, Inc., Уолтем).

Относительная стандартная ошибка составила 10±4%» [294].

## 2.4. Статистический анализ

### 2.4.1. Статическая обработка данных Регистра пациентов с МВ СФО

Использовано программное обеспечение Европейского регистра муковисцидоза (ECFSPR, <http://www.ecfs.eu/ecfspr>). Данные внесены в сводную базу данных РФ, затем адаптированы к программному обеспечению регистра ECFSPR. Обработка данных проведена с помощью программного обеспечения Европейского регистра.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica*. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $SD$ ) или медиана ( $Me$ ) (интерквартильный размах).

### 2.4.2. Статистический анализ результатов исследования фармакокинетики антибактериальных препаратов

Анализ данных, полученных в ходе изучения «фармакокинетики антибактериальных препаратов, проводился с помощью программного обеспечения IBM® SPSS® Statistics Version 21.0. Дескриптивная статистика для демографических характеристик и фармакокинетических параметров представлена, включая среднее значение, стандартное отклонение, медиану, минимальное и максимальное значения, число валидных случаев ( $N$ ).

На основании измерений концентрации препарата следующие ФКП оценены с помощью некомпартментного метода по зарегистрированным значениям за период наблюдения 7,5 часов после приема препарата:

- максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) за период 7,5 часов после дозирования;
- время достижения максимальной концентрации ( $T_{\max}$ ) за период 7,5 часов после дозирования;

– площадь под кривой «концентрация–время» после приема препарата до последнего измерения выше предела количественного определения за период наблюдения 7,5 часов ( $AUC_{0-7,5}$ );

– для сравнения  $C_{max}$  и  $AUC_{0-7,5}$  были нормированы на полученную дозу (мг/кг):  $AUC_{0-7,5\ norm}$  и  $C_{max\ norm}$ .

Влияние возраста на значения ФКП  $AUC_{0-7,5\ norm}$  и  $C_{max\ norm}$  анализировалось с помощью дисперсионного анализа ANOVA после логарифмического преобразования. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### ***2.4.3. Определение взаимосвязи между наличием определенных генотипов полиморфизмов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков 1-й и 2-й фаз и фармакокинетическими параметрами АБП***

Статистический анализ базы данных, полученной в ходе изучения взаимосвязей между ФКП АМЦ и ЦПФ и генотипами ферментов биотрансформации ксенобиотиков 1-й и 2-й фаз, «выполнен в НЦ БИОСТАТИСТИКА под руководством доцента, к. т. н., Леонова В. П. Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов SAS 9.4, STATISTICA 12 и IBM-SPSS-24. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05 или 0,01. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины, принималась нулевая гипотеза. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего, коэффициента вариации, медианы, моду, и квартили. Эти дескриптивные статистики в тексте представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее, а  $SD$  – отклонение».

«Проверка нормальности распределения значений количественных признаков с помощью критериев Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка, Крамера – фон Мизеса и Андерсона – Дарлинга показала, что определенный процент всех количественных признаков в группах сравнения не имел нормального

распределения. Поэтому для сравнения распределений параметров количественных признаков в группах помимо классического дисперсионного анализа (ANOVA) использовались непараметрические методы: дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса с ранговыми метками Вилкоксона, критерий Ван дер Вардена и медианный критерий. При этом сравнивались не только групповые средние, но также медианы, моды и дисперсии. Исследование корреляционных связей между парами количественных признаков производилось с использованием корреляции Пирсона и Спирмена. Сопоставление коэффициентов корреляции этих двух методов для каждой пары признаков позволяло установить наличие или отсутствие линейных связей для этой пары признаков. Оценка линейного регрессионного анализа производилась методом пошагового отбора предикторов, с использованием разных наборов потенциальных предикторов. Помимо оценок критерия Пирсона, Хи-квадрат и достигнутого уровня статистической значимости этого критерия, вычислялись и оценки интенсивности связи анализируемых признаков, такие как коэффициент фи, коэффициент контингенции и V-коэффициент Крамера».

«В исследовании многомерной зависимости группирующих признаков от набора количественных признаков использовался метод дискриминантного анализа. При этом использовали методы пошагового включения и исключения предикторов в уравнения дискриминантных функций. Для сравниваемых групп, количество которых более 2, производилось построение графиков распределения анализируемых наблюдений этих групп в парных осях дискриминантных осей. Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков использовалась метод логистической регрессии с пошаговыми алгоритмами включения и исключения предикторов».

«Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии, достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента, а также оценкой показателя согласия (Concordant) фактической принадлежности пациента к той или иной из групп, и теоретической принадлежности, полученной по уравнению логит-регрессии. Был проведен

анализ не менее 3 и не более 5 уравнений для каждого из качественных признаков, «из которых производился отбор уравнений, имеющих самые высокие значения согласия фактической и расчётной классификации».

#### ***2.4.4. Статистическая обработка данных исследования фармакокинетики дорназы альфа***

Статистический анализ базы данных полученной в ходе исследования ФК дорназы альфа проводился в «НЦ БИОСТАТИСТИКА под руководством доцента, к. т. н. Леонова В. П.

Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов SAS 9.4, STATISTICA 12 и IBM-SPSS-24. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось 0,05 или 0,01. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины, принималась нулевая гипотеза.

Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего, коэффициента вариации, медианы, моды, и квартилей. Проверка нормальности распределения значений количественных признаков проведена с помощью критериев Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка, Крамера – фон Мизеса и Андерсона – Дарлингга.

Определенный процент всех количественных признаков в группах сравнения не имели нормального распределения. Поэтому для сравнения распределений параметров количественных признаков в группах помимо классического дисперсионного анализа (ANOVA) использовались непараметрические методы: дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса с ранговыми метками Вилкоксона, критерий Ван дер Вардена и медианный критерий. При этом сравнивались не только групповые средние, но также медианы, моды и дисперсии.



Исследование корреляционных связей между парами количественных признаков производилось с использованием корреляции Пирсона и Спирмена. Сопоставление коэффициентов корреляции этих двух методов для каждой пары признаков позволяло установить наличие или отсутствие линейных связей для этой пары признаков. Оценка линейного регрессионного анализа производилась методом пошагового отбора предикторов, с использованием разных наборов потенциальных предикторов».

В исследовании мы не отделяли рекомбинантную ДНКазу 1, полученную при ингаляции от эндогенной. За начальный уровень эндогенной ДНКазы принимали значения нуклеазной активности плазмы в 0 точке – перед ингаляцией. На основании измерений нуклеазной активности оценены следующие ФКП «с помощью некомпартментного метода по зарегистрированным значениям за период наблюдения 7,5 часов после ингаляции препарата:

- пиковый уровень нуклеазной активности ( $C_{\max}$ , нг/мл) за период 7,5 часов после ингаляции;
- время достижения пикового уровня нуклеазной активности ( $T_{\max}$ ) за период 7,5 часов после дозирования;
- площадь под кривой «нуклеазная активность – время» после приема препарата до последнего измерения за период наблюдения 7,5 часов ( $AUC_{0-7,5}$ , нг×час/мл)».

## 2.5. Объём исследования

34 пациентам «было проведено определение генотипов полиморфизмов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков I фазы: CYP2C9\*3 (rs1057910; с.1075A>C; I359L), CYP2C9\*2 (rs1799853; с.430C>T; R144C), CYP2C19\*2 (rs4244285; с.681G>A), CYP2D6\*4 (rs3892097; 1846G>A), CYP3A4\*3 (rs4986910; M445T; с.1334T>C) и II фазы: делеционный полиморфизм генов *GSTT1* и *GSTM1*; *GSTP1* (с.313A>G); *GCLC* (TNR(GAG), с.-129C>T); *GCLM* (с.-588C>T); *NAT2* (с.282C>T, с.341T>C, с.481C>T, с.590G>A, с.803A>G)» [290]. Молекулярно-генетические исследования проведены научными сотрудниками научно-

клинического отдела муковисцидоза «Медико-генетического научного центра имени академика Н. П. Бочкова» Зодьбиновой А. Э. и Мельяновской Ю. Л.

Общий объем исследований для создания Регистра пациентов представлен в Таблице 19.

**Таблица 19** – Объем проведенных исследований для создания Регистра пациентов с МВ СФО

<i>№ n/n</i>	<i>Показатель</i>	<i>Всего наблюдений</i>
1.	Общее число больных МВ	434
2.	Общее число взрослых	74
3.	Потовый тест 1 – нет информации/не делали	9
4.	Потовый тест 1 – титрование	163
5.	Потовый тест 1 – проводимость	254
6.	Потовый тест 2 – нет информации/не делали	124
7.	Потовый тест 2 – титрование	88
8.	Потовый тест 2 – проводимость	230
9.	Диагноз впервые установлен	20
10.	Генетическое исследование проведено	399
11.	Микробиологическое исследование проведено	433
12.	Спирометрия (ОФВ <sub>1</sub> и ФЖЕЛ)	224
13.	Нутритивный статус оценен	369
14.	Сведения по терапии внесены	433

Объем исследований, выполненных в ходе изучения ФК АМП представлен в Таблице 20.

**Таблица 20** – Объем исследований у пациентов с муковисцидозом, выполненных в ходе изучения фармакокинетики антимикробных препаратов

<i>№ п/п</i>	<i>Показатель</i>	<i>Всего определений</i>
<b><i>Антропометрические измерения</i></b>		
1.	Рост, см	35
2.	Масса тела, кг	35
3.	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35
4.	ИМТ перцентиль	35
<b><i>Результаты инструментальных и лабораторных методов диагностики</i></b>		
5.	Спирометрия (ОФВ <sub>1</sub> и ФЖЕЛ)	28
6.	Микробиологическая диагностика	35
<b><i>Фармакокинетические исследования*</i></b>		
7.	Исследование ФК ципрофлоксацина (6 точек забора образцов у каждого пациента)	198
8.	Исследование ФК амоксициллина (6 точек забора образцов у каждого пациента)	114
<b><i>Молекулярно-генетическое исследование</i></b>		
9.	<i>CYP2C9</i> (с.1075A>C)	34
10.	<i>CYP2C9</i> (с.430C>T)	34
11.	<i>CYP2C19</i> (с.681G>A)	34
12.	<i>CYP2D6</i> (1846G>A)	34
13.	<i>CYP3A4</i> (с.-392C>T)	34
14.	<i>GSTT1</i> (делеция)	34
15.	<i>GSTM1</i> (делеция)	34
16.	<i>GSTP1</i> (с.313A>G)	34
17.	<i>GCLC</i> (VNTR(GAG))	34
18.	<i>GCLC</i> (с.-129C>T)	34
19.	<i>GCLM</i> (с.-588C>T)	34
20.	<i>NAT2</i> (с.282C>T)	34
21.	<i>NAT2</i> (с.341T>C)	34
22.	<i>NAT2</i> (с.481C>T)	34
23.	<i>NAT2</i> (с.590G>A)	34
24.	<i>NAT2</i> (с.803A>G)	34

Объем исследований при изучении ФК дорназы альфа представлен в Таблице 21.

**Таблица 21** – Объем исследований у пациентов с муковисцидозом, выполненных в ходе изучения фармакокинетики дорназа альфа

<i>№ n/n</i>	<i>Показатель</i>	<i>Всего определений</i>
<i>Антропометрические измерения</i>		
11.	Рост, см	35
22.	Масса тела, кг	35
33.	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35
44.	ИМТ перцентиль	35
<i>Результаты инструментальных и лабораторных методов диагностики</i>		
55.	Спирометрия (ОФВ <sub>1</sub> и ФЖЕЛ)	19
66.	Микробиологическая диагностика	35
<i>Фармакокинетические исследования</i>		
77.	Исследование нуклеазной активности плазмы	210
88.	Вк ДНК	

Объем исследований при изучении вДНК и нуклеазной активности плазмы у больных МВ представлен в Таблице 22.

**Таблица 22** – Объем исследований у пациентов с муковисцидозом, выполненных в ходе изучения вДНК и нуклеазной активности плазмы больных муковисцидозом

<i>№ n/n</i>	<i>Показатель</i>	<i>Всего определений</i>
<i>Антропометрические измерения</i>		
11.	Рост, см	117
22.	Масса тела, кг	117
33.	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	117
44.	ИМТ перцентиль	117
<i>Результаты инструментальных и лабораторных методов диагностики</i>		
55.	Спирометрия (ОФВ <sub>1</sub> и ФЖЕЛ)	
66.	Микробиологическая диагностика	
<i>Фармакокинетические исследования</i>		
77.	Исследование нуклеазной активности плазмы	117
88.	Вк ДНК	115

Таким образом, при проведения исследования мы применяли полный спектр методов, которые являются необходимыми для выполнения поставленных задач, а объем проведенных обследований дает достаточное основание оценки работы как исследования, в результате которого была достигнута основная цель – разработать клинико-фармакологический подход к оптимизации антибактериальной и муколитической терапии муковисцидоза в педиатрической практике путем изучения фармакокинетики препаратов из этих групп и анализа данных регистра больных МВ.

### Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

#### 3.1. Клинико-эпидемиологические характеристики больных муковисцидозом, проживающих на территории Сибирского федерального округа, по данным национального регистра 2017 года

В Регистр СФО 2017 года внесены сведения о 434 пациентах. Средний возраст больных СФО в 2017 г. составил  $10,7 \pm 8,2$  лет, медиана возраста – 8,6 (10,0) лет. Доля взрослых пациентов (старше 18 лет) составила 17,05% (Таблица 23). В 2017 г. самый старший пациент наблюдался в г. Омске, его возраст – 47,6 лет. Динамика численности пациентов СФО 2015–2019 годах и демографических показателей представлена в Таблице 23.

**Таблица 23** – Основные демографические показатели больных МВ СФО в 2015–2019 годах\*

Показатель	2015	2016	2017	2018	2019
Общее число	387	433	<b>434</b>	427	424
Возраст					
M±SD	9,9±8,1	10,3±8,2	<b>10,7±8,2</b>	11,2±8,6	11,6±8,7
Me (IQR)	7,9 (9,7)	8,1(10,0)	<b>8,5 (9,6)</b>	9,0 (9,9)	9,3 (9,9)
Доля пациентов в возрасте $\geq 18$ лет, %	16,02	16,86	<b>17,05</b>	17,09	17,92
<i>Примечание</i> – * – данные национальных регистров 2015–2019 гг [5, 38, 46–48]					

Максимальное число пациентов наблюдалось в 2017 г. В 2017 г. умерло 8 больных (3 мужского пола), из них 3 пациентов старше 18 лет (1 мужского пола). Причиной смерти всех пациентов являлось бронхолегочное поражение. Средний возраст смерти составил  $18,0 \pm 9,2$  года, медиана возраста смерти – 15,9 (11,4) года. Минимальный возраст смерти – 6,3 лет, максимальный – 34,7 лет. Общие данные, характеризующие диагностику МВ в СФО представлены в Таблице 24, для сравнения приведены данные СФО за 2015–2019 гг. и данные в целом по РФ за 2017 год. В 2017 г. в округе наблюдалось 7 пациентов, которым диагноз МВ был установлен после 18 лет, что составило 1,6 % от общего числа больных и 9,5% от

общего числа взрослых. Генетическое исследование проведено 5 из них, у 4 больных генотип был определен как «мягкий».

**Таблица 24** – Основные показатели больных муковисцидозом, характеризующие диагностику заболевания в СФО за 2015–2019 годы\*

Показатель	2015	2016	2017	РФ, 2017	2019	РФ, 2019
<i>Возраст установления диагноза</i>						
Среднее ( $\pm$ SD)	2,2 $\pm$ 4,2	2,3 $\pm$ 4,6	<b>2,3<math>\pm</math>4,8</b>	3,1 $\pm$ 6,1	2,5 $\pm$ 5,4	3,2 $\pm$ 6,4
Медиана (IQR)	0,3 (2,1)	0,5 (1,8)	<b>0,3(2,0)</b>	0,5 (2,9)	0,3(1,7)	0,4 (2,9)
<i>Мекониевый илеус</i>						
Всего, %	6,7	7,5	<b>7,8</b>	8,1	8,6	8,7
Хирургическое пособие, %	5,4	6,3	<b>6,6</b>	7,0	7,2	7,6
Консервативная терапия, %	1,3	1,2	<b>1,2</b>	1,1	1,4	1,1
<i>Диагноз по неонатальному скринингу</i>						
Всего, %	50,7	53,1	<b>57,5</b>	47,8	60,5	49,7
<i>Генетическое обследование</i>						
Охват, %	91,2	91,5	<b>92,2</b>	92,4	94,6	95
Доля выявленных генетических вариантов, %	82	82,6	<b>84,1</b>	88,3	83,2	90,2
Два выявленных генетических варианта, %	70	70,5	<b>72,7</b>	80,2	72,8	83,5
Один выявленный генетический вариант, %	24	24,2	<b>22,7</b>	16,1	20,7	13,3
Оба генетических варианта не выявлены, %	6	5,3	<b>4,6</b>	3,7	6,5	3,2
<i>Примечание</i> – * – данные регистров больных муковисцидозом в Российской Федерации 2015–2019 гг. [5, 38, 46–48]						

В общей популяции больных СФО в 2017 г. минимальный возраст установления диагноза составлял 0 месяцев 0 дней, а максимальный – 34 года. 57,5% больных выявлены в ходе проведения неонатального скрининга. У 7 больных результат скрининга оказался отрицательным и диагноз установлен по характерным клиническим признакам. 6 пациентам с отрицательными результатами неонатального скрининга проведено молекулярно-генетическое

обследование, в ходе которого определены патогенные генетические варианты гена *CFTR*. У всех пациентов генотип был оценен как «тяжелый»

В Таблице 25 приведены характеристики пациентов, которым диагноз был установлен по клиническим признакам.

**Таблица 25** – Характеристики пациентов с отрицательными результатами неонатального скрининга, наблюдающиеся на территории СФО в 2017 году

<i>Пациент, №</i>	<i>Возраст, годы</i>	<i>Возраст установления диагноза, годы</i>	<i>Генотип</i>	<i>Результаты потовой пробы, ммоль/л (метод проводимости)</i>
1	11,60	0,67	CFTRdele2,3/ Unknown	111, 102
2	7,92	4,50	F508del/3849+10kbC->T	96, 89
3	5,72	2,88	F508del/3849+10kbC->T	95, 97
4	3,02	0,41	CFTRdele2,3/Unknown	120, 122
5	3,54	2,47	Не определялся	91, 89
6	3,72	0,79	F508del/CFTRdele2,3	55, 44
7*	6,28	0,3	F508del/R1066C	104, 124
<i>Примечание – * – умерла в 2017 г.</i>				

Неонатальный скрининг способствует максимально раннему выявлению пациентов еще на стадии отсутствия симптомов. В редких случаях неонатальный скрининг может иметь ложноотрицательные результаты, что приводит к поздней диагностике заболевания (Таблица 25).

Отрицательный или пограничный результат потового теста не исключает наличие «тяжелого» генотипа, это продемонстрировано на примере пациента № 6 в Таблице 25. В 2017 году 17 из 20 вновь выявленных пациентов имели положительный результат неонатального скрининга.

При рождении мекониевый илеус был диагностирован у 33 пациентов, что составило 7,8% от общего числа пациентов. Оперативная коррекция данного состояния проведена у 28 пациентов, в 5 случаях эффективной оказалась консервативная терапия. В регистре СФО у 2,1% больных нет данных о результатах потовых тестов. Значения одного ПТ указаны у 103 (24,3%) пациентов, значения двух ПТ внесены у 313 (72,28%).



Независимо от метода проведения: дважды ПТ был положителен у 291 (67,20%), один из проведенных ПТ имел положительный результат у 111 (25,63%) случаев, и у 23 (5,2%) пациентов ни один из проведенных ПТ не имел положительного результата.

Методом титрования потовый тест 1 (ПТ1) проведен у 157, потовый тест 2 (ПТ2) – у 85 пациентов. Диапазон значений ПТ1 и ПТ2 методом титрования составил от 26,5 до 160 ммоль/л и от 42 до 160 ммоль/л соответственно. ПТ1 методом проводимости оценен у 254, ПТ2 у 228 пациентов. Диапазон значений ПТ1 и ПТ2 методом проводимости составил от 27 ммоль/л до 160 ммоль/л и от 25 до 150 ммоль/л соответственно.

В 2017 г. диагноз МВ впервые установлен 20 пациентам. Средний возраст пациентов составил  $2,78 \pm 7,96$  лет, медиана возраста 0,15 (0,17) лет. По неонатальному скринингу диагноз был установлен 16 больным, что составило 80% от всех случаев МВ за отчетный год, остальным вновь выявленным пациентам диагноз заподозрен по клиническим данным.

Все пациенты имели положительный результат ПТ. Мекониевый илеус был диагностирован у 1 пациента (хирургическое лечение). Минимальный возраст установления диагноза в отчетном году – при рождении, максимальный – 34 года. 16 пациентам проведено генетическое обследование, у 8 пациентов определено 2 патогенных варианта гена *CFTR*, только один патогенный вариант гена *CFTR* выявлен у 7 пациентов.

Генетическое исследование было проведено у большинства пациентов в округе. У большей части пациентов после проведения генетического исследования было выявлено два генетических варианта гена *CFTR* (Таблица 24).

Общая суммарная частота идентифицированных аллелей составила 84,1%. Аллельная частота мутаций МВ в СФО (в порядке убывания) представлена в Таблице 26. Всего выявлено 39 генетических вариантов гена *CFTR*. Суммарная аллельная частота для первых 10 выявленных мутаций составила 75,62%; 26 мутаций встретилось неоднократно, 13 мутаций были выявлены на 1-й хромосоме.

**Таблица 26** – Аллельная частота генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в СФО

№	Название генетического варианта	Частота, %	№	Название генетического варианта	Частота, %
1	F508del	57,01	21	4382delA	0,26
2	CFTRdele2,3	6,38	22	R1158X	0,26
3	G542X	2,42	23	3944delGT	0,26
4	2184insA	2,29	24	CFTRdele4-11(4-10*)	0,26
5	N1303K	1,53	25	2184delA	0,26
6	2143delT	1,40	26	R347P	0,26
7	3849+10kbC-> T	1,28	27	R117C	0,13
8	394delTT	1,15	28	5T	0,13
9	W1282X	1,15	29	Y569H	0,13
10	E92K	1,02	30	c.3325delA	0,13
11	R334W	1,02	31	CFTRdup7-8(6b,7*)	0,13
12	R1066C	0,77	32	3272-16T> A	0,13
13	L138ins	0,64	33	4040delA	0,13
14	R553X	0,51	34	3791delC	0,13
15	W1282R	0,38	35	CFTRdup7-11(6b-10*)	0,13
16	4015delA	0,38	36	V392G	0,13
17	S466X	0,38	37	p.Pro205Thr	0,13
18	R1162X	0,38	38	W1310X	0,13
19	3821delT	0,38	39	Q98R	0,13
20	2789+5G> A	0,38	40	Unknown	15,94

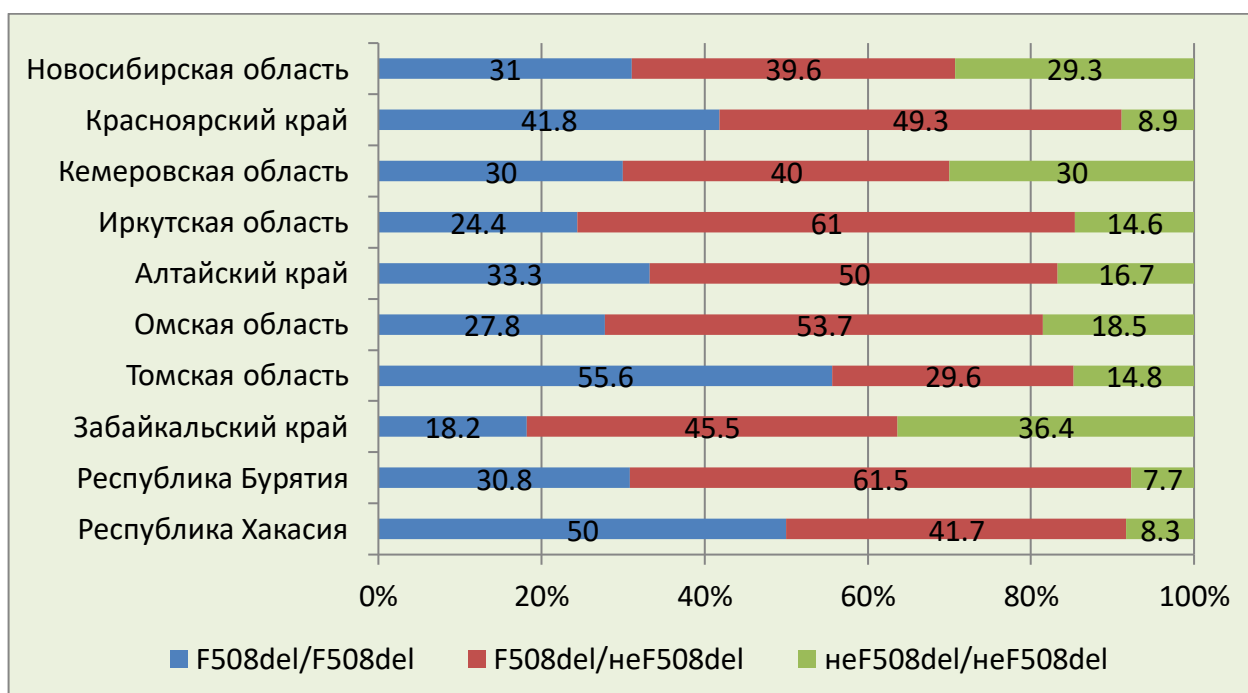
Три генетических варианта гена *CFTR* отсутствуют в базах CFTR 1,2. Это генетический вариант c.3325delA (название по кодирующей ДНК c.3325delA, название по синтезируемому белку p., Ile1 109Serfs\*12), который относится к 1-му классу мутаций гена *CFTR* и определяет «тяжелый» генотип. Второй генетический вариант 3272-16T> A (название по кодирующей ДНК c.3140-16T> A, названия по синтезируемому белку не имеет), относящийся к 5-му классу мутаций и ассоциированный с «мягким» генотипом. Третий генетический вариант p.Pro205Thr (название по кодирующей ДНК c.613C> A, название по синтезируемому белку p., Pro205Thr), класс этого варианта неизвестен. Критерием

для оценки тяжести генотипа является наличие или отсутствие у пациента панкреатической недостаточности, подтвержденной результатом анализа фекальной эластазы-1 [1].

Редкие мутации в основном выявлены у коренных малочисленных народов Сибири. Характеристика генетических вариантов гена *CFTR* у представителей коренных народностей СФО описана в работах сотрудников НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. В спектр выявленных патогенных вариантов у этих этнических групп входят следующие мутации: с.1521\_1523 delCTT (F508del), с.650A> G (E217G), с.3196C> T (R1066C), с.3484C> T (R1162X), с.293A> G (Q98R), с.682G> C (G228R), два последних генетических варианта ранее не описаны [242].

Среди пациентов СФО, у 84,8% из них генотип определен как «тяжелый» и у 15,2% как «мягкий». «Мягкий» генотип у пациентов возраста младше 18 лет в 1,7% случаев и у 23,9% взрослых пациентов.

На рисунке 2 представлено процентное соотношение числа пациентов гомозиготных и гетерозиготных по мутации F508del, а также пациентов, в генотипе которых нет данного генетического варианта.



**Рисунок 2** – Соотношение гомозигот и гетерозигот по F508del, а также генотипов без F508del

В целом по округу генетический вариант F508del выявлен у 74,8% больных. Наибольшее число больных, гомозиготных по F508del проживает на территории Томской области – 55,6%, наименьшее в Забайкальском крае – 18,9%. Генотипы без патогенного варианта F508del чаще всех встречались в Забайкальском крае. Наименьшая частота генотипов без F508del в Красноярском крае – 8,9%, республике Бурятии – 7,7% и республике Хакасии – 8,3%. В Таблице 27 представлены сведения о микробиологическом профиле больных СФО в 2017 году, для сравнения представлены данные СФО 2015, 2016 и 2019 годов и в целом по РФ в 2017 и 2019 годах.

**Таблица 27** – Микробиологический профиль больных муковисцидозом в Сибирском федеральном округе в 2015–2017 годы и в РФ в 2017 и 2019 годах\*

Микроорганизм	2015	2016	2017	РФ, 2017	2019	РФ, 2019
<i>Staphylococcus aureus</i> , %	55,7	58,2	55,7	57,1	56,1	61,5
MRSA, %	0	1,4	0,7	4,0	1,4	4,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>						
– хроническое инфицирование, %	34,9	34,3	35,7	32,4	40,3	34,3
– интермиттирующий высев, %	10,8	13,1	16,1	14,9	13,4	15,8
<i>Burkholderia cepacia</i> complex, %	2,4	2,4	6,7	6,2	6,9	5,5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , %	1,3	3,5	2,9	3,5	3,8	5,9
<i>Achromobacter</i> spp., %	3,4	4,7	5,0	4,6	7,0	6,6
НПГОФ, %	0	0	0	0	14,1	11,0
Нетуберкулезный микобактериоз, %	0	0	0	0,7	0	1,0
<i>Примечание</i> – * – данные регистров больных муковисцидозом в Российской Федерации 2015, 2016, 2017, 2019 [5, 38, 46–48]						

По результатам микробиологического мониторинга наиболее часто встречается хроническое инфицирование *S. aureus* и *P. aeruginosa*. В округе отмечается тенденция к нарастанию частоты высева синегнойной палочки, *B. cepacia* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* spp. У больных СФО выявлен низкий процент высева MRSA по сравнению с общероссийскими

данными, отсутствует информация в округе об инфицировании непсевдомонадной грамотрицательной флорой НПГОФ и нетуберкулезными микобактериями.

Сравнительная характеристика микрофлоры респираторного тракта у детей и взрослых представлена в Таблице 28.

**Таблица 28** – Микрофлора респираторного тракта у детей и взрослых, больных муковисцидозом, проживающих на территории СФО в 2017 г.

Микроорганизм	Дети	Взрослые
<i>S. aureus</i> , %	55,5	48,6
<i>MRSA</i> , %	0,9	11,1
<i>P. aeruginosa</i> хроническое инфицирование, %	28,3	65,3
<i>P. aeruginosa</i> интермиттирующий высев, %	17,8	5,6
<i>B. cepacia</i> complex, %	5,9	9,7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , %	3,4	6,9
<i>Achromobacter</i> spp., %	5,4	2,8

**Таблица 29** – Распространенность основных бактериальных патогенов среди больных муковисцидозом разных возрастных подгрупп СФО и РФ\*

Патоген	2–5 лет (1)		6–11 лет (2)		12–18 лет (3)		Всего	
	СФО	РФ	СФО	РФ	СФО	РФ	СФО	РФ
<i>PA chron.</i> , n (%)	17 (15,3%)	96 (14,3%)	36 (26,9%)	251 (29,0%) $P_{1-2} = 0,000$	43 (59,7%) $P_{1-2} = 0,000$ $P_{1-3} = 0,000$	247 (44,8%) $P_{1-2} = 0,000$ $P_{1-3} = 0,000$	96 (30,3%)	594 (28,4%)
<i>PA inter.</i> , n (%)	26 (23,4%)	123 (18,2%) $P_{1-3} = 0,045$	24 (17,6%)	149 (17,2%)	8 (11,0%)	71 (13,1%)	58 (18,1%)	343 (16,5%)
<i>SA</i> , n (%)	68 (61,3%)	391 (58,0%)	83 (60,6%)	565 (64,8%) $P_{1-2} = 0,002$ $P_{1-3} = 0,002$	39 (53,4%)	312 (56,4%)	190 (59,2%)	1268 (60,4%)
<i>MRSA</i> , n (%)	0	21 (3,2%)	1 (0,7%)	21 (2,5%)	2 (2,7%)	26 (4,8%)	3 (0,9%)	68 (3,3%)
<i>BCC</i> , n (%)	1 (0,9%)	12 (1,8%)	7 (5,1%)	31 (3,5%)	13 (17,8%) $P_{1-2} = 0,000$ $P_{1-3} = 0,000$	58 (10,5%) $P_{1-2} = 0,000$ $P_{1-3} = 0,000$	21 (6,5%)	101 (4,8%)
<i>SM</i> , n (%)	4 (4,5%)	16 (2,4%)	6 (4,5%)	33 (3,8%)	1 (1,4%)	23 (4,2%)	11 (3,5%)	72 (3,4%)
<i>ACHB</i> , n (%)	3 (2,7%)	12 (1,8%)	11 (8,0%)	31 (3,6%)	5 (6,8%)	30 (5,6%) $P_{1-3} = 0,002$	19 (5,9%)	73 (3,6%)
<i>NTM</i> , n (%)	0	1 (0,2%)	0	4 (0,6%)	0		0	9 (0,6%)

Примечание – \* – применялся непараметрический критерий Манна – Уитни; \*\* – *PA chron.* – хроническая синегнойная инфекция, *PA inter.* – интермиттирующая синегнойная инфекция, *SA* – *S. aureus*, *MRSA* – *methicillin resistant staphylococcus aureus*, *BCC* – *Burkholderia cepacia* complex, *NTM* – *nontuberculosis mycobacterium*, *SM* – *Sthenotrophomonas maltophilia*, *ACHB* – *Achromobacter* spp.

У взрослых больных отмечается более высокий процент инфицирования грамотрицательной псевдомонадной и непсевдомонадной флорой по сравнению с

детьми и подростками. В Таблице 29 отражена динамика изменения микробиологического профиля у больных МВ с возрастом по РФ и в СФО в 2017 году.

В целом для РФ в старшей возрастной подгруппе (12–18 лет) частота хронического инфицирования *P. aeruginosa* и *B. ceracia* значительно выше, чем в подгруппе младшего возраста и среднего возраста (2–6 лет и 6–12 лет) ( $p \leq 0,000$ ). Хроническая интермиттирующая инфекция *P. aeruginosa* чаще верифицирована в младшей возрастной подгруппе по сравнению с подгруппой 12–18 лет ( $p = 0,045$ ). Частота инфицирования респираторного тракта *S. aureus* выше в подгруппе больных возраста от 6 до 12 лет, по сравнению с младшей и старшей подгруппами ( $p \leq 0,002$ ). Доля пациентов, инфицированных *Achromobacter spp.* выше в подгруппе больных возраста от 12 до 18 лет, по сравнению с младшей подгруппой ( $p = 0,002$ ).

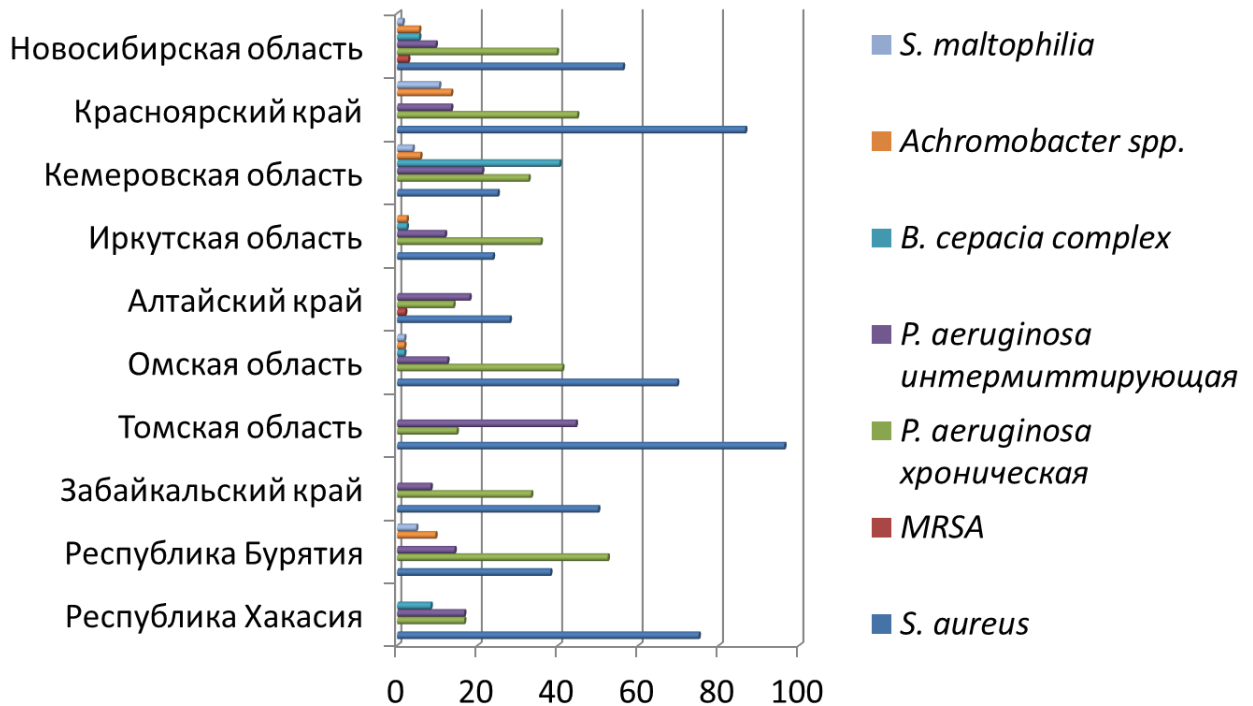
В СФО в старшей возрастной подгруппе (12–18 лет) частота хронического инфицирования *P. aeruginosa* и *B. ceracia* значительно выше, чем в подгруппе младшего возраста и среднего возраста (2–6 лет и 6–12 лет) ( $p \leq 0,000$ ). В сравнении с данными РФ у больных СФО не выявлено существенных различий в распространенности инфицирования *S. aureus*, *Achromobacter spp.*, интермиттирующего высева *P. aeruginosa* между возрастными подгруппами.

На Рисунке 3 представлено процентное соотношение наиболее значимых бактериальных патогенов дыхательного тракта пациентов с МВ в регионах СФО.

Наиболее низкий процент хронического высева синегнойной палочки регистрируется в Алтайском крае – 14%, в Томской области – 14,8 % и в республике Хакасии – 16,7 %. Отмечается высокая вариабельность по частоте инфицирования дыхательных путей пациентов золотистым стафилококком: от 23,8% в Иркутской области до 96,3% в Томской области.

Инфицирование *MRSA* документировано только в 3 регионах (Новосибирская и Томская области, Алтайский край) в небольшом проценте случаев. В 5 регионах зарегистрированы случаи инфицирования высокопатогенным микроорганизмом группы *B. ceracia complex*. Высев *Achromo-*

*bacter spp.* зафиксирован у больных МВ сразу в нескольких регионах, за исключением пациентов Алтайского края, Томской области и республики Хакасии.



**Рисунок 3** – Микробиологический профиль больных муковисцидозом в регионах Сибирского федерального округа

Оценка ФВД по данным спирометрии является важным критерием эффективности проводимой терапии МВ и характеризует тяжесть течения заболевания [2]. ОФВ<sub>1</sub> оценен у 174 пациентов, из них 99 в возрасте от 6 до 11 лет, ФЖЕЛ оценена у 173 пациентов, из них 99 в возрасте от 6 до 11 лет.

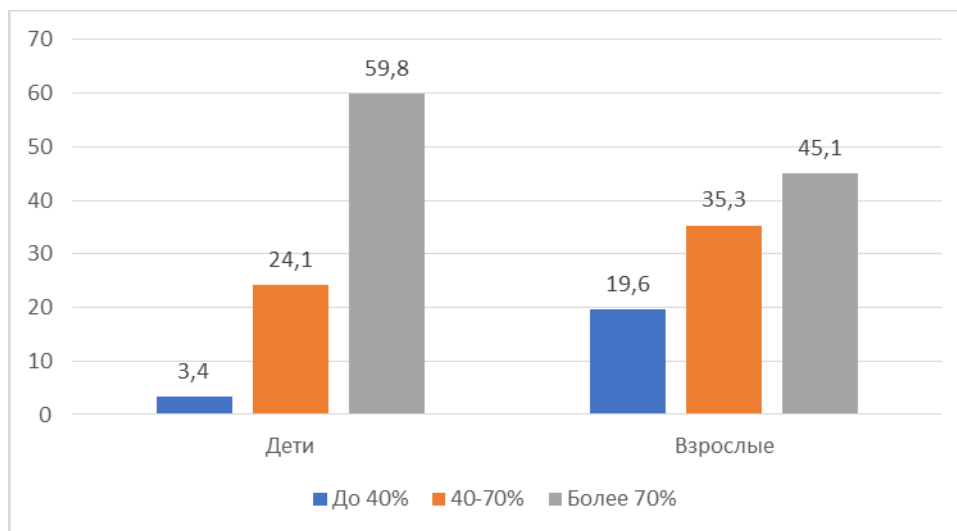
В Таблице 30 представлены средние значения ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ у пациентов от 0 до 18 лет в СФО, для сравнения приведены данные больных МВ в целом по РФ.

**Таблица 30** – Значения ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ пациентов с муковисцидозом СФО в 2017 году

Регион	Среднее ± SD, % долж.	
	ОФВ <sub>1</sub>	ФЖЕЛ
СФО	81,1±22,6	88,7±21,5
РФ*	82,1±21,7	89,6±24,1

*Примечание* – \* данные Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год [47]

На Рисунке 4 отображено распределение пациентов по значению  $ОФВ_1$  в СФО в 2017 г.



**Рисунок 4** – Значения объема форсированного выдоха за 1 сек, в процентах от должного у пациентов с муковисцидозом в СФО в 2017 г.

В группу «дети» на Рисунке 4 вошли пациенты возраста от 6 до 18 лет. Тяжелые нарушения респираторной функции с  $ОФВ_1$  менее 40% зарегистрированы преимущественно у больных подросткового возраста.

В Таблице 31 представлены исследования ФВД в разных возрастных подгруппах больных СФО и РФ в 2017 г.

**Таблица 31** – Результаты исследования функции внешнего дыхания в разных возрастных подгруппах больных муковисцидозом Сибирского федерального округа в 2017 году

Возраст	Среднее $\pm$ SD, % долж. РФ		p	Среднее $\pm$ SD, % долж. СФО		p
	$ОФВ_1$	ФЖЕЛ		$ОФВ_1$	ФЖЕЛ	
6–12 лет	85,1 $\pm$ 20,2	90,3 $\pm$ 21,1	$\leq 0,020$	86,9 $\pm$ 21,6	94,4 $\pm$ 25,4	$\leq 0,005$
12–18 лет	76,8 $\pm$ 23,0	86,4 $\pm$ 22,6		71,7 $\pm$ 21,7	82,4 $\pm$ 21,1	
Примечание – * – применялся непараметрический критерий Манна – Уитни						

Согласно результатам, представленным в Таблице 30 видно, что с возрастом у больных МВ отмечается существенное прогрессирующее снижение показателей ФВД.



В Таблице 32 представлены показатели ФВД в разных возрастных подгруппах при хроническом инфицировании синегнойной палочкой и золотистым стафилококком.

**Таблица 32** – Показатели функции внешнего дыхания больных муковисцидозом в разных возрастных группах при хронической инфекции *P. aeruginosa* и *S. aureus*

ФВД	с 6–11 лет		12–18 лет		6–18 лет	
	SA	PA	SA	PA	SA	PA
	1	2	3	4	5	6
ОФВ <sub>1</sub>	93,9±24,5	84,3±21,1	84,6±16,9	68,9±21,4 P <sub>3-4</sub> = 0,029	90,4±21,6	75,4±22,3 P <sub>5-6</sub> = 0,002
ФЖЕЛ	99,5±27,8	93,4±28,0	90,3±16,9	80,6±21,6	94,9±24,0	86,4±24,8 P <sub>5-6</sub> = 0,065
<i>Примечание</i> – * – применялся непараметрический критерий Манна – Уитни; ** – PA – <i>P. aeruginosa</i> , SA – <i>S. aureus</i>						

У пациентов старше 6 лет, инфицированных *P. aeruginosa* происходит более быстрое угасание легочной функции в сравнении с пациентами, инфицированными *S. aureus*.

В регистр СФО 2017 года были внесены показатели веса и роста практически всех пациентов. В Таблицах 33 и 34 представлены средние значения и медианы перцентиля ИМТ пациентов в возрасте от 2 до 18 лет и взрослых в регионах СФО.

**Таблица 33** – Средние значения и медианы перцентиля индекса массы тела пациентов в возрасте от 2 до 18 лет в регионах Сибирского федерального округа

<i>Регион</i>	<i>N</i>	<i>Среднее(±SD)</i>	<i>Медиана (IQR)</i>
Республика Хакасия	9	36,7±31,3	28,4 (9,7)
Республика Бурятия	15	28,4±28,5	18,1 (32,6)
Забайкальский край	17	25,9±26,6	22,66 (36,0)
Томская область	23	43,9±25,9	42,1 (40,9)
Омская область	37	28,7±25,6	22,4 (36,1)
Алтайский край	41	34,8±32,1	24,2 (53,5)
Иркутская область	26	46,4±31,3	52,9 (54,8)
Кемеровская область	37	34,7±31,6	27,1 (61,5)
Красноярский край	53	40,5±34,9	32,6 (65,0)
Новосибирская область	50	33,38±30,0	26,1(45,7)
Показатели СФО	309	35,6±30,7	26,1 (49,9)
Показатели РФ	3096	Данные отсутствуют	29,5 (50,1)

**Таблица 34** – Массо-ростовые показатели, средние значения и медианы ИМТ взрослых пациентов в регионах СФО

<i>Регион</i>	<i>N</i>	<i>Масса тела, кг среднее ± SD</i>	<i>Рост, см среднее ±SD</i>	<i>ИМТ, кг/м<sup>2</sup> среднее ± SD</i>	<i>ИМТ, кг/м<sup>2</sup> медиана (IQR)</i>
Республика Хакасия	2	54,50±2,12	163,5(3,53)	20,40±1,7	20,40 (2,4)
Республика Бурятия	5	55,6±7,33	162,6±8,4	21,0±1,9	20,8 (3,7)
Забайкальский край	4	52,9± (14,9)	171,4±12,8	17,7 ±3,1	18,5 (5,4)
Томская область	2	57,3± 3,9	168,0(0,00)	20,3±1,4	20,30 (2,0)
Омская область	15	61,4±13,4	172,0±8,6	20,6±3,3	20,10 (6,3)
Алтайский край	3	46,5±7,6	160,5±6,8	17,8±2,6	18 (5,1)
Иркутская область	10	52,2±11,4	166,3±9,6	18,70±2,75	18,9 (5,0)
Кемеровская область	3	56,6±7,7	167,7±11,0	20,0±0,5	20,3 (0,8)
Красноярский край	5	48,8±4,2	174±7,03	16,1±0,7	16,0 (1,2)
Новосибирская область	13	58,4±9,9	169,2±11,3	20,6±4,5	18,60 (4,6)
Показатели СФО	60	55,5±11,1	168,6±9,5	19,5±3,3	19,1 (4,0)

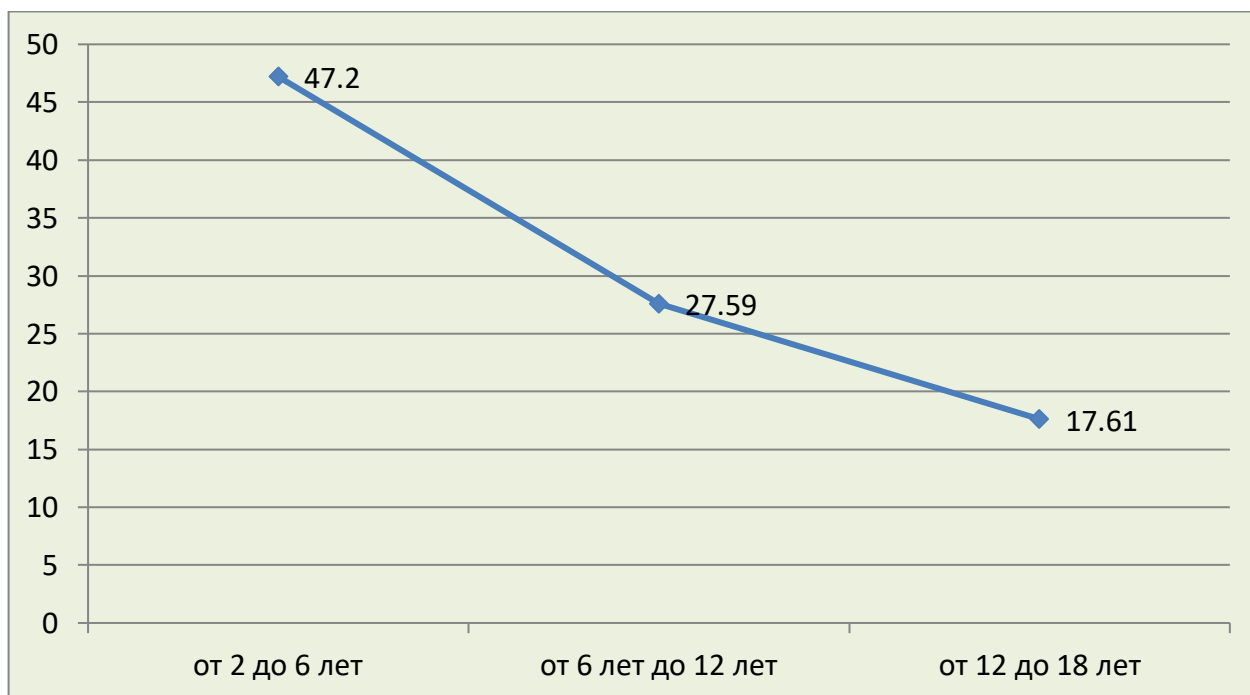
Существенных различий в нутритивном статусе пациентов из разных регионов не выявлено.

Как у взрослых, так и у пациентов в возрасте от 2 до 18 лет средние значения и медианы перцентиля ИМТ не достигают целевых значений, рекомендуемых специалистами-экспертами по МВ [1].

Медианы перцентилей роста и ИМТ снижаются по мере взросления пациентов. Если в младшей возрастной группе (от 2 до 6 лет) у большинства пациентов медиана перцентиля ИМТ достигает 50-го перцентиля, то у подростков не превышает 20-й перцентиль.

Низкий нутритивный статус характерен для большинства взрослых пациентов СФО. На Рисунке 6 отображена динамика изменения медиан перцентиля ИМТ в разных возрастных группах.

Частота встречаемости различных осложнений МВ в СФО представлена в Таблице 35, для сравнения представлены данные за 2015–2017, 2019 гг. и в целом по РФ 2017, 2019 гг.

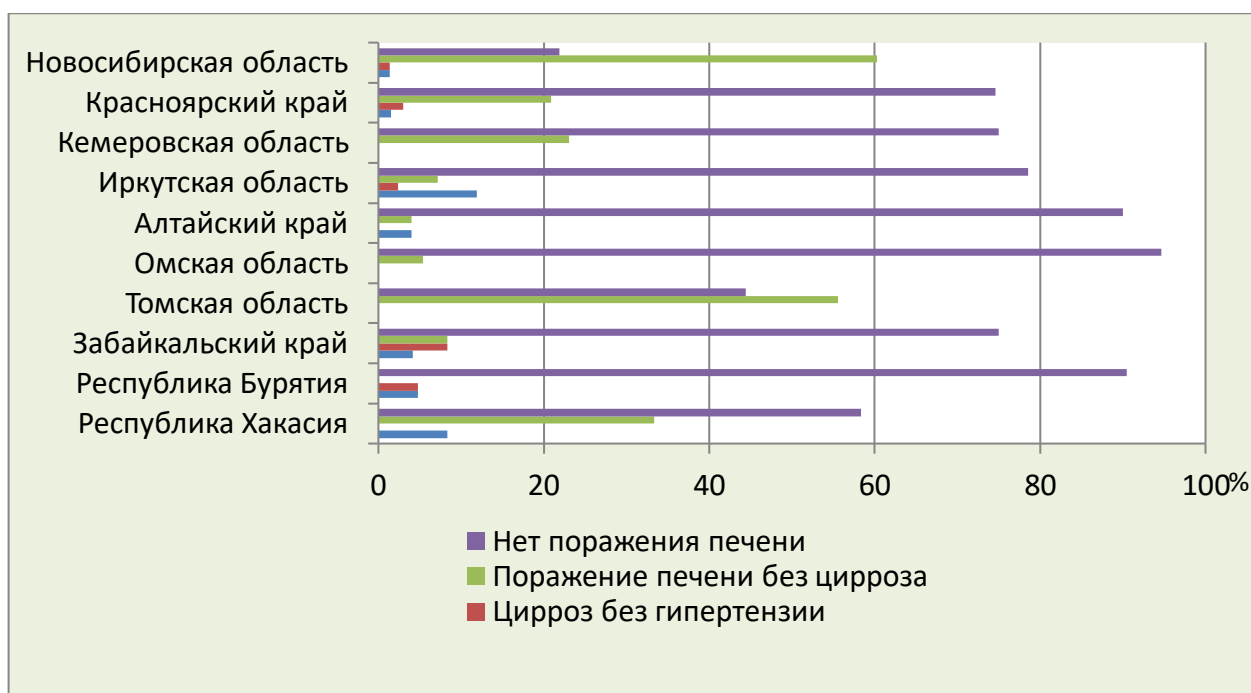


**Рисунок 6** – Медианы перцентиля индекса массы тела в разных возрастных группах больных муковисцидозом Сибирского федерального округа в 2017 году

**Таблица 35** – Частота встречаемости различных осложнений муковисцидоза у больных Сибирского федерального округа в 2015–2017, 2019 годах

<i>Показатель</i>	<i>2015</i>	<i>2016</i>	<i>2017</i>	<i>РФ 2017</i>	<i>2019</i>	<i>РФ 2019</i>
АБЛА, %	0,8	0,9	2,1	1,5	1,42	2,3
Сахарный диабет, с применением инсулина, %	3,2	3,28	3,8	3,2	3,33	3,3
Пневмоторакс, потребовавший дренирования, %	1,1	0,47	0,9	0,6	1,66	0,7
<b>Цирроз печени:</b>						
– с портальной гипертензией/гиперспленизмом, %	5	2,81	2,9	4,5	4,01	4,9
– без портальной гипертензии/гиперспленизма, %	2,5	2,34	1,7	2,3	1,65	2,3
– о наличии гипертензии неизвестно, %	0	0	0,7	0,7	0,24	0,3
– поражение печени без цирроза, %	31,9	37,2	23,9	15,9	22,17	13,0
Легочное кровотечение, %	0,3	0,9	1,7	1,5	1,67	1,0
Остеопороз (остеопения), %	6,6	6,5	4,0	6,3	3,79	6,4
Полипоз верхних дыхательных путей, %	22,1	21,6	27,3	23,6	29,83	33,4
Электролитные расстройства, %	4	5,1	2,5	2,9	3,57	3,2
<i>Примечание</i> – * – данные Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год [5, 38, 46–48]						

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) зарегистрирован в 4 регионах СФО: Красноярский край, Омская и Томская области, Забайкальский край. Возраст больных с АБЛА в среднем составил  $15,67 \pm 6,69$  лет, медиана 15,96 лет. Наиболее высокий процент встречаемости в Омской области – 7,14%. Сахарный диабет с ежедневным приемом инсулина встречался наиболее часто в Иркутской области (7,14%). Средний возраст больных с этим осложнением составлял  $18,71 \pm 9,08$  лет, Me – 16,52 лет. Частота встречаемости поражения печени с формированием цирроза с/без портальной гипертензии, а также поражение печени без формирования цирроза у больных в регионах СФО отображена на Рисунке 7.



**Рисунок 7** – Частота встречаемости поражения печени с формированием цирроза и без него у больных в регионах СФО (число больных, %)

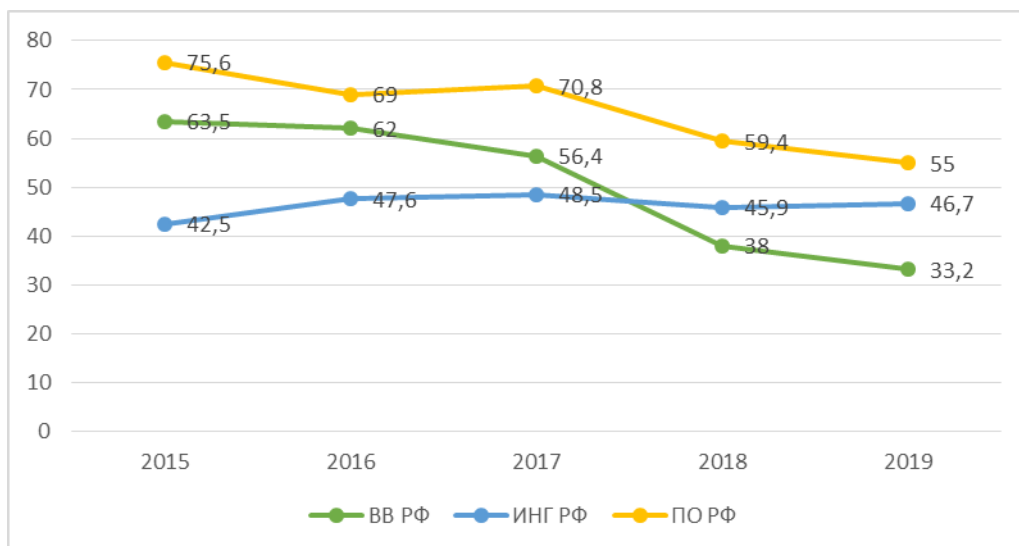
Пневмоторакс, потребовавший дренирования грудной клетки встречался у небольшого процента пациентов, проживающих на территории Новосибирской области (2,74%), Алтайского края (2%) и Забайкальского края (4,17%). Средний возраст этих больных составил  $16,61 \pm 4,48$  лет, медиана – 17,12 лет. Легочное кровотечение также редко встречалось у пациентов СФО, средний возраст больных составил  $19,68 \pm 6,06$  лет, медиана – 22,27 лет. Остеопороз (низкая костная масса) верифицирован у пациентов среднего возраста  $18,67 \pm 7,50$  лет, медиана – 17,67 лет. Наибольший процент встречаемости этого осложнения в Иркутской области – 11,9%. Электролитные расстройства зафиксированы у пациентов младшей возрастной группы, средний возраст их составил  $2,57 \pm 2,03$  лет, медиана – 2,17 лет. Из всех осложнений, зарегистрированных у больных СФО, к наиболее частым относятся полипозный риносинусит (27,3%) и поражение печени без цирроза (23,9%). Объем проводимой терапии МВ в разных возрастных группах представлен в Таблице 36, для сравнения представлены данные в целом по РФ.

**Таблица 36** – Частота применения различных видов терапии в разных возрастных группах пациентов (по данным регистра 2017 года)

Терапия	РФ*		СФО	
	Дети	Взрослые	Дети	Взрослые
Дорназа альфа, %	97,04	87,37	98,3	80,3
Гипертонический раствор, %	67,41	47,24	76,3	43,7
Бронходилататоры, %	48,26	71,51	61,6	78,9
<b>Антибиотики</b>				
– ингаляционные, %	47,02	53,86	52,0	57,7
– внутривенные, %	51,80	72,26	62,9	80,3
– пероральные, %	66,55	85,97	77,1	85,9
<b>Глюкокортикостероиды</b>				
– ингаляционные, %	13,46	30,25	21,2	21,1
– системные, %	4,02	7,14	3,4	5,6
Азитромицин, %	28,73	34,87	28,5	21,1
Урсодезоксихолевая кислота, %	94,35	72,97	95,8	47,9
Панкреатические ферменты, %	96,05	84,41	98,9	90,1
Жирорастворимые витамины, %	92,74	78,46	96	66,2
Кинезитерапия, %	88,70	61,99	92,1	60,56
Кислородотерапия, %	1,86	12,00	2,2	8,4
<i>Примечание</i> – * – данные Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год [47]				

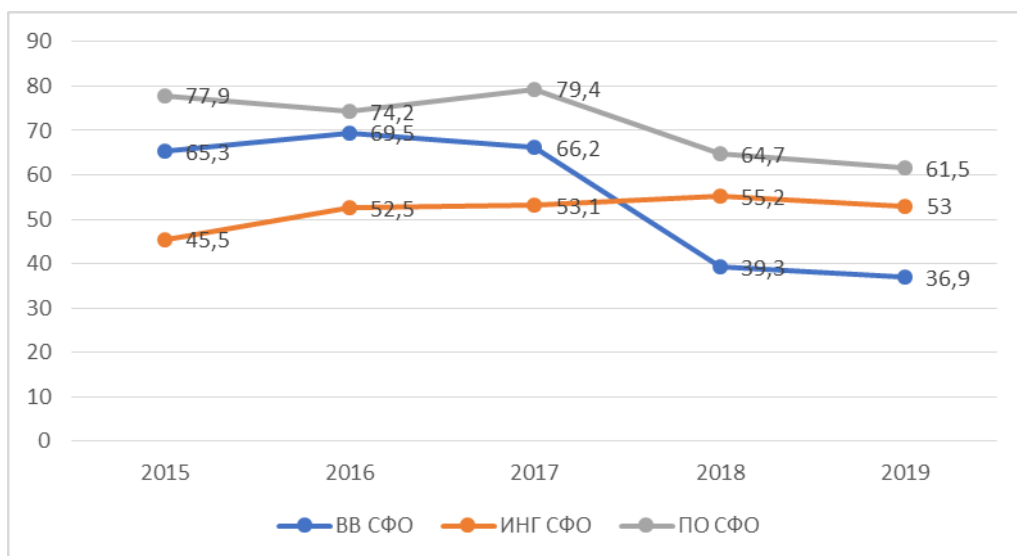
По регионам отмечается различная частота назначения ГВ от 16,7% (Забайкальский край) до 100% (Красноярский край и Кемеровская область), бронхолитиков от 8% (Алтайский край) до 100% (Омская область), азитромицина от 4,8% (республика Бурятия) до 59,6% (Кемеровская область), назначение ИГКС отсутствует в ряде регионов и наиболее часто встречается в Омской области 53,6%.

На Рисунках 10 и 11 отражена динамика назначения АБТ у больных РФ и СФО 2015–2019 гг. [5, 37, 45–47].



*Примечание* – ИНГ – ингаляционная антибактериальная терапия, BB – внутривенная антибактериальная терапия, ПО – пероральная антибактериальная терапия

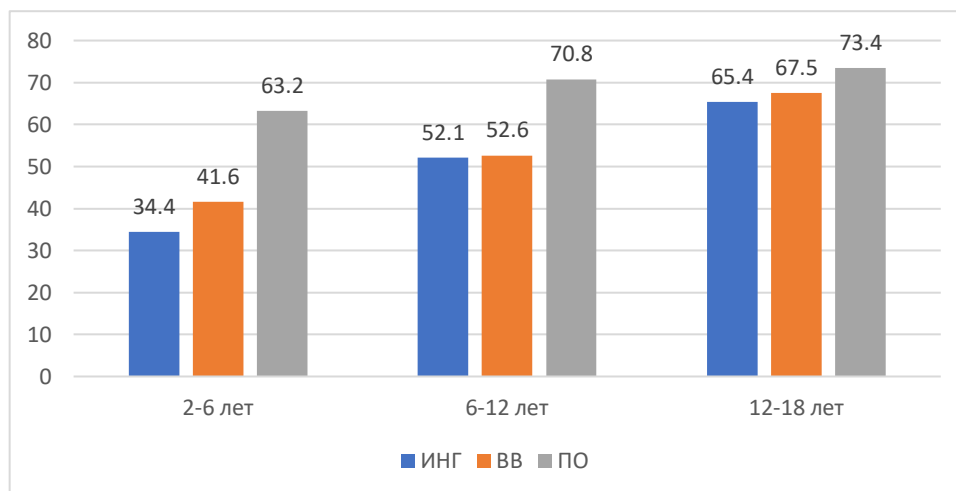
**Рисунок 8** – Динамика назначения антибактериальной терапии больным муковисцидозом в РФ 2015–2019 гг.



*Примечание* – ИНГ – ингаляционная антибактериальная терапия, BB – внутривенная антибактериальная терапия, ПО – пероральная антибактериальная терапия

**Рисунок 9** – Динамика назначения антибактериальной терапии больным муковисцидозом в СФО 2015–2019 гг.

С 2015 г. в СФО отчетливо отмечается снижение частоты назначения внутривенной АБТ, тенденция к снижению частоты назначения пероральной АБТ, что вероятно обусловлено неизменно высокой частотой применения ингаляционных антимикробных препаратов. Динамика по назначению АБТ в СФО не отличается от данных РФ. На Рисунке 10 представлена частота назначения АБТ больным муковисцидозом в разных возрастных подгруппах в РФ в 2017 г.



*Примечание* – ИНГ – ингаляционная антибактериальная терапия, ВВ – внутривенная антибактериальная терапия, ПО – пероральная антибактериальная терапия

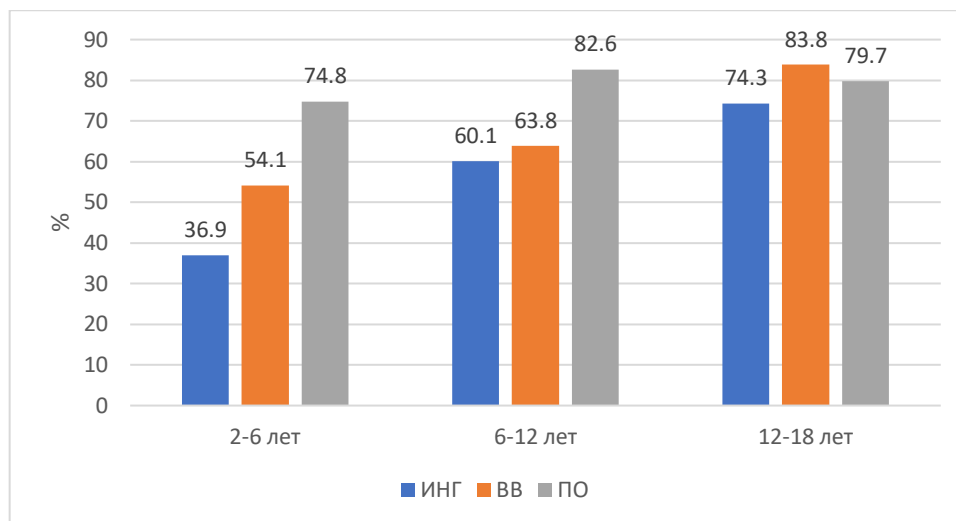
**Рисунок 10** – Частота назначения антибактериальной терапии больным муковисцидозом в разных возрастных подгруппах в РФ

По РФ больным МВ возраста от 12 до 18 лет достоверно чаще назначались ингаляционные, внутривенные и пероральные антимикробные препараты (АМП) по сравнению с младшей подгруппой (2–6 лет) ( $p \leq 0,000$ ). Также в группе больных МВ подросткового возраста выше частота назначения ингаляционных и внутривенных АБ по сравнению с возрастной подгруппой от 6 до 12 лет ( $p \leq 0,000$ ).

На Рисунке 11 представлена частота назначения АБТ больным МВ в разных возрастных подгруппах в СФО в 2017 г.

В СФО больным МВ возраста от 6 до 12 лет и в подростковой подгруппе чаще назначались ингаляционные АМП по сравнению с больными младшего возраста ( $p \leq 0,000$ ). Внутривенные АМП с большей частотой назначались в подростковой подгруппе по сравнению с группой 6–12 лет и 2–6 лет. По пероральным АМП существенных различий в частоте назначений не выявлено.

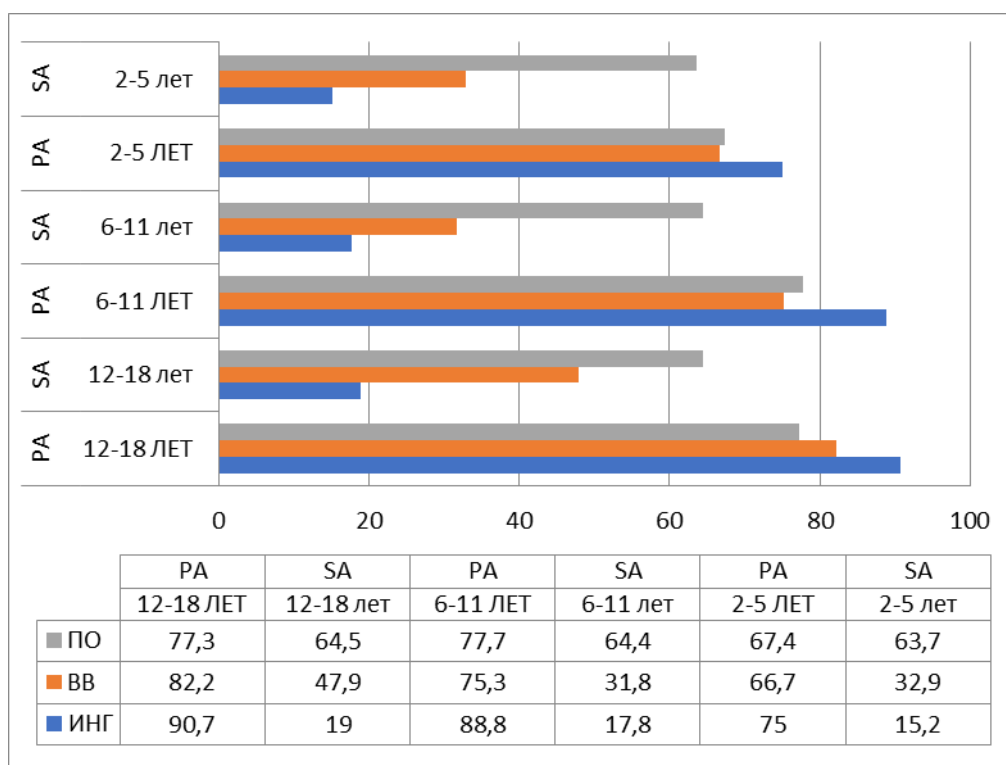




*Примечание* – ИНГ – ингаляционная антибактериальная терапия, ВВ – внутривенная антибактериальная терапия, ПО – пероральная антибактериальная терапия

**Рисунок 11** – Частота назначения антибактериальной терапии больным МВ в разных возрастных подгруппах в СФО

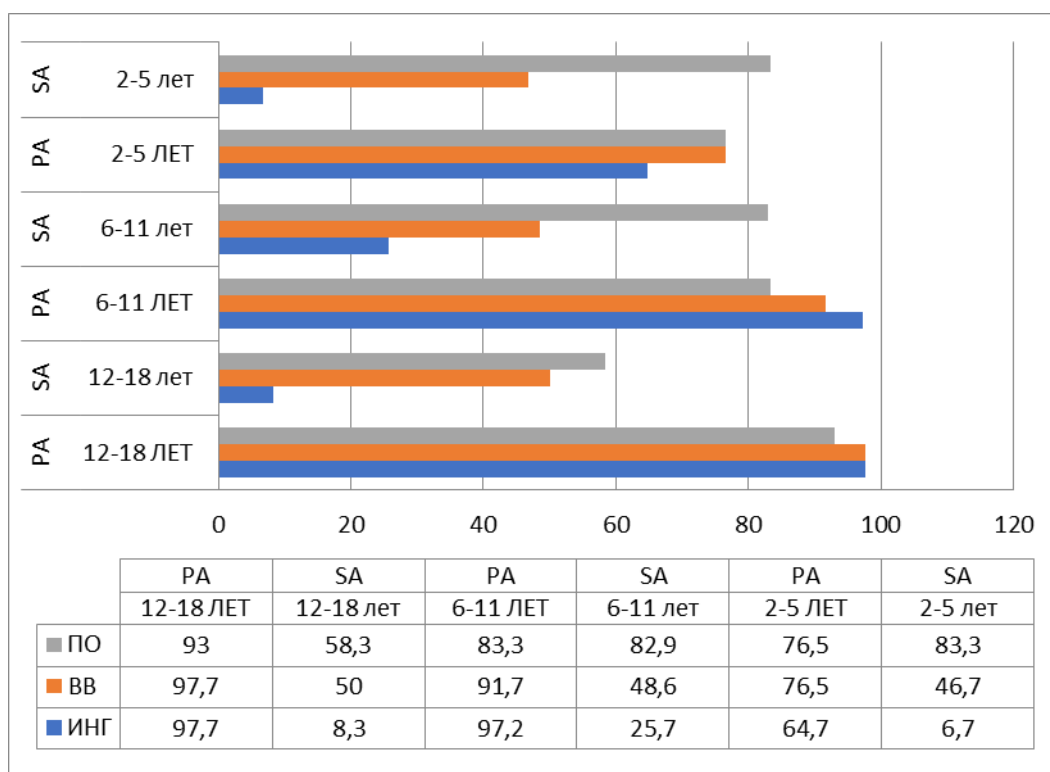
На Рисунке 12 отражена частота назначения АБТ больным МВ РФ в разных возрастных подгруппах при инфицировании *P. aeruginosa* и *S. aureus*



*Примечание* – PA – *P. aeruginosa*; SA – *S. aureus*; ИНГ – ингаляционная антибактериальная терапия, ВВ – внутривенная антибактериальная терапия, ПО – пероральная антибактериальная терапия

**Рисунок 12** – Частота назначения антибактериальной терапии больным муковисцидозом РФ в разных возрастных подгруппах при инфицировании *P. aeruginosa* и *S. aureus*

При хроническом инфицировании *P. aeruginosa* объем ингаляционной и внутривенной АБТ выше, чем в случае хронической инфекции *S. aureus*, частота назначения пероральных форм АМП не зависит от микробиологии респираторного тракта. При хроническом высеве *S. aureus* группа подросткового возраста достоверно чаще нуждается в терапии внутривенными АМП по сравнению с группами больных возраста от 2 до 6 лет и от 6 до 12 лет ( $p < 0,005$ ). В случае хронического высева *P. aeruginosa* больным подросткового возраста чаще проводится терапия ингаляционными АМП ( $p \leq 0,000$ ) и внутривенными АМП ( $p < 0,007$ ) по сравнению с больными младше 12 лет, по частоте назначения пероральных форм АМП различий между возрастными подгруппами не выявлено ( $p < 0,106$ ). На Рисунке 15 представлен объем АБТ, проводимой больным МВ СФО в разных возрастных группах при хроническом высеве *S. aureus* и *P. aeruginosa*.



Примечание – PA – *P. aeruginosa*; SA – *S. aureus*; ИНГ – ингаляционная антибактериальная терапия, ВВ – внутривенная антибактериальная терапия, ПО – пероральная антибактериальная терапия

**Рисунок 15** – Объем антибактериальной терапии, проводимой больным муковисцидозом СФО в разных возрастных подгруппах при хронической инфекции *S. aureus* и *P. aeruginosa*

В СФО отмечается более высокая частота терапии АМП различных форм во всех возрастных подгруппах, чем в целом по РФ. В СФО так же, как и в РФ, больным МВ подросткового возраста при хроническом высеве чаще проводится терапия ингаляционными АМП ( $p < 0,000$ ) и внутривенными АМП ( $p < 0,028$ ) по сравнению с пациентами младше 12 лет, по частоте назначения пероральных форм АМП различий между возрастными подгруппами не выявлено ( $p < 0,189$ ).

В 2017 г. в СФО не проведено трансплантаций легких и печени. Последняя трансплантация печени была проведена в 2015 г. больному из Красноярского края, в 2017 г. возраст пациента 14 лет. Последняя трансплантация легких проведена в 2016 г. больной из Алтайского края, в 2017 г. возраст пациентки 34 года.

Таким образом, анализ регистра показал, что у пациентов СФО преобладают мутации I-II класса, сопряженные с тяжелым течением заболевания. Среди пациентов СФО высокий процент инфицированных *S. aureus*, при этом у взрослых пациентов наблюдается существенное увеличение частоты встречаемости MRSA, также в сравнении с РФ высока распространенность хронического инфицирования *P. aeruginosa*, включая пациентов младшей возрастной подгруппы. Это обуславливает большой объем АБТ, увеличивающийся с возрастом пациентов. Отмечена высокая частота пероральной АБТ при всех видах инфицирования и во всех возрастных группах.

### **3.2. Изучение фармакокинетики амоксициллина у детей и подростков, больных муковисцидозом**

Нутритивный статус по результатам оценки ИМТ и перцентиля ИМТ удовлетворительный во всех подгруппах пациентов. В подгруппе 2–6 лет медиана перцентиля составила ИМТ: 47,2; в подгруппе 6–12 лет медиана перцентиля – ИМТ 52,80 (28,0–97,9); в подгруппе подростков 12–16 лет медиана перцентиля была 61,30. Минимальные значения ИМТ (14,5 кг/м<sup>2</sup>) и перцентиля ИМТ (10,8) наблюдались в подгруппе подростков 12–16 лет. Полученные ФКП возрастных подгрупп представлены в Таблице 37.

**Таблица 37** – Полученные дозы и фармакокинетические параметры амоксициллина в разных возрастных подгруппах

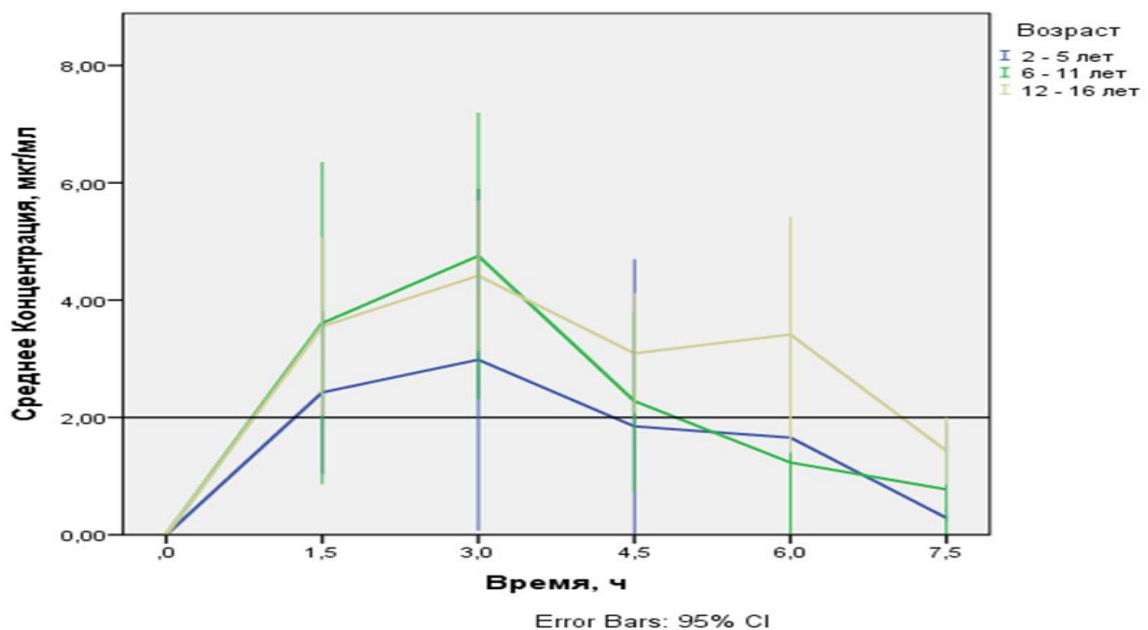
Параметры		Возрастные подгруппы			
		2–6 лет	6–12 лет	12–16 лет	Общая группа
N		5	5	9	19
Доза, мг/кг	Среднее ( $\pm$ SD)	30,8 (2,84)	32,1 (2,01)	31,03 (1,32)	31,25 (1,94)
	Медиана (min–max)	30 (28–34,5)	32 (30–35)	31,25 (29–32,7)	31,25 (28–35)
AUC <sub>0-t</sub> , мкг×ч/мл	Среднее ( $\pm$ SD)	12,64 (7,14)	18,02 (7,47)	21,51 (7,57)	18,26 (7,95)
	Медиана (min–max)	11,34 (6,88–24,81)	17,36 (10,35–26,26)	18,45 (10,44–31,48)	16,93 (6,88–31,48)
	CV, %	56,50	41,5	35,2	43,6
C <sub>max</sub> , мкг/мл	Среднее ( $\pm$ SD)	3,7 (1,90)	5,24 (1,26)	5,32 (1,16)	4,87 (1,51)
	Медиана (min–max)	2,79 (2,31–6,99)	4,86 (3,63–6,82)	5,47 (3–6,91)	4,98 (2,31–6,99)
	CV, %	51,4	24,1	21,8	31
T <sub>max</sub> , ч	Среднее ( $\pm$ SD)	1,8 (0,67)	2,4 (0,82)	3,33 (1,80)	2,68 (1,46)
	Медиана (min–max)	1,5 (1,5–3)	3 (1,5–3)	3 (1,5–6)	3 (1,5–6)
	CV, %	37,3	34,3	54,1	54,6
AUC <sub>0-номн</sub> , (мкг×ч/мл) / (мг/кг)	Среднее ( $\pm$ SD)	0,41 (0,21)	0,57 (0,26)	0,69 (0,25)	0,59 (0,26)
	Медиана (min–max)	0,4 (0,23–0,75)	0,57 (0,3–0,83)	0,64 (0,35–1,05)	0,52 (0,23–1,05)
	CV, %	52	44,9	35,7	43,6
C <sub>max номн</sub> , (мкг/мл) / (мг/кг)	Среднее ( $\pm$ SD)	0,12 (0,06)	0,16 (0,05)	0,17 (0,04)	0,16 (0,05)
	Медиана (min–max)	0,1 (0,07–0,21)	0,16 (0,1–0,21)	0,19 (0,1–0,22)	0,16 (0,07–0,22)
	CV, %	46,7	28,1	22,4	30

В общей группе пациентов полученная доза АМЦ составляла от 28,0 мг/кг до 34,5 мг/кг. Наименьшие значения медианы AUC<sub>0-t</sub>, мкг×ч/мл и AUC<sub>0-t норм</sub>, (мкг×ч/мл) / (мг/кг) (11,34 и 0,40 соответственно) были оценены в подгруппе детей в возрасте 2–6 лет. Наибольшие значения медианы AUC<sub>0-t</sub>, мкг×ч/мл и AUC<sub>0-t норм</sub>, (мкг×ч/мл) / (мг/кг) (18,45 и 0,64 соответственно) были получены в подгруппе подростков 12–16 лет. Аналогичная тенденция увеличения средних (медианных) значений ФКП с возрастом наблюдалась и для значений C<sub>max</sub> (мкг/мл) и C<sub>max норм</sub> (мкг/мл) / (мг/кг). В младшей возрастной подгруппе медианы составили 2,79 мкг/мл и 0,10 (мкг/мл) / (мг/кг), в подростковой подгруппе медианы – 5,47 мкг/мл и 0,16 (мкг/мл) / (мг/кг) соответственно.

Несмотря на то, что значения AUC были рассчитаны только за период 7,5 часов после дозирования, их можно в некотором приближении рассматривать как величины, обратные величине общего клиренса препарата (способности организма к элиминации лекарственных препаратов). По значениям AUC можно косвенно судить о тенденции зависимости общего клиренса АМЦ от возраста. По

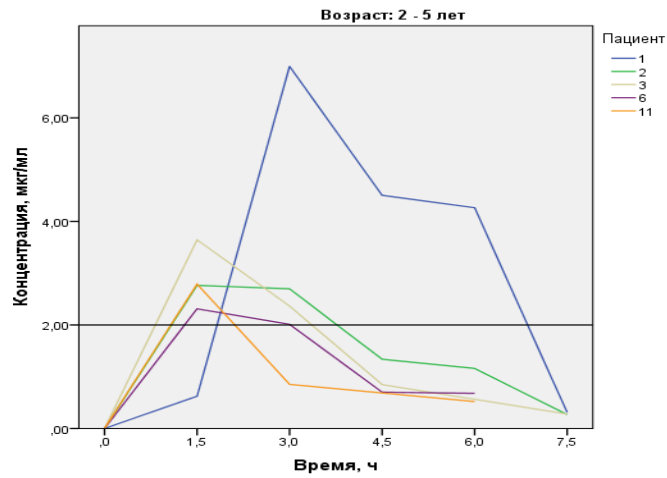
имеющимся данным можно предположить, что в среднем кажущийся общий клиренс АМЦ снижается с возрастом. Медиана времени достижения максимальной концентрации АМЦ в плазме крови в подгруппе детей 2–6 лет составила 1,5 часа (1,5–3,0 ч), в подгруппах 6–12 лет и 12–16 лет медиана была оценена как 3,0 часа. Наблюдалась высокая межиндивидуальная вариабельность всех ФКП. При этом наибольшие коэффициенты вариации CV (до 56,1%) наблюдались в подгруппе пациентов 2–6 лет для всех ФКП, за исключением  $T_{max}$ . Ниже представлены Рисунки (16–19) с изображением графиков динамики концентрации АМЦ, измеренной в течение 7,5 часов после однократного приема препарата по возрастным группам.

На Рисунке 16 отражена динамика средней концентрации в каждой возрастной подгруппе. У всех пациентов максимальная концентрация АМЦ достигала и превышала уровень 2 мг/мл (МПК взято для пневмококка). Однако, время, в течение которого концентрация антибиотика в крови превышает минимальную подавляющую концентрацию ( $MPK \leq 2$ ), различается по возрастным подгруппам и у пациентов внутри групп, что может влиять на эффективность проводимой терапии.

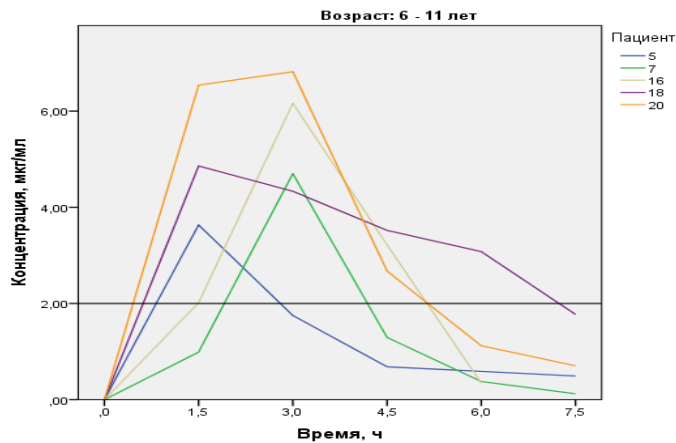


**Рисунок 16** – Динамика средней концентрации амоксициллина по возрастным подгруппам

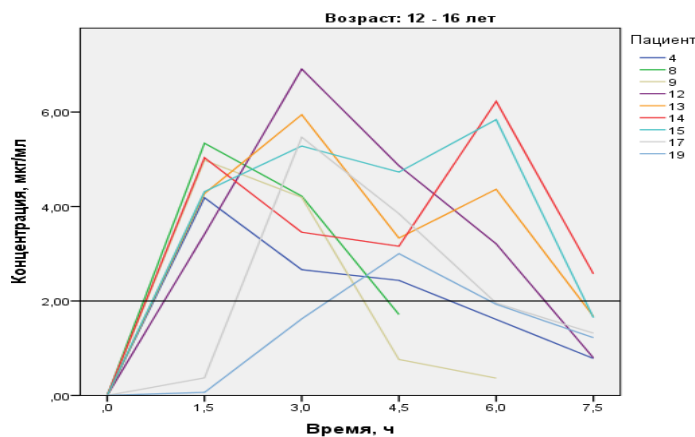
На Рисунках 17–19 представлены индивидуальные графики, отражающие динамику концентрации АМЦ, измеренной в течение 7,5 часов после однократного приема препарата, по возрастным группам



**Рисунок 17** – Динамика индивидуальных концентрации амоксициллина у пациентов 2–6 лет



**Рисунок 18** – Динамика индивидуальных концентрации амоксициллина у пациентов 6–12 лет



**Рисунок 19** – Динамика индивидуальных концентрации амоксициллина у пациентов 12–18 лет

На Рисунке 17 индивидуальные графики демонстрируют более низкие значения  $C_{\max}$  у большинства пациентов в подгруппе детей 2–6 лет по сравнению с другими возрастными подгруппами. На Рисунке 19, в подгруппе детей возраста 12–18 лет представлены наиболее высокие пиковые концентрации АМЦ и высокая вариабельность по времени достижения этого пика в плазме. Дисперсионный анализ ANOVA для логарифмически преобразованных  $AUC_{0-t \text{ norm}}$  и  $C_{\max \text{ norm}}$ , нормированных на дозу и массу тела, показал наличие тенденции роста в среднем обоих ФКП с возрастом ( $p = 0,096$  и  $0,084$  соответственно).

**Таблица 38** – ANOVA: попарные сравнения ФК параметров  $AUC_{0-t \text{ norm}}$  и  $C_{\max \text{ norm}}$  между возрастными подгруппами. Представлены отношения средних геометрических значений (%) с 95%-ми доверительными интервалами

Показатель	Возрастные подгруппы		Отношение средних (%)	p-значение (ANOVA)	95%-й доверительный интервал (%)
$AUC_{0-t \text{ norm}}$	2–6 лет	6–12 лет	70,82	0,230	39,46–127,25
		12–16 лет	56,61	0,033	33,79–94,93
$C_{\max \text{ norm}}$	2–6 лет	6–12 лет	69,42	0,088	45,38–106,29
		12–16 лет	66,17	0,033	45,38–96,27

Попарные сравнения возрастных групп (отношения средних геометрических с соответствующими 95%-ми доверительными интервалами для группы детей 2–6 лет по сравнению с группами детей 6–12 лет и 12–18 лет) показали:  $AUC_{0-t \text{ norm}}$  достоверно ниже в группе детей возраста 2–6 лет по сравнению с группой подростков 12–18 лет ( $p = 0,033$ ); значимых различий между подгруппой детей 2–6 лет и возрастной подгруппой 6–12 лет не выявлено ( $p = 0,230$ ). Также получены достоверно более низкие значения  $C_{\max \text{ norm}}$  АМЦ в группе детей 2–6 лет по сравнению с группой подростков ( $p = 0,033$ ), между группами детей в возрасте 2–6 лет и 6–12 лет получена тенденция к более низким значениям данного ФК показателя в группе 6–12 лет ( $p = 0,088$ ) (таблица 38). Между группами 6–12 и 12–16 лет значимые различия не были выявлены ни для  $AUC_{0-t \text{ norm}}$ , ни для  $C_{\max \text{ norm}}$  ( $p = 0,371$  и  $0,788$  соответственно).

Таким образом, получена высокая межиндивидуальная вариабельность всех изучаемых показателей ФК АМЦ, особенно в младшей возрастной группе. С возрастом выявлена тенденция к увеличению времени достижения максимальной

концентрации препарата в крови. В проведенном исследовании, при применении метода дисперсионного анализа ANOVA выявлены более низкие средние значения  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-7,5}$ , нормированные на дозу и массу тела пациентов, в группе детей 2–6 лет по сравнению с подростками, что может косвенно свидетельствовать об относительно более высоком в среднем кажущемся общем клиренсе АМЦ в этой возрастной подгруппе.

### 3.3. Изучение фармакокинетики ципрофлоксацина у детей и подростков, больных муковисцидозом

Полученные ФКП ципрофлоксацина для возрастных подгрупп представлены в Таблице 39.

**Таблица 39** – Полученные дозы и фармакокинетические параметры ципрофлоксацина по возрастным подгруппам

Показатель	2–6 лет (n = 9)		6–12 лет (n = 14)		12–18 лет (n = 10)	
	Среднее ± SD	CV (%)	Среднее ± SD	CV (%)	Среднее ± SD	CV (%)
Доза, мг/кг	21,40±3,38	–	21,97±3,65	–	21,12±2,21	–
$C_{\max}$ , мкг/мл	22,32±13,15	58,9	26,4±11,33	42,89	23,63±9,51	40,24
$T_{\max}$ , часы	1,68±0,53	31,42	2,67±1,2	44,89	2,72±1,47	53,99
$AUC_{0-t}$ мкг×ч/мл	69,84±35,29	50,54	85,44±38,55	45,13	100,53±46,6	46,31
$AUC_{0-t \text{ norm}}$ (мкг×ч/мл) / (мг/кг)	3,33±1,98	59,54	3,880±1,46	37,71	4,77±2,20	46,18
$C_{\max \text{ norm}}$ (мкг/мл) / (мг/кг)	1,03±0,545	52,98	1,1886±0,40	33,47	1,12±0,47	41,70

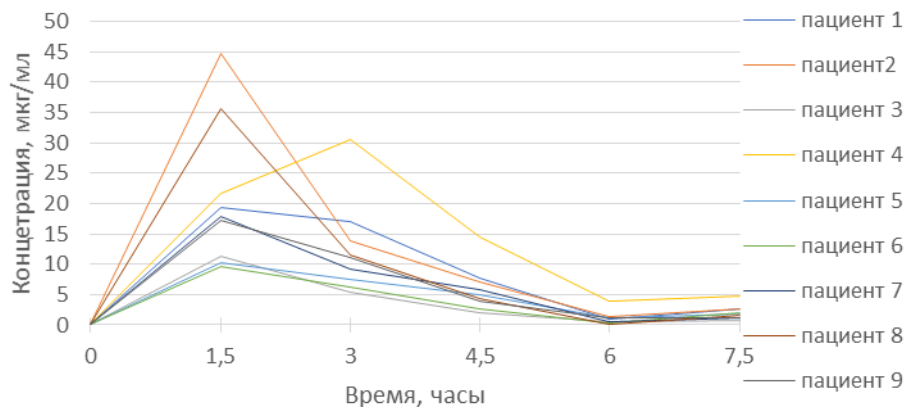
Наименьшие значения средних  $AUC_{0-t}$ , мкг×ч/мл и  $AUC_{0-t \text{ norm}}$ , (мкг×ч/мл) / (мг/кг) (69,84±35,29 и 3,33±1,98 соответственно) были оценены в подгруппе детей в возрасте 2–6 лет. Наибольшие значения средних  $AUC_{0-t}$ , мкг×ч/мл и  $AUC_{0-t \text{ norm}}$ , (мкг×ч/мл) / (мг/кг) (100,53±46,6 и 4,77±2,20 соответственно) были получены в подгруппе подростков 12–16 лет. Аналогичная тенденция роста средних значений ФКП с возрастом наблюдалась и для значений  $C_{\max}$  (мкг/мл) и  $C_{\max \text{ norm}}$  (мкг/мл) / (мг/кг). В младшей возрастной подгруппе средние значения  $C_{\max}$  (мкг/мл) и  $C_{\max \text{ norm}}$  (мкг/мл) / (мг/кг) составили 22,32±13,15 мкг/мл и 1,03±0,55 (мкг/мл) / (мг/кг),



в подростковой подгруппе средние значения  $C_{\max}$  (мкг/мл) и  $C_{\max \text{ норм}}$  (мкг/мл) / (мг/кг) составили  $23,63 \pm 9,51$  мкг/мл и  $1,12 \pm 0,47$  (мкг/мл) / (мг/кг) соответственно.

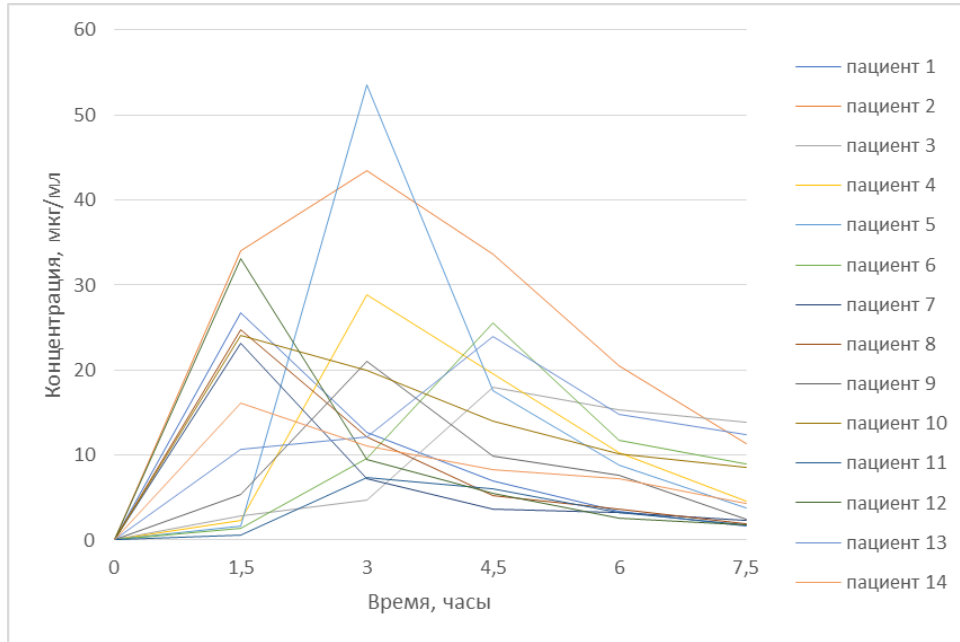
Хотя значения  $AUC_{0-t}$  были рассчитаны только за период 7,5 часов после дозирования, их можно в некотором приближении рассматривать как величины, обратные величине общего клиренса препарата. По имеющимся данным можно предположить, что в среднем кажущийся общий клиренс ЦПФ снижается с возрастом. Медиана времени достижения максимальной концентрации ЦПФ в плазме крови в подгруппе детей 2–6 лет составила 1,5 часа (1,5–3,0 ч), в подгруппах 6–12 лет и 12–16 лет медиана была оценена как 3,0 часа.

Наблюдалась высокая межиндивидуальная вариабельность всех ФКП. При этом наибольшие коэффициенты вариации (CV) наблюдались в подгруппе пациентов 2–6 лет для всех ФКП, за исключением  $T_{\max}$ . Ниже представлены Рисунки 20–22 с изображением графиков динамики концентрации ЦПФ, измеренной в течение 7,5 часов после однократного приема препарата по возрастным группам.

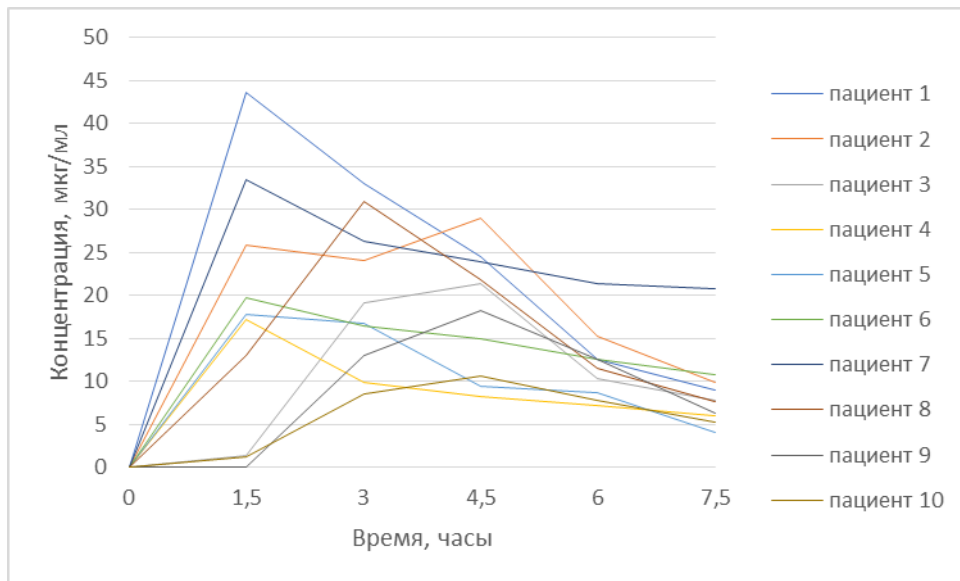


**Рисунок 20** – Динамика индивидуальных концентраций ципрофлоксацина в группе больных возраста 2–6 лет

$T_{\max}$  ЦПФ находится в интервале от 1,5 до 4,5 часов. В возрастной группе от 2 до 6 лет  $T_{\max}$  составил 1,5 часа (за исключением одного пациента 3 лет с  $T_{\max}$  равным 3 ч). Средний возраст пациентов с  $T_{\max}$  1,5 часа составил  $8,42 \pm 4,79$  лет. При удлинении  $T_{\max}$  до 4,5 часов возраст больных  $11,86 \pm 3,84$  лет. Удлинение времени достижения максимальной концентрации ЦПФ в плазме крови происходит одновременно с увеличением возраста пациентов.



**Рисунок 21** – Динамика индивидуальных концентраций ципрофлоксацина в группе больных возраста 6–12 лет



**Рисунок 22** – Динамика индивидуальных концентраций ципрофлоксацина в группе больных возраста 12–18 лет

При визуальной оценке индивидуальных графиков изменения концентрации ЦПФ у детей разных возрастных групп выявлена тенденция к более высоким значениям максимальной концентрации препарата у детей возраста старше 6 лет по сравнению с подгруппой детей 2–6 лет. Полученные результаты могут косвенно свидетельствовать о более высокой интенсивности общего клиренса препарата у детей младшей возрастной подгруппы.

### 3.4. Изучение влияния генотипа ферментов биотрансформации ксенобиотиков 1-й и 2-й фаз на фармакокинетические параметры ципрофлоксацина у детей и подростков

В исследовании участвовали 35 детей (21 девочка и 14 мальчиков). В Таблице 40 указаны возраст, пол и число пациентов в подгруппах, образованных генотипами ферментов монооксигеназ семейства цитохромов P450, глутатион-S-трансфераз и N-ацетилтрансфераз.

**Таблица 40** – Возраст и пол пациентов с разными генотипами генов ферментов монооксигеназ семейства цитохромов P450, глутатион-S-трансфераз и N-ацетилтрансфераз

	Генетические варианты	N		Возраст, годы	Мужской пол
				Среднее ( $\pm$ SD)	
Монооксигеназы семейства цитохромов P <sub>450</sub>	CYP2C9*3 (с.1075A>C)	AA	25	8,24 (4,22)	9
		AC	6	9,88 (5,38)	5
		CC	1	12	0
	CYP2C9*2 (с.430C>T)	CC	27	9,1 (4,6)	10
		CT	5	6,8 (3,6)	4
	CYP2C19*2 (с.681G>A)	GG	22	8,4 (4,5)	8
		GA	9	9,4 (4,8)	5
		AA	1	10,0	1
	CYP2D6*4 (1846G>A).	GG	19	8,9 (4,3)	6
		GA	12	8,64 (4,9)	7
AA		1	6,0	1	
Глутатион-S-трансфераз	GSTT1	N/N	26	9,4 (4,5)	9
		D/D	6	6,7 (2,6)	4
	GSTM1	Без делеции	14	9,5 (4,8)	9
		«Нулевой генотип»	18	8,5 (4,1)	4
	GSTP1	AA	15	8,2 (4,9)	5
		AG	14	9 (4,3)	8
GG		2	9 (5,7)	1	

## Продолжение таблицы 40

	Генетические варианты	N		Возраст, годы	Мужской пол
				Среднее ( $\pm$ SD)	
N-ацетилтрансферазы	NAT2(282C>T)	CC	18	8,16 $\pm$ 4,29	8
		CT	13	9,47 $\pm$ 4,72	6
	NAT2(590G>A)	GG	21	9 $\pm$ 4,44	9
		GA	11	8,31 $\pm$ 4,64	5
	NAT2(341T>C).	TT	7	9,0 $\pm$ 3,40	2
		TC	14	10,13 $\pm$ 4,78	7
		CC	11	6,83 $\pm$ 3,66	5
	NAT2 481C>T	CC	8	9,4 $\pm$ 4,70	3
		CT	14	9,79 $\pm$ 4,39	6
		TT	10	6,6 $\pm$ 3,98	5
	NAT2 803A> G	AA	7	8,67 $\pm$ 4,85	5
		AG	13	10,38 $\pm$ 4,29	5
		GG	11	6,82 $\pm$ 4,14	4

В ходе исследования выбыло 2 пациента – у одного отмечено развитие рвоты при приеме препарата, второй пациент исключен в связи с аллергической реакцией на ципрофлоксацин в анамнезе, о чем не было сообщено ранее. У одной пациентки не определен фармакогенетический профиль.

Генотип 7/7 гена глутамат-цистеинлигазы GCLC был выявлен у 14 пациентов, среди которых 5 мальчиков. Средний возраст пациентов в этой подгруппе составил 9,71 (4,65) лет. В Таблице 41 представлены параметры физического развития в группах пациентов с различными генотипами полиморфизма гена CYP2C9\*3 (I359L, с.1075A>C).

**Таблица 41** – Параметры физического развития пациентов с различными генотипами полиморфизма гена CYP2C9\*3 (I359L, с.1075A>C)

Параметры	Статистические показатели	Генотипы		
		AA	AC	CC
Вес, кг	N	25	8	1

## Продолжение таблицы 41

Параметры	Статистические показатели	Генотипы		
		AA	AC	CC
Вес, кг	Среднее ( $\pm$ SD)	27,82 (13,05)	32,3 (14,70)	51
	Медиана (75% Q3-25% Q1)	24,5 (32,8-18,0)	35,25 (43,70-20,25)	51
	CV	47,03	45,5	-
Рост, см	N	25	8	1
	Среднее ( $\pm$ SD)	127,49 (22,45)	130 (28,63)	166
	Медиана (75% Q3-25% Q1)	125 (142-112)	137,75 (155-110)	-
	CV	17,61	21,91	-
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	N	25	8	1
	Среднее ( $\pm$ SD)	16,16 (2,30)	17,64 (2,78)	18,5
	Медиана (75% Q3-25% Q1)	15,4 (18,0-14,3)	16,75 (18,65-15,9)	18,5
Перцентиль ИМТ	N	25	8	1
	Среднее ( $\pm$ SD)	39,67 (29,79)	51,62 (33,35)	70,1
	Медиана (75% Q3-25% Q1)	32,20 (61,3-14,7)	51,35 (78,60-22,20)	-
	CV	75,09	64,60	-

Ниже в Таблице 42 представлены ФК параметры ЦПФ в подгруппах пациентов, образованных различными генотипами полиморфизма гена *CYP2C9\*3* (*I359L, c.1075A>C*).

**Таблица 42** – Фармакокинетические параметры ципрофлоксацина у детей с различными генотипами полиморфизма гена *CYP2C9\*3* (*I359L, c.1075A>C*)

Параметры	Статистические показатели	Генотипы		
		AA	CA	CC
Доза, мг/кг	N	25	7	1
	Среднее ( $\pm$ SD)	21,51 (3,46)	19,14 (8,76)	20
	Медиана (75% Q3-25% Q1)	20 (24-19,5)	21,7 (24,5-18,8)	20
	CV	16,1	45,76	

Продолжение таблицы 42

Параметры	Статистические показатели	Генотипы		
		AA	CA	CC
Концентрация в точке 1, мкг/мл	N	25	6	1
	Среднее ( $\pm$ SD)	18,72 (13,17)	16,19 (10,31)	1,4
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	17,89 (25,8-9,58)	15,16 (19,79-10,69)	1,4
	CV	70,33	63,69	-
Концентрация в точке 2, мкг/мл	N	25	6	1
	Среднее ( $\pm$ SD)	17,37 (12,19)	16,93 (9,89)	19,2
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	12,7 (21-9,43)	14,26 (26,3-11,17)	19,2
	CV	70,20	58,40	-
Концентрация в точке 3, мкг/мл	N	25	5	1
	Среднее ( $\pm$ SD)	11,78 (8,83)	20,55 (3,94)	21,4
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	8,26 (17,6-5,56)	21,85 (23,89-18,0)	21,4
	CV	75,04	19,17	-
Концентрация в точке 4, мкг/мл	N	14	4	1
	Среднее ( $\pm$ SD)	5,16 (4,14)	11,27 (4,78)	7,92
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	4,0 (5,16-2,6)	12,6 (14,06-8,48)	7,92
	CV	80,12	42,39	-
Концентрация в точке 5, мкг/мл	N	25	6	1
	Среднее ( $\pm$ SD)	4,18 (3,14)	11,08 (6,55)	7,8
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	2,6 (5,96-1,84)	11,6 (13,9-7,62)	7,8
	CV	75,24	59,14	-
AUC <sub>0-t</sub> , мкг*ч/мл	N	25	6	1
	Среднее( $\pm$ SD)	84,13 (42,61)	104,59 (37,47)	80,73
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	75,62 (107,94-61,17)	100,51 (123,20-74,60)	80,73
	CV	50,64	35,83	-
C <sub>max</sub> , мкг/мл	N	25	6	1
	Среднее( $\pm$ SD)	25,31 (11,94)	23,92 (6,88)	21,4
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	24,09 (30,61-17,81)	21,90 (30,9-18)	21,4
	CV	47,17	28,75	-
T <sub>max</sub> , ч	N	25	6	1
	Среднее( $\pm$ SD)	2,22 (1,07)	2,75 (1,48)	4,5
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	1,5 (3,0-1,5)	2,25 (4,5-1,5)	4,5
	CV	48,25	53,63	-

## Продолжение таблицы 42

Параметры	Статистические показатели	Генотипы		
		AA	CA	CC
$AUC_{0-t}$ norm, (мкг*ч/мл) / (мг/кг)	N	25	6	1
	Среднее( $\pm$ SD)	3,95 (2,02)	4,69 (1,49)	4,04
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	3,31 (4,56-2,89)	4,59 (5,68-3,97)	4,04
	CV	51,15	31,78	-
$C_{max}$ norm, (мкг/мл) / (мг/кг)	N	25	6	1
	Среднее( $\pm$ SD)	1,17 (0,48)	1,08 (0,30)	1,07
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	1,05 (1,45-0,83)	1,08 (1,37-0,82)	1,07
	CV	41,51	27,71	-

Через 3 часа от приема препарата наибольшие значения медианы концентрации ЦПФ, мкг/мл, в точках 3,4,5 отмечались у группы пациентов с вариантами генотипа СА и СС (21,85; 12,6 и 11,6 соответственно).

В группе с «нормальным» генотипом АА значения медианы площади под кривой «концентрация–время» ( $AUC_{0-t}$ , мкг×ч/мл) достигли уровня 75,62, в группе с генотипом СА и СС медианы  $AUC_{0-t}$ , мкг×ч/мл составили 100,51 и 80,73 соответственно.

По пиковой концентрации ( $C_{max}$ , мкг/мл) ЦПФ различий в группах не получено. В группе с «медленными» генотипами СА и СС медиана времени достижения максимальной концентрации ЦПФ ( $T_{max}$ , час) в плазме крови была выше, чем в группе «нормальных» метаболизаторов с генотипом АА – 1,5 (3,0–1,5) и 2,25 (4,5–1,5) соответственно.

По нормированным значениям  $C_{max\ norm}$  (мкг/мл) / (мг/кг) группы в средних и медианных значениях не отличались. Медиана  $AUC_{0-t\ norm}$  (мкг×ч/мл) / (мг/кг) в группе «нормальных» метаболизаторов составляла 3,31, в группе с генотипом СА и СС 4,59 и 4,04 соответственно. При проверке гипотез о равенстве групповых средних и дисперсий для каждого из количественных признаков: в подгруппах АА, СА, СС, образованных качественным признаком «полиморфизм гена  $CYP2C9*3\ I359L(c.1075A>C)$ » выявлено различие в подгруппах АА, СА, СС по

концентрации ЦПФ в точке 5, через 7,5 часов от начала приема препарата. Результат анализа представлен в Таблице 43.

**Таблица 43** – Результат сравнения групповых средних концентрации ципрофлоксацина в точке 5 для группирующего признака «полиморфизм *CYP2C9\*3 I359L(c.1075A>C)*» в подгруппах генотипов AA, CA, CC

Название количественного признака	Групповые средние/объем наблюдений			Уровни значимости «р»	
				Критерий Краскела – Уоллиса	Критерий Ван дер Вардена
	AA	CA	CC		
Концентрация ципрофлоксацина в точке 5	4,18/25	11,08/6	7,80/1	0,05	0,04

Проведен дискриминантный анализ для выявления взаимосвязи между зависимой переменной «полиморфизм гена *CYP2C9\*3 I359L(c.1075A>C)*» и ФКП ЦПФ, в подгруппах генотипов AA и CA. С помощью пошагового алгоритма в дискриминантные функции отобраны два значимых предиктора – концентрация ЦПФ в точках 3 и 5. Достигнутые уровни значимости для этих признаков не превышали 0,03. Результат дискриминантного анализа представлен в Таблице 44.

**Таблица 44** – Результат дискриминантного анализа с зависимой переменной «полиморфизм гена *CYP2C9\*3 I359L(c.1075A>C)*» и фармакокинетическими параметрами ципрофлоксацина

N = 30	Результат анализа дискриминантной функции; шаг 2, N переменных в модели 1: 2; группирующие: <i>CYP2C9*3 I359L(c.1075A&gt;C)</i> (2 группы) Wilks' Lambda: ,42029 аппроксимация. F (2,27) = 18,621; p < 0,00001					
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,27)	p-value	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
Концентрация ципрофлоксацина в точке 5	0,857958	0,489875	28,11609	0,000014	0,380098	0,619902
Концентрация ципрофлоксацина в точке 3	0,500211	0,840231	5,13404	0,031690	0,380098	0,619902

Средний процент правильной переклассификации был равен 96,67%. Из теории дискриминантного анализа следует что, чем выше процент правильной переклассификации, тем лучше признаки, вошедшие в дискриминантные функции, объясняют различие сравниваемых групп. В Таблице 45 приведен результат переклассификации наблюдений в двух группах сравнения, с использованием дискриминантных функций с 2 введенным признаками. Как видно во втором столбце (процент правильной переклассификации) наиболее



хорошо классифицируется по указанным выше признакам группа с генотипом АА – 100%. Тогда как для второй группы, с генотипом СА процент переклассификации составляет 80%.

**Таблица 45** – Результат переклассификации наблюдений 2 групп сравнения, с использованием дискриминантных функций со всеми включёнными признаками для зависимой переменной «полиморфизм гена *CYP2C9\*3 I359L(c.1075A>C)*»

Группы	Матрица классификации. Строки: Наблюдаемая классификация. Предсказываемая классификация		
	Процент правильной переклассификации	G 1:0, p=0,83333	G 2:1, p=0,16667
АА	100,0000	25	0
СА	80,0000	1	4
Общий %	96,6667	26	4

Проведена оценка наличия многомерных связей между одной группирующей переменной «полиморфизм *CYP2C9\*3 I359L(c.1075A>C)*» и набором остальных качественных (группирующих) и количественных признаков методом логистической регрессии. Результаты такого анализа позволяют установить подмножество признаков (предикторов), влияющих на вероятность отнесения конкретного наблюдения в одну из анализируемых подгрупп. Для анализа выделено 3 группы сравнения: группа 0 – отсутствие данного полиморфизма (N = 24), группа 1 – наличие данного полиморфизма в гетерозиготном состоянии (N = 5), группа 2 – наличие данного полиморфизма в гомозиготном состоянии (N = 1). Всего было получено несколько десятков уравнений логит-регрессии, из которых производился отбор уравнения, имеющего самые высокие значения верного предсказания – более 80%. В Таблице 46 приведены параметры уравнения логит-регрессии, с процентом конкордации (Percent Concordant), равным 91,3%.

**Таблица 46** – Оценка параметров логистической регрессии у пациентов с различными вариантами генотипов: АА, СА, СА гена *CYP2C9 I359L (c.1075A>C)*

Предиктор	Коэфф. регрессии	Стандартизованный коэфф. регрессии	Статистика Вальда $\chi^2$	Уровень значимости	Стандартная ошибка
Концентрация ципрофлоксацина в точке 5	-0,3432	-0,8954	7,2051	0,0073	0,1278

В 91,3% случаев уравнение логит-регрессии правильно предсказывает из какой группы то или иное наблюдение. Коэффициент D-Зомера (Somers' D), отражающий силу связи предсказания и факта (нуль – полное несовпадение, 1 – полное), для уравнения с одним предиктором «концентрация ЦПФ в точке 5» равен 0,826. Анализ взаимосвязи между исследуемыми показателями в пределах группы с различными генотипами полиморфизма гена *CYP2C9\*3 I359L(c.1075A>C)* позволил установить, что значения концентрации ЦПФ в точке 5, через 7,5 часов от начала приема препарата значимо выше в группе с генотипом СА по сравнению с группой, имеющей генотип АА. Также был проведен статистический анализ методом логистической регрессии с исключением признака – концентрация ЦПФ в точках отбора проб 1, 2, 3, 5.

В ходе статистического анализа получено уравнение, окончательный вид которого с оценкой параметров представлен в Таблице 47.

**Таблица 47** – Оценка параметров логистической регрессии с зависимой переменной «полиморфизм гена *CYP2C9\*3 I359L (c.1075A>C)*»

<i>Предиктор</i>	<i>Кэфф. регрессии</i>	<i>Стандартизованный кэфф. регрессии</i>	<i>Статистика Вальда <math>\chi^2</math></i>	<i>Уровень значимости</i>	<i>Стандартная ошибка</i>
Свободный член 1 (генотип СА)	3,3573		5,7513	0,0165	1,4000
$C_{max}$ , мкг/мл	0,4371	2,6625	4,6479	0,0311	0,2027
AUC, мкг×час/мл	-0,0900	-2,0260	4,1340	0,0420	0,0442
Общая доза ципрофлоксацина, мг	-0,0050	-0,7412	4,2320	0,0397	0,0024
Хроническая стафилококковая инфекция	3,9051	0,9151	6,3188	0,0119	1,5535

Для данного уравнения процент конкордации составил 92,5%, коэффициент Д-Зомера 0,856.

При сравнении величины модулей стандартизованных коэффициентов регрессии выявлены ФК предикторы  $C_{max}$ , мкг/мл и  $AUC_{0-7,5}$ , мкг×час/мл, которые наиболее тесно связано с зависимым признаком «полиморфизм гена *CYP2C9\*3 I359L (c.1075A>C)*».

Наличие генотипов СА и СС взаимосвязано с высокими значениями  $AUC_{0-7,5}$ , мкг×час/мл, в сравнении с группой АА. Однако, для этих подгрупп характерны

более низкие значения  $C_{max}$ , мкг/мл. Предиктор «общая доза ЦПФ» также вошла как предиктор в уравнение, но с наименьшим модулем. В подгруппе СА пациенты получили большую общую дозу ЦПФ. Отсутствие хронической стафилококковой инфекции связано с генотипом СА. Хроническая синегнойная инфекция была введена как предиктор при проведении анализа методом логистической регрессии, но взаимосвязи с генотипом АА, СА и СС не выявлено.

Таблицы с клинико-демографическими характеристиками детей и подростков с различными генотипами по полиморфным вариантам генов *CYP2C9\*2 (R144C, c.430C>T)*, *CYP2C9\*3 (I359L, c.1075A>C)* и *CYP2C19\*2 (681G>A)* не приводятся. «При проверке гипотез о равенстве групповых средних и дисперсий для каждого из количественных признаков с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и оценке непараметрических критериев Ван дер Вардена, медианного критерия, Краскела – Валлиса, Сиджела – Тюки и Ансари – Брэдли, при сравнении распределений этих количественных признаков отдельно в подгруппах, образованных генотипами *CYP2C9\*2 (R144C, c.430C>T)*, *CYP2C9\*3 (I359L, c.1075A>C)* и *CYP2C19\*2 (681G>A)* различий не установлено. При проведении дискриминантного анализа взаимосвязи для каждой из зависимых переменных: «полиморфизм гена *CYP2C9\*2 (R144C, c. 430 C>T)*», «полиморфизм гена *CYP2C9\*3 (I359L, c.1075A>C)*», «полиморфизм *CYP2C19\*2 (681G>A)*» и их подгрупп с различными вариантами генотипов с указанными ранее количественными признаками не выявлено. Построение модели логистической регрессии с использованием пошагового алгоритма исключения и включения предикторов не получено значимых ассоциаций между наличием генотипами указанных генов и ФКП ЦПФ. Таблицы не приводятся» [290].

В Таблице 48 представлены параметры физического развития в группах пациентов с различными генотипами полиморфизма гена *CYP2D6\*4 (1846 G> A)*. В Таблице 49 ФК параметры ЦПФ при различных генотипах.

**Таблица 48** – Параметры физического развития в группах пациентов с различными генотипами полиморфизма гена *CYP2D6\*4 (1846G> A)*

Показатели	Значение	<i>CYP2D6*4 (1846 G&gt; A)</i>
------------	----------	--------------------------------

		GG	GA	AA
Вес, кг	N	19	14	1
	Среднее( $\pm$ SD)	29,21 (13,50)	30,79 (14,68)	19,0
	Медиана (75%Q- 25%Q1)	25,5 (38,5-18,0)	29,4 (46,0-15,2)	19,0
	CV	46,23	47,66	-

Продолжение таблицы 48

Показатели	Значение	CYP2D6*4 (1846 G> A)		
		GG	GA	AA
Рост, см	N	19	14	1
	Среднее( $\pm$ SD)	129,88 (23,10)	129,75 (26,93)	114
	Медиана (75%Q- 25%Q1)	129,0 (143-117)	139,75 (154,5-97,0)	114
	CV	17,79	20,76	-
ИМТ	N	19	14	1
	Среднее( $\pm$ SD)	16,31 (2,27)	17,09 (2,73)	14,6
	Медиана (75%Q- 25%Q1)	16,4 (18,1-14,3)	16,35 (19,3-15,40)	14,6
	CV	13,94	15,96	-
Перцентиль ИМТ	N	19	14	1
	Среднее( $\pm$ SD)	42,8 (31,42)	44,96 (31,32)	32,2
	Медиана (75%Q- 25%Q1)	32,80 (70,1-14,7)	43,20 (65,5-13,2)	32,2
	CV	73,41	69,65	-

Таблица 49 – Фармакокинетические параметры ципрофлоксацина у детей с различными генотипами полиморфного варианта CYP2D6\*4(1846G&gt;A)

Показатель	Значение	GG	GA	AA
Доза, мг/кг	N	19	13	1
	Среднее ( $\pm$ SD)	21,32 (3,13)	20,01 (6,81)	26,7
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	20,0 (24,5-19,4)	21,7 (22,8-19,6)	26,7
	CV	14,67	34,05	
Концентрация в т.1, мкг/мл	N	19	12	1
	Среднее ( $\pm$ SD)	15,25 (12,51)	20,84 (13,03)	26,8
	Медиана (75%Q3- 25%Q1)	17,31 (24,09-2,30)	18,51 (33,60-10,96)	26,8
	CV	82,03	62,52	
Концентрация в	N	19	12	1

т.2, мЛГ/мл	Среднее ( $\pm$ SD)	17,16 (11,07)	18,01 (12,89)	12,7
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	13,8 (21,0-9,6)	11,81 (30,76-8,37)	12,7
	CV	64,51	71,55	

## Продолжение таблицы 49

Концентрация в т.3, мЛГ/мл	N	19	12	1
	Среднее ( $\pm$ SD)	13,86 (7,98)	13,51 (10,43)	7,00
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	11,94 (19,6-7,0)	11,34 (22,93-4,95)	7,00
	CV	57,56	77,14	-
Концентрация в т.4, мЛГ/мл	N	13	5	1
	Среднее ( $\pm$ SD)	5,83 (3,74)	9,31(6,77)	3,0
	Медиан (75%Q3-25%Q1)	4,40 (6,88-3,72)	12,56 (12,64-2,60)	3,0
	CV	64,26	72,72	-
Концентрация в т.5, мЛГ/мл	N	19	12	1
	Среднее ( $\pm$ SD)	5,71 (5,03)	5,71 (4,44)	1,7
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	4,09 (8,55-2,30)	5,32 (9,89-1,69)	1,7
	CV	88,06	77,78	-
AUC <sub>0-t</sub> , мкг*ч/мл	N	19	12	1
	Среднее( $\pm$ SD)	83,89(31,87)	95,18 (55,02)	75,53
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	74,59 (107,94-61,79)	89,96 (125,33-50,15)	75,53
	CV	37,88	57,81	-
C <sub>max</sub> , мкг/мл	N	19	12	1
	Среднее( $\pm$ SD)	24,45(10,32)	25,53 (12,62)	26,8
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	21,4 (28,8-17,89)	27,31 (34,33-14,26)	26,8
	CV	42,20	49,42	-
T <sub>max</sub> , ч	N	19	12	1
	Среднее( $\pm$ SD)	2,53 (1,33)	2,25 (1,01)	1,5
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	1,5 (4,5-1,5)	1,5 (3,0-1,5)	1,5
	CV	52,56	44,94	-
AUC <sub>0-t norm</sub> , (мкг*ч/мл) / (мг/кг)	N	19	12	1
	Среднее( $\pm$ SD)	3,96 (1,42)	4,41 (2,56)	2,83
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	3,68 (4,56-3,06)	3,86 (6,15-2,48)	2,83
	CV	35,89	58,16	-

Стах норм, (мкг/мл) / (мг/кг)	N	19	12	1
	Среднее( $\pm$ SD)	1,13 (0,37)	1,18 (,57)	1,00
	Медиана (75% Q3-25% Q1)	1,05 (1,38-0,94)	1,31 (1,48-0,68)	1,00
	CV	32,47	48,49	-

Получена высокая вариабельность в каждой из трех подгрупп у всех ФКП. Значения средних значений и медиан не имели явных различий в подгруппах. «При проверке гипотез о равенстве групповых средних и дисперсий для каждого из количественных признаков с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и оценке непараметрических критериев Ван дер Вардена, медианного критерия, Краскела – Валлиса, Сиджела – Тьюки и Ансари – Брэдли, при сравнении распределений этих количественных признаков отдельно в подгруппах GG, GA и AA образованных качественным признаком «полиморфизм *CYP2D6*\*4(1846G>A)» различий не установлено. При проведении дискриминантного анализа взаимосвязи между зависимой переменной «полиморфизм *CYP2D6*\*4(1846G>A)» и подгрупп с вариантами генотипов GG, GA и AA с указанными ранее количественными признаками не выявлено. При построении модели логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов отобрано уравнение логистической регрессии» [290] с процентом конкордации, равным 100% и коэффициентом D-Зомера равным 1,000. Данное уравнение с оценкой параметров приведено в Таблице 50.

**Таблица 50** – Оценка параметров логистической регрессии у пациентов с различными вариантами генотипов: GG, GA, AA гена *CYP2D6*\*4 (1846G>A)

Предиктор	Коэфф. регрессии	Стандартная ошибка	Статистика Вальда $\chi^2$	Уровень значимости	Стандартизованный коэфф. регрессии
Свободный член 0 (генотип GG)	-1495,1	860,1	3,0219	0,0821	–
Свободный член 1 (генотип GA)	-1428,2	821,7	3,0212	0,0822	–
Возраст, лет	25,6330	15,2937	2,8091	0,0937	59,9328

Вес, кг	25,2035	14,7289	2,9280	0,0871	187,1
Рост, см	6,5305	3,7882	2,9719	0,0847	83,1126
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	19,7351	11,4131	2,9900	0,0838	27,7247
Доза ципрофлоксацина, мг/кг	35,1704	20,2638	3,0124	0,0826	63,7317
AUC, мкг×час/мл	1,8107	1,0713	2,8565	0,0910	40,7737
Общая доза ципрофлоксацина, мг	-2,2508	1,3090	2,9566	0,0855	-333,5

Продолжение таблицы 50

<i>Предиктор</i>	<i>Коэфф. регрессии</i>	<i>Стандартная ошибка</i>	<i>Статистика Вальда <math>\chi^2</math></i>	<i>Уровень значимости</i>	<i>Стандартизованный коэфф. регрессии</i>
Поражение печени без цирроза	-71,2019	42,1590	2,8524	0,0912	-37,3079
$C_{\max \text{ норм}}$ на мг/кг	-90,7806	53,5454	2,8744	0,0900	-22,4050
Мекониевый илеус	133,0	80,4820	2,7325	0,0983	24,9956

В подгруппу GG вошли пациенты более старшего возраста, что объясняет высокие значения физического развития в группе GG, по сравнению с подгруппами GA и AA. Выявлена взаимосвязь генотипа GG и мекониевого илеуса в анамнезе. Поражение печени с более высокой частотой встречалось в подгруппе генотипов GA и AA. Значения площади под кривой «концентрация – время» выше в подгруппе GG, что сопоставимо с возрастными особенностями группы. Высокие значения  $C_{\max \text{ норм}}$  на мг/кг взаимосвязаны с генотипами AG и AA.

Таблицы с клинико-демографическими показателями и ФКП ЦПФ детей и подростков в подгруппах, образованных генотипами полиморфизма гена *GSTM1* не приводятся. При проверке гипотез о равенстве групповых средних и дисперсий для каждого из количественных признаков: в подгруппах без делеции и «нулевого» генотипа, образованных качественным признаком *GSTM1* различий и не установлено. Также не установлено различий в подгруппах генотипов NN и DD гена *GSTT1*.

При проведении дискриминантного анализа взаимосвязи между зависимой переменной «GSTM1» и подгрупп: без делеции и «нулевой генотип» с указанными ранее количественными признаками не выявлено.

С помощью метода логистической регрессии была изучена взаимосвязь между зависимой переменной: полиморфизм гена *GSTP1* и целым рядом количественных и качественных признаков.

При проведении анализа методом логистической регрессии с зависимым признаком взаимосвязи между ФКП ЦПФ и генотипами полиморфизма гена *GSTP1* не выявлено. Дискриминантный анализ и анализ с помощью метода логистической регрессии также проведен для зависимой переменной «GSTT1», в ходе обработки данных взаимосвязи с ФКП ЦПФ и генотипами NN и DD не выявлено. Таблицы не приводятся. В Таблице 51 представлены показатели физического развития детей с различными генотипами полиморфизма гена *GSTP1*.

**Таблица 51** – Показатели физического развития детей с различными генотипами полиморфизма гена *GSTP1*

Показатели	Статистические показатели	Генотипы по гену <i>GSTP1</i>		
		AA	AG	GG
Вес, кг	N	15	16	2
	Среднее ( $\pm$ SD)	29,09 (15,29)	28,35 (11,70)	32 (19,80)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	25,0 (46,0–15,2)	26,0 (35,75–19,25)	32,0 (46–18)
	CV	52,54	41,28	61,87
Рост, см	N	15	16	2
	Среднее ( $\pm$ SD)	126,81 (28,48)	128,97 (19,24)	133,25 (30,05)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	129,0 (154–97)	128,5 (141,25–115,50)	133,25 (154,50–112,0)
	CV	22,45	14,92	22,55
ИМТ	N	15	16	2
	Среднее ( $\pm$ SD)	16,73 (2,40)	16,28 (2,58)	16,8 (3,54)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	16,40 (18,5–14,9)	15,80 (16,95–14,55)	16,8 (19,3–14,3)
	CV	14,32	15,86	21,04
Перцентиль ИМТ	N	15	16	2
	Среднее ( $\pm$ SD)	46,83 (33,23)	38,18 (29,55)	45,65 (28,07)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	47,2 (77,3–14,7)	32,05 (54,05–12,0)	45,65 (65,50–25,80)
	CV	70,96	77,38	61,49

В Таблице 52 представлены ФКП ЦПФ у детей с различными генотипами полиморфизма гена *GSTP1*.



**Таблица 52 – Фармакокинетические параметры ципрофлоксацина у детей с различными генотипами полиморфизма гена *GSTP1***

Параметры	Статистические показатели	AA	AG	GG
Доза, мг/кг	N	15	15	2
	Среднее ( $\pm$ SD)	21,03 (3,37)	20,51 (6,44)	24,35 (3,75)
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	20,0 (22,8-19,4)	20 (24,5-19,0)	24,35 (27,0-21,70)
	CV	16,01	31,38	15,39
Концентрация в т.1, мкг/мл	N	15	14	2
	Среднее ( $\pm$ SD)	14,91 (10,66)	20,28 (12,96)	28,86 (22,40)
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	16,18 (21,57-5,40)	21,50 (26,80-10,63)	28,86 (44,7-13,02)
	CV	71,52	63,87	77,63
Концентрация в т.2, мкг/мл	N	15	14	2
	Среднее ( $\pm$ SD)	19,46 (14,30)	14,23 (7,82)	22,35 (12,09)
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	12,98 (28,80-9,43)	12,16 (17,0-2,26)	22,35 (30,90-13,80)

Продолжение таблицы 52

Параметры	Статистические показатели	AA	AG	GG
	CV	73,50	54,97	54,10
Концентрация в т.3, мкг/мл	N	14	14	2
	Среднее ( $\pm$ SD)	13,11 (9,60)	13,20 (8,53)	14,42 (10,50)
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	9,67 (8,30-5,56)	10,90 (23,89-5,79)	14,42 (21,85-7,0)
	CV	73,24	64,60	72,78
Концентрация в т.4, мкг/мл	N	7	9	2
	Среднее ( $\pm$ SD)	4,38 (1,34)	7,67 (6,26)	8,86 (5,23)
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	4,4 (4,8-3,28)	3,72 (12,64-2,40)	8,86 (12,56-5,16)
	CV	30,67	81,68	59,06
Концентрация в т.5, мкг/мл	N	15	14	2
	Среднее ( $\pm$ SD)	4,31 (3,08)	6,86 (6,14)	5,11 (3,55)
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	4,09 (5,96-1,84)	5,57 (10,79-1,70)	5,11 (7,62-2,60)
	CV	71,33	89,57	69,47
$AUC_{0-t}$ , мкг*ч/мл	N	15	14	2
	Среднее( $\pm$ SD)	83,25 (44,05)	89,36 (42,47)	115,57 (10,79)
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	68,2 (118,65-61,17)	76,71 (103,85-68,18)	115,56 (123,20-107,94)
	CV	52,92	47,52	9,34
$C_{max}$ , мкг/мл	N	15	14	2
	Среднее( $\pm$ SD)	23,82 (12,57)	24,53 (8,80)	37,8 (9,76)

	Медиана (75%Q3-25%Q1)	18,30 (30,6-16,18)	24,05 (26,80-19,30)	37,8 (44,70-30,90)
	CV	52,78	35,89	25,82
T <sub>max</sub> , ч	N	15	14	2
	Среднее(±SD)	2,4 (1,11)	2,25 (1,28)	2,25 (1,06)
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	1,5 (3,0-1,5)	1,5 (3,0-1,5)	2,25 (3,0-1,5)
	CV	46,05	56,99	47,14
AUC <sub>0-t</sub> норм, (мкг*ч/мл) / (мг/кг)	N	15	14	2
	Среднее(±SD)	3,93 (1,89)	4,16 (2,12)	4,84 (1,19)
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	3,27 (4,88-2,47)	3,58 (4,85-2,89)	4,84 (5,68-3,99)
	CV	48,17	51,02	24,55
C <sub>max</sub> норм, (мкг/мл) / (мг/кг)	Среднее(±SD)	1,11 (0,49)	1,13 (0,43)	1,54 (0,16)
	Медиана (75%Q3-25%Q1)	0,99 (1,45-0,69)	0,10 (1,37-0,95)	1,54 (1,66-1,42)
	CV	43,87	38,06	10,64

Мы получили высокую вариабельность всех ФКП аналогично другим группам. «При проверке гипотез о равенстве групповых средних и дисперсий для каждого из количественных признаков в подгруппах генотипов AA; AG и GG, образованных качественным признаком «полиморфизм гена *GSTP1*» различий не установлено. При проведении дискриминантного анализа взаимосвязи между зависимой переменной «полиморфизм гена *GSTP1*» и подгрупп AA, AG и GG с ФКП не выявлено. С помощью метода логистической регрессии была изучена взаимосвязь между зависимой переменной: «полиморфизм гена *GSTP1*» и целым рядом количественных и качественных признаков» [290]. Для расчета уравнения регрессии выделены группы сравнения: 0 – группа с генотипом AA (N = 15); 1 – группа с генотипом AG (N = 14); 2 – группа с генотипов GG (N = 2).

В Таблице 53 приведены показатели уравнения логистической регрессии, для которого процент конкордации равен 100%, коэффициент D-Зомера равен 1,000.

**Таблица 53** – Оценка параметров логистической регрессии для зависимой переменной «полиморфизм гена *GSTP1*»

Предиктор	Коэфф. регрессии	Стандартная ошибка	Статистика Вальда $\chi^2$	Уровень значимости	Стандартизованный коэф.
-----------	------------------	--------------------	----------------------------	--------------------	-------------------------

					<i>регрессии</i>
Свободный член 0 (генотип AA)	550,9	250,7	4,8289	0,0280	–
Свободный член 1 (генотип GA)	634,3	286,4	4,9053	0,0268	–
Вес, кг	1,4388	0,7370	3,8118	0,0509	10,3566
Доза ципрофлоксацина, мг/кг	-28,7268	12,9844	4,8947	0,0269	-52,7091
C max, мкг/мл	-15,2313	7,9661	3,6559	0,0559	-94,2176
T max, часы	39,6197	17,8781	4,9111	0,0267	23,9541
AUC, мкг×час/мл	8,7552	4,0921	4,5777	0,0324	200,5
AUC <sub>0-t norm</sub>	-247,3	114,5	4,6616	0,0308	-257,6
C max norm, мкг/мл	516,6	253,9	4,1410	0,0419	129,6
Прием азитромицина	-127,6	58,0950	4,8273	0,0280	-31,6519
Хроническая персистирующая синегнойная инфекция	102,0	46,7224	4,7666	0,0290	21,3175

Продолжение таблицы 53.

<i>Предиктор</i>	<i>Коэфф. регрессии</i>	<i>Стандартная ошибка</i>	<i>Статистика Вальда <math>\chi^2</math></i>	<i>Уровень значимости</i>	<i>Стандартизованный коэфф. регрессии</i>
Хроническая интермиттирующая синегнойная инфекция	-87,2033	39,6337	4,8410	0,0278	-20,6822
Поражение печени	40,9851	18,8952	4,7049	0,0301	21,7897
Панкреатическая эластаза	-108,1	49,2495	4,8144	0,0282	-20,5988
Гомозиготы по F508del	148,0	66,7351	4,9194	0,0266	36,7042

В данное уравнение вошло сразу несколько предикторов.

Ниже в Таблице 54 предикторы расположены по убыванию значений модуля стандартизованных коэффициентов регрессии (Standardized Estimate). Наиболее значимые предикторы имеют большие значения модуля стандартизованных коэффициентов регрессии.

**Таблица 54** – Модули стандартизованных коэффициентов регрессии предикторов для зависимой переменной «полиморфизм гена *GSTP1*»

<i>Предикторы</i>	<i>Модули стандартизованных коэфф. регрессии</i>
AUC <sub>0-t norm</sub>	257,6

AUC, мкг×час/мл	200,5
C max погм, мкг/мл	129,6
C max, мкг/мл	94,22
Доза ципрофлоксацина, мг/кг	52,71
Гомозиготы по delF508	36,70
Прием азитромицина	31,65
T max, часы	23,95
Поражение печени	21,79
Хроническая персистирующая синегнойная инфекция	21,32
Хроническая интермиттирующая синегнойная инфекция	20,68
Панкреатическая эластаза	20,61
Вес, кг	10,36

Ниже в Таблице 55 приведены выявленные взаимосвязи между ФКП и указанными качественными признаками с наличием у пациентов разных генотипов гена *GSTP1*.

**Таблица 55** – Взаимосвязь между фармакокинетическими параметрами и клиническими данными и разными генотипами гена *GSTP1*

Генотипы гена <i>GSTP1</i>	Предикторы
	Фармакокинетические параметры и клинические признаки
AA	Уровень фекальной эластазы выше 200 мкг/г стула Поражение печени без цирроза Хроническая синегнойная инфекция
GA	Высокие значения AUC <sub>0-4 погм</sub> Интермиттирующая синегнойная инфекция

В Таблице 56 представлены показатели физического развития детей подростков с различными вариантами генотипа полиморфизма TNR(GAG) гена *GCLC*.

**Таблица 56** – Показатели физического развития детей и подростков с различными генотипами гена *GCLC*

Показатели	Статистические показатели	Генотип гена <i>GCLC</i>	
		другие	7/7
Вес, кг	N	18	14
	Среднее ( $\pm$ SD)	26,71 (11,67)	33,16 (15,35)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	23,80 (32,8–19,0)	29,50 (50,0–18,0)
	CV	43,68	46,29
Рост, см	N	18	14
	Среднее ( $\pm$ SD)	126,61 (21,49)	133,59 (26,60)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	126,0 (142–110)	136,75 (155,5–117,0)
	CV	16,97	19,91
ИМТ	N	18	14
	Среднее ( $\pm$ SD)	15,84 (1,81)	17,41 (2,97)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	15,80 (16,4–14,5)	17,8 (18,5–14,9)
	CV	11,40	17,05
Перцентиль ИМТ	N	18	14
	Среднее ( $\pm$ SD)	36,02(26,69)	51,55 (35,25)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	30,30 (52,8–13,2)	49,10 (91,7–25,8)
	CV	74,11	68,39

В Таблице 57 представлены ФКП ЦПФ у детей и подростков с различными вариантами гена *GCLC*.

**Таблица 57** – Фармакокинетические параметры ципрофлоксацина у детей и подростков с различными генотипами гена *GCLC*

Параметры	Статистические показатели	Генотипы гена GCLC	
		другие	7/7
Доза, мг/кг	N	18	14
	Среднее ( $\pm$ SD)	20,04 (5,66)	22,1 (3,93)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	20,0 (22,8–19,5)	20,85 (25,0–19,40)
	CV	28,26	17,78
Концентрация в т. 1, мЛГ/мл	N	17	14
	Среднее ( $\pm$ SD)	17,92 (12,81)	17,79 (13,45)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	17,90 (25,80–9,58)	17,56 (24,09–5,40)
	CV	71,47	75,63
Концентрация в т. 2, мЛГ/мл	N	17	14
	Среднее ( $\pm$ SD)	15,35 (12,84)	18,80 (9,37)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	11,09 (17,0–7,31)	16,57 (21,0–12,13)
	CV	83,66	49,87
Концентрация в т. 3, мЛГ/мл	N	17	13
	Среднее ( $\pm$ SD)	10,11 (8,27)	17,29 (8,03)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	6,03 (17,6–4,96)	15,0 (23,89–9,90)
	CV	81,86	46,40
Концентрация в т. 4, мЛГ/мл	N	10	8
	Среднее ( $\pm$ SD)	5,68 (5,65)	6,99 (3,31)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	3,36 (4,40–2,40)	6,02 (9,40–4,60)
	CV	99,47	47,28
Концентрация в т. 5, мЛГ/мл	N	17	14
	Среднее ( $\pm$ SD)	3,73 (3,72)	7,69 (5,13)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	2,01 (4,03–1,70)	7,04 (10,79–4,09)
	CV	99,59	66,73
AUC <sub>0–t</sub> , мкг×ч/мл	N	17	14
	Среднее( $\pm$ SD)	76,22 (40,84)	99,48 (39,75)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	73,68 (82,75–53,48)	88,95 (110,34–68,25)
	CV	53,58	39,95
C <sub>max</sub> , мкг/мл	N	17	14
	Среднее( $\pm$ SD)	24,0 (12,56)	25,63 (9,20)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	23,2 (29,0–16,18)	22,7 (30,61–18,30)
	CV	52,32	35,89
T <sub>max</sub> , ч	N	17	14
	Среднее( $\pm$ SD)	2,12 (1,07)	2,68 (1,34)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	1,5 (3,0–1,5)	2,25 (4,5–1,5)
	CV	50,45	49,98
AUC <sub>0–t norm</sub> , (мкг×ч/мл) / (мг/кг)	N	17	14
	Среднее( $\pm$ SD)	3,62 (2,03)	4,55 (1,68)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	3,31 (3,97–2,25)	4,14 (6,30–3,15)
	CV	56,09	36,86
C <sub>max norm</sub> , (мкг/мл) / (мг/кг)	N	17	14
	Среднее( $\pm$ SD)	1,12 (0,53)	1,16 (0,34)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	1,00 (1,44–0,75)	1,06 (1,38–0,94)
	CV	47,31	29,68

«При проверке гипотез о равенстве групповых средних и дисперсий для каждого из количественных признаков с помощью однофакторного

дисперсионного анализа (ANOVA) и оценке непараметрических критериев, при сравнении распределений этих количественных признаков отдельно в подгруппах генотипов 7/7 и с другими вариантами, образованных качественным признаком генотипами гена *GCLC* различий не установлено» [290].

Ниже в Таблице 58 приведены результаты дискриминантного анализа взаимосвязи между зависимой переменной *GCLC* и подгрупп с вариантами генотипов 7/7 и другие с указанными ранее количественными признаками. Выделен один значимый предиктор – концентрация ЦПФ через 7,5 часов от приема препарата.

**Таблица 58** – Результат дискриминантного анализа при группирующей переменной *GCLC*

N = 30	Результат анализа дискриминантной функции. Шаг 1, N переменных в модели: 1; группирующая: <i>GCLC</i> (2 grps). Wilks' Lambda: ,77840 approx. F (1,28) = 7,9710; p < 0,0087					
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,28)	p-value	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
Концентрация ЦПФ в точке 5	1,000000	0,778404	7,971044	0,008655	1,000000	0,00

В Таблице 59 приведен результат переклассификации наблюдений 2 групп сравнения, с использованием дискриминантных функций с одним введённым признаком – концентрация ЦПФ в точке 5 (через 7,5 часов от приема препарата). В группе «других» генотипов гена *GCLC* процент правильной переклассификации равен 82,35%. Для группы с генотипом 7/7 процент переклассификации составил только 50%. При этом средний процент правильной переклассификации равен 67,74%.

**Таблица 59** – Результат переклассификации наблюдений 2 групп сравнения, с использованием дискриминантных функций со всеми включёнными признаками

Группы	Матрицы классификации. Столбцы: наблюдаемая классификация. Строки: предсказанная классификация		
	Percent Correct	G_1:0, p = ,56667	G_2:1, p = ,43333
Другие генотипы	82,35294	14	3
Генотип 7/7	50,00000	7	7
Общий %	67,74194	21	10

С помощью метода логистической регрессии была изучена взаимосвязь между зависимой переменной: GCLC и целым рядом количественных и качественных признаков. Для расчета уравнения регрессии выделены группы сравнения: 0 – группа с «другими генотипами» (N = 16); 1 – группа с генотипом 7/7 (N = 14). В Таблице 60 приведены показатели уравнения логистической регрессии, отражающие силу связи между фактической принадлежностью наблюдений к указанным группам. Для этого уравнения процент согласия, конкордации равен 88%, коэффициент D-Зомера равен 0,764.

**Таблица 60** – Оценка параметров логистической регрессии у пациентов с различными вариантами генотипов гена *GCLC*

<i>Предиктор</i>	<i>Кэфф. регрессии</i>	<i>Стандартизованный кэфф. регрессии</i>	<i>Статистика Вальда <math>\chi^2</math></i>	<i>Уровень значимости</i>	<i>Стандартная ошибка</i>
«Другие» генотипы	6,3620		5,4146	0,0200	2,7341
Концентрация ЦПФ в точке 5	-0,5254	-1,3908	6,0159	0,0142	0,2142
Хроническая стафилококковая инфекция	-4,2264	-0,9606	3,6440	0,0563	2,2140

Анализ взаимосвязи между исследуемыми показателями, представленный в Таблице, показал, что генотип GCLC 7/7 связан с ФКП - концентрация ЦПФ в точке 5, через 7,5 часов от начала приема препарата. По мере увеличения концентрации ЦПФ в точке 5 повышается вероятность отнесения в группу с генотипом 7/7, кроме того, наличие стафилококковой инфекции также определяет отнесение пациента в эту подгруппу. При исключении из числа предикторов концентрации в точках отбора образцов получено уравнение, для которого процент согласия, конкордации равен 91,1%, коэффициент D-Зомера равен 0,821. Окончательный вид уравнения представлен в Таблице 61. По модулю стандартизованных коэффициентов регрессии наиболее значимыми предикторами являются хроническая стафилококковая инфекция и  $T_{max}$ . Вероятность отнесения пациента к подгруппе с генотипом 7/7 выше при наличии хронической стафилококковой инфекции, удлинении  $T_{max}$ , увеличении значений веса (нет прямой корреляции с ростом). Вероятно, в подгруппу с генотипом 7/7 в большем числе



распределились пациенты из старшей возрастной группы или с лучшим нутритивным статусом.

**Таблица 61** – Оценка параметров логистической регрессии у пациентов с различными вариантами генотипов гена *GCLC*

<i>Предиктор</i>	<i>Коэфф. регрессии</i>	<i>Стандартизованный коэфф. регрессии</i>	<i>Статистика Вальда <math>\chi^2</math></i>	<i>Уровень значимости</i>	<i>Стандартная ошибка</i>
Вес, кг	-0,4636	-3,4042	5,6576	0,0174	0,1949
Рост, см	0,2174	2,7521	5,4219	0,0199	0,0934
Доза ципрофлоксацина, мг/кг	-0,4228	-0,7830	3,8386	0,0501	0,2168
$T_{max}$ , часы	-1,3875	-0,8905	3,6426	0,0563	0,7270
Хроническая стафилококковая инфекция	-2,5359	-0,6015	2,7859	0,0951	1,5194

«При проверке гипотез о равенстве групповых средних и дисперсий для каждого из количественных признаков с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и оценке непараметрических критериев Ван дер Вардена, медианного критерия, Краскела – Валлиса, Сиджела – Тьюки и Ансари – Брэдли, при сравнении распределения количественных признаков отдельно в подгруппах, образованных качественными признаками *NAT2(341T>C)*, *NAT2(481C>T)*, *NAT2(803A>G)*, *NAT2(282C>T)* и *NAT2(590G>A)* – различий между подгруппами не выявлено. Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков проводился с использованием модели логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов» [290].

С помощью метода логистической регрессии была изучена взаимосвязь между зависимыми переменными *NAT2(341T>C)*, *NAT2(481C>T)*, *NAT2(803A>G)*, *NAT2(282C>T)* и *NAT2(590G>A)* и целым рядом количественных и качественных признаков. Количество оцениваемых уравнений не менее 3 и не более 5. Было получено несколько десятков уравнений логит-регрессии, из которых производился отбор уравнения, с самыми высокими значениями верного предсказания – более 80 %. С помощью логит-регрессионного анализа выявлена взаимосвязь между целым

рядом количественных и качественных признаков и наличием различных генетических вариантов *NAT2(341T>C)*. Ниже приведены Таблицы 62 и 63 с демографическими показателями, параметрами физического развития и ФКП ЦПФ детей и подростков с различными вариантами генотипов *NAT2(341T>C)*.

**Таблица 62** – Демографические и показатели физического развития детей и подростков с различными вариантами генотипов *NAT2(341T>C)*

Показатели	Статистические показатели	<i>NAT2(341T&gt;C)</i>		
		ТТ	ТС	СС
Возраст, годы	N	7	15	12
	Среднее ( $\pm$ SD)	9,0 $\pm$ 3,40	10,13 $\pm$ 4,78	6,83 $\pm$ 3,66
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	9,0 (8,0)	10 (8,0)	6,5 (7,0)
	CV	48,86	47,16	53,62
Вес, кг	Среднее ( $\pm$ SD)	33,61 $\pm$ 14,96	32,03 $\pm$ 14,12	24,11 $\pm$ 11,75
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	31,5 (31,4)	28,5 (28,6)	21,05 (12,95)
	CV	44,51	44,10	48,73
Рост, см	Среднее ( $\pm$ SD)	133,96 $\pm$ 24,73	135,17 (23,59)	119,42 $\pm$ 23,31
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	137 (47,7)	135,0 (41,5)	119 (41,25)
	CV	18,46	17,45	19,52
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Среднее ( $\pm$ SD)	17,69 $\pm$ 2,13	16,48 $\pm$ 2,23	16,05 $\pm$ 2,85
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	16,8 (2,7)	15,4 (3,9)	15,6 (3,05)
	CV	12,07	13,56	17,75
Перцентиль ИМТ	Среднее ( $\pm$ SD)	62,9 $\pm$ 19,84	34,75 $\pm$ 23,91	42,77 $\pm$ 38,76
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	66,9 (26,5)	32,2 (30,10)	29,6 (75,76)
	CV	31,54	68,8	90,63

**Таблица 63** – Фармакокинетические параметры ципрофлоксацина у детей с различными вариантами генотипов *NAT2(341T>C)*

ФКП	Статистические показатели	<i>NAT2(341T&gt;C)</i>		
		ТТ	ТС	СС
$C_{\max}$ , МКГ/МЛ	N	7	14	11
	Среднее( $\pm$ SD)	19,49 $\pm$ 7,94	27,59 $\pm$ 8,54	24,99 $\pm$ 14,3
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	17,89(5,22)	26,2 (11,11)	23,2 (21,81)
	CV	40,75	30,93	57,25
$AUC_{0-t}$ , МКГ $\times$ ч/мл	Среднее( $\pm$ SD)	66,11 $\pm$ 18,48	104,12 $\pm$ 37,94	81,02 $\pm$ 49,37
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	74,60 (27,25)	100,75 (49,52)	61,79 (76,80)
	CV	27,95	36,44	60,94
$T_{\max}$ , часы	Среднее( $\pm$ SD)	2,36 $\pm$ 1,46	2,35 $\pm$ 1,28	2,45 $\pm$ 1,01
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	1,5 (3,0)	1,5 (1,5)	3,0 (1,5)
	CV	62,10	54,19	41,20
$AUC_{0-t \text{ norm}}$ , (МКГ $\times$ ч/мл) / (МГ/кг)	Среднее( $\pm$ SD)	3,27 $\pm$ 0,93	4,82 $\pm$ 1,95	3,69 $\pm$ 2,08
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	3,31 (1,81)	4,16 (3,11)	3,09 (2,73)
	CV	28,54	40,37	56,39
$C_{\max \text{ norm}}$ , (МКГ/мл)/(МГ/кг)	Среднее( $\pm$ SD)	0,94 $\pm$ 0,27	1,26 $\pm$ 0,39	1,13 (0,57)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	0,96 (0,32)	1,31 (0,49)	1,20 (0,96)
	CV	29,12	30,79	50,07

Подобные таблицы для  $NAT2(481C >T)$ ,  $NAT2(803A>G)$ ,  $NAT2(282C>T)$  и  $NAT2(590G>A)$  не приводятся.

В ходе анализа методом логистической регрессии было отобрано уравнение с высоким процентом согласия, конкордации, равным 80,2% и коэффициентом Д-Зомера 0,604. Данное уравнение приведено в Таблице 64.

**Таблица 64** – Оценка параметров логистической регрессии у пациентов с различными вариантами генотипов ТТ, ТС, СС генетической вариации  $NAT2(341T>C)$

Предиктор	Коэфф. регрессии	Стандартизованный коэфф. регрессии	Статистика Вальда $\chi^2$	Уровень значимости	Стандартная ошибка
Генотип ТТ	22,2390		4,3622	0,0367	10,6479
Генотип ТС	25,0517		5,2690	0,0217	10,9137
Генотип F508del/F508del	2,4789	0,5809	4,6230	0,0315	1,1529
Концентрация в точке 2, мкг/мл	-0,1596	-1,0190	5,2864	0,0215	0,0694
Концентрация в точке 3, мкг/мл	0,4694	2,2766	3,9464	0,0470	0,2363
$C_{max}$ , мкг/мл	1,7517	10,6082	6,4388	0,0112	0,6903
$T_{max}$ , ч	-1,9260	-1,2793	3,6026	0,0577	1,0147
$AUC_{0-t}$ , мкг×ч/мл	-0,3396	-7,7922	4,9033	0,0268	0,1534
$AUC_{0-t \text{ норм}}$ , (мкг×ч/мл) / (мг/кг)	6,7110	7,0541	4,4481	0,0349	3,1820
$C_{max \text{ норм}}$ , (мкг/мл)/(мг/кг)	-38,2657	-9,3516	5,9664	0,0146	15,6659
Доза ЦПФ, мг/кг	-0,9643	-1,7227	3,8817	0,0488	0,4894

В уравнение вошло сразу несколько предикторов. Наиболее значимые по модулю значений стандартизованных коэффициентов регрессии:  $C_{max}$ , мкг/мл,  $AUC_{0-t}$ , мкг×ч/мл,  $AUC_{0-t \text{ норм}}$ , (мкг×ч/мл) / (мг/кг),  $C_{max \text{ норм}}$ , (мкг/мл)/(мг/кг). Выявлена взаимосвязь между высокими значениями  $AUC_{0-t}$ , мкг×ч/мл,  $C_{max \text{ норм}}$ , (мкг/мл)/(мг/кг), продолжительным  $T_{max}$  и гетерозиготным носительством генетической вариации  $NAT2(341T>C)$ . Значения медиан и средних ФКП были практически сопоставимы в подгруппах ТТ и СС. Медианы в подгруппах с генотипами ТТ, ТС, СС составили:  $C_{max}$  – 17,89; 26,20; 23,20 и  $C_{max \text{ норм}}$  – 0,94; 1,26; 1,13 соответственно. Медианы  $AUC_{0-7,5}$  и  $AUC_{0-7,5 \text{ норм}}$  у пациентов с генотипом ТТ – 74,56 и 3,31; ТС – 100,75 и 4,16; СС – 61,79 и 3,09 соответственно. Наибольшее

значение медиан в подгруппе генотипа ТС может быть связано с возрастной структурой подгрупп. В подгруппе СС наибольшее число пациентов младшей возрастной группы от 2 до 6 лет и средний возраст в этой группе составил  $6,83 \pm 3,66$  лет, в сравнении с подгруппами ТТ ( $9,0 \pm 3,40$  лет) и СТ ( $10,13 \pm 4,78$  лет). Проведен анализ методом логистической регрессии без включения количественных признаков группы детей возраста от 2 до 6 лет.

В уравнение с процентом конкордации равным 88,3% и коэффициентом Джозера 0,765 также вошли сразу несколько предикторов. Параметры данного уравнения приведены в Таблице 65.

**Таблица 65** – Оценка параметров логистической регрессии у пациентов в возрасте от 6 до 16 лет с различными вариантами генотипов ТТ, ТС, СС генетической вариации NAT2 (341T>C)

<i>Предиктор</i>	<i>Коэфф. регрессии</i>	<i>Стандартизованный коэфф. регрессии</i>	<i>Статистика Вальда <math>\chi^2</math></i>	<i>Уровень значимости</i>	<i>Стандартная ошибка</i>
Генотип ТТ	64,5976	–	4,0616	0,0439	32,0531
Генотип ТС	69,3073	–	4,4274	0,0354	32,9386
Генотип delF508/ delF508	4,6097	1,1241	5,6348	0,0176	1,9419
Концентрация в точке 1, мкг/мл	-0,6914	-4,8612	6,0248	0,0141	0,2817
Концентрация в точке 2, мкг/мл	-1,0282	-6,8763	6,0623	0,0138	0,4176
Концентрация в точке 5, мкг/мл	-1,1881	-3,2045	5,1299	0,0235	0,5246
$C_{\max}$ , мкг/мл	3,8207	21,5040	4,8007	0,0284	1,7438
$T_{\max}$ , ч	-2,8200	-1,9753	4,9778	0,0257	1,2640
$AUC_{0-t}$ norm, (мкг×ч/мл) / (мг/кг)	10,4778	10,6415	6,4647	0,0110	4,1209
$C_{\max}$ norm, (мкг/мл)/(мг/кг)	-88,4679	-20,0454	5,0627	0,0244	39,3185
Доза ЦПФ, мг/кг	-2,8292	-4,8476	4,0365	0,0445	1,4082

По данным уравнения носительство «медленных» аллелей ТС и СС взаимосвязано с наибольшими значениями концентраций ЦПФ через 1,5 ч, 3 ч, 7,5 ч от приема препарата и  $C_{\max}$  norm, (мкг/мл)/(мг/кг); более продолжительным  $T_{\max}$ .

Проведен статистический анализ базы данных с целью выявления взаимосвязи между ФКП и некоторыми признаками, характеризующими клиническое течение заболевания у конкретного пациента с генотипом F508del/F508del. Ниже в Таблице 66 представлены демографические показатели и параметры физического развития в подгруппах: гомозиготы по генетическому варианту F508del и «другие» генотипы.

**Таблица 66** – Демографические показатели и параметры физического развития детей и подростков с генотипом F508del/F508del и «другими» генотипами

Показатели	Статистические показатели	Генотип	
		другие	F508del/ F508del.
Возраст, года	N	25	10
	Среднее ( $\pm$ SD)	9,08(4,43)	8,6(5,10)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	8 (13–6)	9,5 (12–3)
	CV	48,83	59,34
Вес, кг	Среднее ( $\pm$ SD)	30,13 (13,92)	31,57 (17,33)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	26 (46–19)	28,5 (41,4–15,2)
	CV	46,19	54,90
Рост, см	Среднее ( $\pm$ SD)	131,00 (22,29)	129,3 (31,51)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	129 (154–114)	136 (155,5–94,5)
	CV	17,02	24,37
ИМТ	Среднее ( $\pm$ SD)	16,50 (2,70)	17,33 (2,31)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	16,20 (18,1–14,5)	17,35 (18,50–15,40)
	CV	16,37	13,35
Перцентиль ИМТ	Среднее ( $\pm$ SD)	40,41 (28,32)	53 (34,59)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	32,80 (63,3–14,7)	52,40 (90,5–28,70)
	CV	70,09	65,27

В Таблице 67 представлены ФК параметры ЦПФ у больных с генотипом F508del/ F508del и другими генотипами. «При проверке гипотез о равенстве групповых средних и дисперсий для каждого из 15 количественных признаков с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и непараметрических критериев Ван дер Вардена, медианного критерия, Краскела – Валлиса, Сиджела – Тьюки и Ансари – Брэдли, при сравнении распределений количественных признаков отдельно в подгруппах» [290]: генотип F508del/F508del и другие генотипы – различий между группами не выявлено.

С помощью метода дискриминантного анализа взаимосвязи между указанными генотипами и качественными и количественными признаками не выявлено.

С помощью метода логистической регрессии выявлена взаимосвязь между зависимой переменной генотип F508del/F508del и несколькими признаками.

**Таблица 67** – Фармакокинетические параметры ципрофлоксацина у детей и подростков с генотипом F508del/ F508del и другими генотипами

Параметры	Статистические показатели	Генотипы	
		другие	delF508/delF508
Доза, мг/кг	N	24	9
	Среднее ( $\pm$ SD)	21,8 (3,38)	20,9 (2,80)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	20,40 (24,75–19,50)	20,00 (24,0–19,5)
	CV	15,52	13,39
Концентрация в точке 1, мкг/мл	Среднее ( $\pm$ SD)	18,43 (13,99)	13,93 (8,90)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	17,51 (29,95–6,24)	17,31 (19,79–5,40)
	CV	75,86	63,92
Концентрация в точке 2, мкг/мл	Среднее ( $\pm$ SD)	17,67(12,68)	15,49 (7,15)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	12,83 (25,20–8,50)	12,20 (19,20–11,10)
	CV	71,74	46,20
Концентрация в точке 3, мкг/мл	Среднее ( $\pm$ SD)	14,11 (9,51)	11,32 (5,41)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	11,71 (22,87–11,71)	10,23 (14,70–7,02)
	CV	67,37	47,80
Концентрация в точке 5, мкг/мл	Среднее ( $\pm$ SD)	6,03 (5,04)	4,37 (3,27)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	4,35 (8,95–1,93)	4,30 (5,27–1,90)
	CV	83,59	74,92
AUC <sub>0-t</sub> , мкг×ч/мл	Среднее( $\pm$ SD)	91,30 (45,19)	74,39 (25,71)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	77,64 (114,50–65,14)	63,78 (80,73–61,17)
	CV	49,49	34,56
C <sub>max</sub> , мкг/мл	Среднее( $\pm$ SD)	26,20 (12,11)	19,94 (5,62)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	24,84 (33,31–17,91)	19,79 (21,40–17,31)
	CV	46,20	28,20
T <sub>max</sub> , ч	Среднее( $\pm$ SD)	2,44 (1,24)	2,5 (1,30)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	1,50 (3,0–1,5)	1,50 (3,0–1,5)
	CV	50,72	51,96
AUC <sub>0-t</sub> norm, (мкг×ч/мл) / (мг/кг)	Среднее( $\pm$ SD)	4,18 (1,98)	3,68 (1,67)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	3,83 (5,28–2,99)	3,27 (4,04–2,52)
	CV	47,34	45,51
C <sub>max</sub> norm, (мкг/мл) / (мг/кг)	Среднее( $\pm$ SD)	1,18 (0,47)	0,99 (0,39)
	Медиана (75%Q3 – 25%Q1)	1,21 (1,44–0,95)	0,83 (1,07–0,75)
	CV	39,38	39,84

Ниже в Таблице 68 приведено уравнение логистической регрессии, с наибольшей вероятностью верного предсказания.

Коэффициент согласия для данного уравнения равен 90,6%, коэффициент Д-Зомера 0,813. В уравнение вошло сразу несколько предикторов. Получена взаимосвязь генотипа F508del/F508del с хронической персистирующей синегнойной инфекцией, высокими концентрациями ЦПФ через 1,5; 3 и 7,5 часов после приема препарата, высокими значениями  $C_{\max \text{ норм}}$ , (мкг×ч/мл)/(мг/кг). Следует отметить, что доза ЦПФ, рассчитанная на килограмм веса, также является значимым предиктором и более высокая полученная доза ЦПФ в группе гомозигот по варианту F508del. Это согласуется с более высокими концентрациями препарата в точках отбора образцов в качестве предикторов. Также генотип F508del/F508del взаимосвязан с более низкими значениями  $AUC_{0-t}$  ЦПФ.

**Таблица 68** – Оценка параметров логистической регрессии у пациентов с генотипом F508del/ F508del и другими генотипами

<i>Предиктор</i>	<i>Коэфф. регрессии</i>	<i>Стандартизованный коэфф. регрессии</i>	<i>Статистика Вальда <math>\chi^2</math></i>	<i>Уровень значимости</i>	<i>Стандартная ошибка</i>
Другие генотипы	54,9688		5,1170	0,0237	24,2957
Хроническая и персистирующая синегнойная инфекция	-4,3270	-1,0495	3,8955	0,0484	2,1923
Концентрация в точке 1, мкг/мл	-0,3704	-2,6617	3,4964	0,0615	0,1981
Концентрация в точке 2, мкг/мл	-0,9071	-5,7526	4,9559	0,0260	0,4075
Концентрация в точке 5, мкг/мл	-1,1133	-2,8468	3,6473	0,0562	0,5829
$C_{\max}$ , мкг/мл	2,4391	14,9399	6,0739	0,0137	0,9897
$AUC_{0-t}$ , мкг×ч/мл	0,3349	7,6692	4,4298	0,0353	0,1591
$C_{\max \text{ норм}}$ , (мкг×ч/мл) / (мг/кг)	-48,1829	-11,9427	5,4855	0,0192	20,5723
Доза ЦПФ, мг/кг	-2,6767	-4,7333	5,2891	0,0215	1,1639

В Таблице 69 приведены обобщенные результаты изучения влияния генотипов генов биотрансформации 1-й и 2-й фаз, демографических, клинико-генетических характеристик на ФК ЦПФ. Обобщая результаты, выявлена взаимосвязь полиморфных вариантов генов, связанных с медленным метаболизмом ксенобиотиков, с высокими значениями ФКП, в частности с таким важным предиктором эффективности проводимой терапии как  $AUC_{0-t}$  ЦПФ.

Кроме того, в качестве предикторов выявлено несколько качественных признаков, определяющих отнесение пациента в группу «медленных метаболизаторов»: менее патогенная микрофлора, интермиттирующий высев *P. aeruginosa*, поражение печени без цирроза. Также путем в ходе регрессионного анализа получены косвенные данные о влиянии возраста и генотипа F508del/F508del на ФК ЦПФ.

**Таблица 69** – Влияние генотипов генов биотрансформации 1-й и 2-й фаз, демографических, клинико-генетических характеристик на ФК ЦПФ

Генотипы	Предикторы	
	Фармакокинетические параметры и клинические признаки	
CYP2C9*3 (I359L, с.1075A>C)		
CA	Высокая концентрация ЦПФ через 7,5 часов от приема препарата и высокие значения AUC <sub>0-t</sub> Отсутствие хронической стафилококковой инфекции	
CYP2D6*4 (1846G>A)		
GG	Мекониевый илеус в анамнезе. В этой группе большее число детей старшего возраста и вес, рост, ИМТ соответственно выше	
GA	Высокие значения C <sub>max ном</sub> Поражение печени без цирроза	
GCLC		
Генотип 7/7	Продолжительный T <sub>max</sub> Хроническая стафилококковая инфекция. Высокие показатели веса	
GSTP1		
AA	Уровень фекальной эластазы высокий. Поражение печени без цирроза. Хроническая синегнойная инфекция. Высокие значения веса и ИМТ	
GA	Высокие значения AUC <sub>0-t ном</sub> Интермиттирующая синегнойная инфекция.	
NAT2 (341T>C)		
TC CC	Высокие значения концентраций ЦПФ через 1,5 ч, 3 ч, 7,5 ч от начала приема и C <sub>max ном</sub> . Продолжительный T <sub>max</sub>	
-		
Генотип F508del/F508del		
F508del/ F508del	Высокие концентрации ЦПФ через 1,5; 3 и 7,5 часов после приема препарата Хроническая синегнойная инфекция Низкие значения AUC <sub>0-t</sub>	



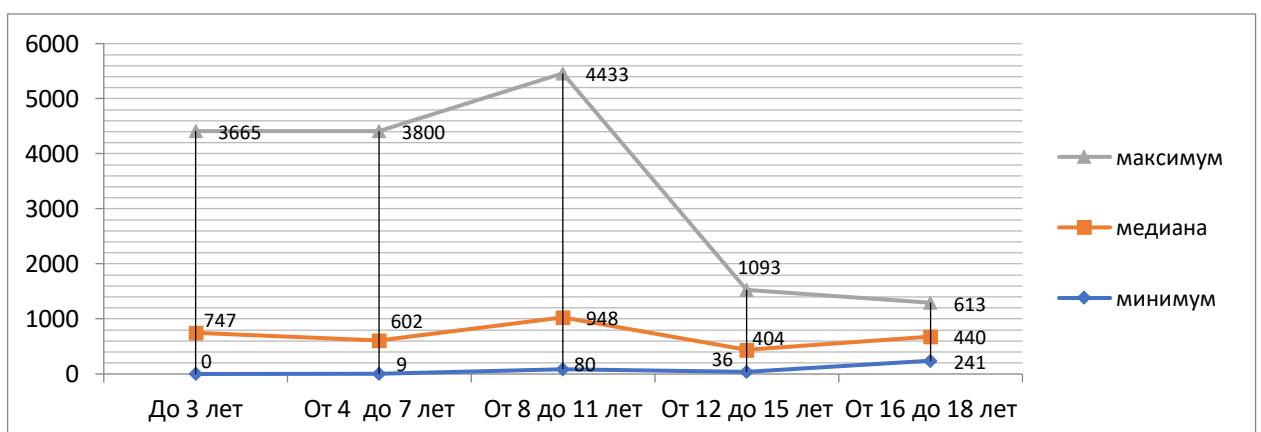
### 3.2. Изучение изменения концентрации внеклеточной ДНК и нуклеазной активности плазмы у больных муковисцидозом

В группе больных МВ медиана значений вкДНК составила 452,00 (208,00–764,00) нг/мл и 641,90 (368,00–1250,30) нг/мл в контрольной группе здоровых сверстников ( $p = 0,0005$ ). Медиана нуклеазной активности составила 15,10 (8,40–21,20) ЕД в группе больных МВ и 14,00 (7,70–22,00) ЕД, ( $p = 0,4329$ ) в контрольной группе (Таблица 70).

**Таблица 70** – Показатели концентрации вкДНК (нг/мл) и нуклеазной активности (ЕД) плазмы у больных муковисцидозом и здоровых сверстников

Параметр	Пациенты	Контроль	P
n	115	49	
вкДНК	452,00 (208,00–764,00)	641,90 (368,00–1250,30)	0,0005
n	117	49	
Нуклеазная активность	15,10 (8,40–21,20)	14,00 (7,70–22,00)	0,4329

Достоверных различий в концентрации вкДНК в возрастных группах не было ( $p > 0,05$ ). Максимальные значения концентрации вкДНК (4443 нг/мл) наблюдались в возрастной группе 8–12 лет. Минимальные значения вкДНК (0 нг/мл) были в возрастной группе до 3 лет (Рисунок 22).



**Рисунок 22**– Уровни вкДНК (нг/мл) плазмы у больных муковисцидозом в разных возрастных подгруппах

Отмечалась тенденция к снижению концентрации вкДНК с возрастом пациентов, при этом нуклеазной активности достоверно снижалась по мере

взросления ( $p < 0,0500$ ). Достоверных различий в концентрации вкДНК и нуклеазной в разных половых группах не было ( $p > 0,0500$ ). Выявлена тенденция к снижению концентрации вкДНК у пациентов с «тяжелыми» мутациями по сравнению с «легкими» ( $p = 0,0906$ ). Связи между уровнем нуклеазной активности и генотипом не выявлено (Таблица 71).

**Таблица 71** – Концентрация вкДНК(нг/мл) и нуклеазная активность (ЕД) при «тяжелых», «мягких» генотипах и у гомозигот по варианту F508del

Генетические варианты гена CFTR	«Тяжелый» генотип (1)	Гомозиготы F508del (2)	«Мягкий генотип» (3)	p
n	26	34	20	
вкДНК	314,00 (189,00–945,00)	319,00 (187,40–687,00)	562,50 (290,50–1176,50)	$p_{2,3} = 0,0906$
Нуклеазная активность	16,10 (8,40–19,90)	16,30 (10,40–23,70)	15,90 (8,40–19,60)	$p_{2,3} = 0,2592$

При ходе проведения спирометрии снижение  $ОФВ_1$  до 60–80% достоверно чаще наблюдалось в группе детей с медианой концентрации вкДНК 230 (189–200) нг/мл. Наряду с увеличением ФЖЕЛ наблюдалась тенденция к увеличению концентрации вкДНК в плазме больных МВ (Таблица 72).

**Таблица 72** – Концентрация вкДНК (нг/мл) и уровень нуклеазной активности (ЕД) у больных муковисцидозом в зависимости от функции внешнего дыхания

Параметр	ОФВ <sub>1</sub> в % от должных значений				p		
	< 60% (1)	60–80% (2)	80–100% (3)	> 100% (4)	p <sub>1,2</sub> p <sub>1,3</sub> p <sub>1,4</sub>	p <sub>2,3</sub> p <sub>2,4</sub>	p <sub>3,4</sub>
n	4	5	14	4			
вкДНК	670,00 (363,20–1220,00)	230,00 (189,00–260,00)	344,50 (155,00–757,00)	967,50 (430,50–1457,50)	0,1111 0,2771 0,8857	0,5593 0,0317	0,1922
Нуклеазная активность	10,45 (6,05–15,80)	7,90 (7,50–15,10)	12,25 (7,10–16,90)	15,55 (7,10–25,95)	0,5556 0,6451 0,4857	1 0,7302	0,7209
ФЖЕЛ							
вкДНК	1083,00 (533,00–1633,00)	474,00 (230,00–807,00)	294,00 (156,00–727,00)	551,00 (310,00–1457,50)	0,2571 0,2771 0,8857	0,9679 0,0667	0,1922
Нуклеазная активность	6,05 (5,30–6,80)	15,90 (14,10–17,50)	12,25 (7,10–16,90)	15,55 (7,10–25,95)	0,6095 0,6451 0,4857	0,9044 0,7619	0,7209

Различий концентрации вкДНК и нуклеазной активности у больных, инфицированных *P. aeruginosa* и другой грамотрицательной непсевдомонадной микрофлорой, по сравнению с больными хронической стафилококковой инфекцией не наблюдалось.

Анализ концентрации вкДНК и активности нуклеаз в группе больных с генотипом F508del/F508del в зависимости от микробиологического статуса больных показал более высокие значения активности нуклеазной активности у больных инфицированных *P. aeruginosa* и другой неферментирующей грамотрицательной флорой (НФГОФ) ( $p = 0,0411$ ) (Таблица 73).

**Таблица 73** – Концентрация вкДНК(нг/мл) и нуклеазной активности (ЕД) при различной микрофлоре респираторного тракта в общей группе больных муковисцидозом и у пациентов с генотипом F508del/F508del

Параметр	Микрофлора респираторного тракта в общей группе больных		p
	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i> и НФГОФ	
n	66	35	
вкДНК	503,5 (196,00–963,00)	361,00 (226,00–687,00)	0,6087
Нуклеазная активность	13,55 (8,12–17,77)	16,10 (7,10–25,40)	0,2979
Микрофлора респираторного тракта в группе больных с генотипом F508del/F508del			
n	18	13	p
вкДНК	268,00 (160,50–533,50)	328,00 (276,00–687,00)	0,563
Нуклеазная активность	15,10 (9,70–22,50)	25,40 (10,50–28,70)	0,018

Достоверного изменения концентрации вкДНК у больных с обострением бронхолегочного процесса по сравнению с больными в стадии ремиссии не наблюдалось. В то время как у больных с обострением бронхолегочного процесса зарегистрировано снижение нуклеазной активности ( $p < 0,05$ ) (Таблица 74).

Изучена зависимость концентрации вкДНК и нуклеазной активности от таких маркеров воспаления, как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня лейкоцитоза.

Результаты статистического анализа представлены в Таблице 75.

**Таблица 74** – Концентрация вкДНК(нг/мл) и нуклеазной активности (ЕД) при обострении и ремиссии бронхолегочного процесса в общей группе и в группе больных с генотипом F508del/F508del

Стадия заболевания	Концентрация вкДНК	<i>p</i>	Нуклеазная активность	<i>p</i>
Общая группа				
Обострение (n = 35)	350,00 (193,00–807,00)	0,7979	13,17 (7,10–18,60)	0,0362
Ремиссия (n = 77)	454,0 (208,00–759,00)		16,44 (9,70–23,20)	
Пациенты с F508del/F508del генотипом				
Обострение (n = 13)	328,00 (158,00–493,00)	0,8068	10,40 (7,50–20,20)	0,0217
Ремиссия (n = 21)	318,00 (208,00–687,00)		22,85 (11,20–25,40)	

**Таблица 75** – Изменение концентрации вкДНК(нг/мл) и нуклеазной активности (ЕД) в зависимости от СОЭ и количества лейкоцитов в крови

Параметры	СОЭ, мм/ч		<i>p</i>	Лейкоциты		<i>p</i>
	Менее 15 мм/ч	Более 15 мм/ч		< 10×10 <sup>9</sup>	> 10×10 <sup>9</sup>	
n	37	9		52	15	
вкДНК, нг/мл	493,00 (255,00–685,00)	328,00 (138,00–738,00)	0,567	289,50 (161,00–577,00)	532,00 (320,00–1384,00)	0,0619
Нуклеазная активность	16,10 (7,90–23,20)	10,40 (8,40–15,10)	0,4346	15,10 (8,40–21,20)	15,60 (7,50–16,30)	0,3138

Концентрация вкДНК и нуклеазная активность не коррелировали с параметром СОЭ. При лейкоцитозе более 10×10<sup>9</sup> наблюдалась тенденция к увеличению концентрации вкДНК в плазме крови ( $p = 0,0619$ ), взаимосвязи между уровнем лейкоцитоза и нуклеазной активностью плазмы не получено. Не выявлено изменения концентрации вкДНК и нуклеазной активности плазмы в зависимости от проводимой терапии: гипертоническим солевым раствором, системными глюкокортикостероидами, азитромицином, АМП. В группе пациентов, регулярно получавших бронхолитики, уровень нуклеазной активности значительно выше ( $p = 0,03557$ ) и значения медианы составили 13,00 (7,50–17,50) ЕД по сравнению с группой больных, не нуждавшихся в базисной бронхолитической терапии (медиана нуклеазной активности составила 16,30 (10,40–22,85) ЕД).

Таким образом, у больных МВ концентрация вкДНК ниже, чем у здоровых сверстников, что может быть обусловлено системной биодоступностью

ингаляционного препарата дорназа альфа. Получено снижение нуклеазной активности и концентрации вкДНК по мере взросления пациентов, а соответственно при прогрессировании заболевания.

### 3.3. Фармакокинетика муколитического препарата дорназа альфа

В ходе исследования было зарегистрировано повышение нуклеазной активности плазмы после ингаляции препарата у большей части пациентов ( $p < 0,05$ ). Динамика измеренных значений представлена в Таблице 76.

**Таблица 76** – Динамика изменения нуклеазной активности у больных МВ после проведения ингаляции раствором дорназы альфа

<i>Показатель</i>	<i>Mean±SD</i>	<i>Me (IQR)</i>
Нуклеазная активность в точке 0, нг/мл	10,27±4,56	9,3 (6,50)
Пиковая нуклеазная активность после проведения ингаляции Дорназы альфа, нг/мл	19,08±7,21	17,8 (9,0)

Среди пациентов получена высокая вариабельность измеренных значений нуклеазной активности. По времени достижения пикового уровня нуклеазной активности после ингаляции ( $T_{max}$ ) выделено 4 группы пациентов:  $T_{max}$  1,5 часа,  $T_{max}$  3,0 часа,  $T_{max}$  4,5 часа,  $T_{max}$  6,0 часов. Демографические и другие исходные характеристики пациентов в этих группах представлены в Таблице 77.

**Таблица 77** – Клинико-демографическая характеристика пациентов 4 групп, образованных по времени достижения пикового уровня нуклеазной активности после ингаляции дорназы альфа

<i>Показатель</i>		<i>1-я группа – точка max 1,5 часа</i>	<i>2-я группа – точка max 3,0 ч</i>	<i>3-я группа – точка max 4,5 ч</i>	<i>4-я группа – точка max 6,0 ч</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
Возраст, года	N	13	10	5	3
	Среднее(±SD)	8,23 (4,60)	10,4 (4,65)	11,8 (5,26)	7,00 (4,58)
	CV	55,93	44,69	44,60	65,46
	Медиана (IQR)	9,00 (7,00)	10,00 (9,00)	13,00 (2,0)	6,00 (9,0)
Вес, кг	Среднее(±SD)	31,07 (17,61)	31,49 (12,46)	40,7 (15,32)	24,07
	CV	56,68	39,56	37,64	28,93
	Медиана (IQR)	25,50 (27,00)	28,75 (18,40)	47,00 (11,00)	23,00 (13,80)
Рост, см	Среднее(±SD)	127,79	135,85 (20,32)	146,80 (28,17)	120,33 (16,50)

	CV	23,40	14,96	19,19	13,71
	Медиана (IQR)	135,00 (35,50)	134,00 (28,50)	156,00 (5,00)	120,00 (33,00)

Продолжение таблицы 77

1	2	3	4	5	6
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Среднее(±SD)	17,37 (3,08)	16,53 (2,26)	17,92 (1,94)	16,40 (0,40)
	CV	17,72	13,69	10,85	2,44
	Медиана (IQR)	16,30 (4,0)	15,90 (3,20)	17,92 (3,00)	16,40 (0,80)
ИМТ, перцентиль	Среднее(±SD)	53,75 (32,34)	38,55 (28,14)	35,32 (21,64)	57,63 (25,67)
	CV	60,16	73,00	61,27	44,53
	Медиана (IQR)	57,90 (42,00)	31,65 (49,70)	34,40 (14,80)	67,00 (48,70)
ОФВ <sub>1</sub> , (% от долж.)	Среднее(±SD)	87,17 (16,87)	84,01 (16,69)	89,30 (12,57)	91
	CV	19,35	19,87	14,07	
	Медиана (IQR)	80,50 (33,00)	82,50 (28,00)	85,10 (17,21)	
ФЖЕЛ, (% от долж.)	Среднее(±SD)	89,33 (11,69)	95,51 (17,87)	94,89 (9,45)	99
	CV	13,09	95,50	9,95	
	Медиана (IQR)	87,50 (21,00)	95,50 (25,00)	90,79 (10,29)	

Для сравнения распределений параметров количественных признаков в группах использовался классический дисперсионный анализ (ANOVA) и непараметрические методы: дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса с ранговыми метками Вилкоксона, критерий Ван дер Вардена, и медианный критерий.

Проведено сравнение групповых средних, медиан, мод и дисперсий. Выявлено отсутствие различия параметров количественных признаков: возраст, вес, рост, ИМТ, перцентиль ИМТ, ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ в этих 4 сравниваемых группах. Полученные ФКП и начальный уровень нуклеазной активности до приема дорназы альфа в 4 сравниваемых группах представлены в Таблице 78.

**Таблица 78** – Начальный уровень нуклеазной активности и фармакокинетические параметры дорназы альфа

Показатель		1-я группа – точка тах 1,5 часа	2-я группа – точка тах 3,0 ч	3-я группа – точка тах 4,5 ч	4-я группа – точка тах 6,0 ч
Начальная нуклеазная активность, нг/мл	N	13	10	5	3
	Среднее(±SD)	10,82 (4,41)	10,03 (3,60)	9,46 (7,97)	9,27 (5,09)
	CV	40,71	35,89	84,24	54,97
	Медиана (IQR)	9,80 (2,80)	9,30 (2,80)	5,80 (0,70)	8,50 (10,10)
AUC 0–7.5, нг×час/мл	Среднее (±SD)	106,60 (30,65)	114,08 (42,33)	98,17 (51,39)	90,62 (39,25)
	CV	28,76	37,10	52,35	43,32
	Медиана (IQR)	104,30 (28,60)	97,98 (73,75)	82,35 (21,35)	79,95 (76,30)
C тах нуклеазной	Среднее(±SD)	19,22 (5,83)	21,47 (8,31)	19,08 (7,25)	17,47 (7,92)
	CV	30,32	38,70	38,00	45,35

активности, нг/мл	Медиана (IQR)	18,90 (9,00)	18,35 (9,10)	18,90	14,70 (15,10)
----------------------	---------------	--------------	--------------	-------	---------------

В сравниваемых группах при использовании непараметрического критерия Ван дер Вардена достигнутый уровень статистической значимости превышает 0,05, что подтверждает отсутствие различия параметров количественных признаков: начальный уровень нуклеазной активности ( $C_0$ ), AUC «нуклеазная активность – время» после приема препарата до последнего измерения за период наблюдения 7,5 часов и пиковый уровень нуклеазной активности ( $C_{\max}$ ) после проведенной ингаляции.

Проведена проверка гипотез о равенстве групповых средних и дисперсий для каждого из количественных признаков: возраст, вес, рост, ИМТ, перцентиль ИМТ, ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, уровень  $C_0$ , AUC<sub>0-7,5</sub> «нуклеазная активность – время»,  $C_{\max}$  после ингаляции с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и непараметрических критериев Ван дер Вардена, медианного критерия, Краскела – Валлиса, Сиджела – Тюки и Ансари – Брэдли, при сравнении распределений этих количественных признаков отдельно в подгруппах, образованных качественными признаками: пол, генотип delF508/delF508, хроническая и интермиттирующая синегнойная инфекция, хроническая стафилококковая инфекция, другая неферментирующая грамотрицательная флора, степень распространенности бронхоэктазов, ингаляции гипертоническим раствором, терапия ингаляционными и внутривенными антибиотиками в течение года, терапия бронходилататорами и ИГКС.

При анализе распределения значений ФКП в подгруппах пациентов женского и мужского пола не выявлено различий в уровне начальной нуклеазной активности и пиковых значений после ингаляции. После ингаляции дорназы альфа получены достоверно более высокие значения AUC «нуклеазная активность – время» (нг×час/мл) у девочек (среднее ± SD 112,92±43,37) по сравнению с мальчиками (среднее ± SD 84,27±20,07) ( $p < 0,05$ ).

При проведении классического дисперсионного анализа (ANOVA) выявлено достоверно меньшие значения AUC «нуклеазная активность – время» и

пиковых уровней нуклеазной активности у пациентов, получавших в терапии ИГКС ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов, получавших ИГКС средние значения  $C_{\max}$  и AUC «нуклеазная активность – время» составили  $14,43 \pm 5,67$  нг/мл и  $75,24 \pm 24,87$  нг×час/мл соответственно. В группе пациентов без ИГКС в терапии средние значения  $C_{\max}$  и AUC «нуклеазная активность – время» составили  $20,25 \pm 7,16$  нг/мл и  $108,01 \pm 38,50$  нг×час/мл соответственно.

При проведении корреляционного анализа по Спирмену и оценке коэффициентов корреляции для всех пар между признаками  $C_{\max}$  и AUC «нуклеазная активность – время» со всеми остальными количественными признаками (возраст, вес, рост, ИМТ, перцентиль ИМТ, ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, объемная скорость воздушного потока в момент выдоха 25, 50 или 75% форсированной жизненной ёмкости лёгких (МОС<sub>25-75</sub>)) выявлено несколько взаимосвязей.

Между признаками AUC «нуклеазная активность – время» и  $C_{\max}$  ( $r = 0,7991$ ,  $p = 0,0001$ ); AUC «нуклеазная активность – время» и уровень начальной нуклеазной активности ( $r = 0,48988$ ,  $p = 0,0028$ );  $C_{\max}$  и уровень начальной нуклеазной активности ( $r = 0,48336$ ,  $p = 0,0033$ );  $C_{\max}$  и ИМТ ( $r = 0,34068$ ,  $p = 0,0452$ ).

При проведении корреляционного анализа по Пирсону выявлены следующие взаимосвязи: AUC «нуклеазная активность – время» и  $C_{\max}$  ( $r = 0,85917$ ,  $p = 0,0001$ ); AUC «нуклеазная активность – время» и уровень начальной нуклеазной активности ( $r = 0,51613$ ,  $p = 0,0015$ );  $C_{\max}$  и уровень начальной нуклеазной активности ( $r = 0,4877$ ,  $p = 0,0085$ );  $C_{\max}$  и ИМТ ( $r = 0,3367$ ,  $p = 0,0480$ ).

Также корреляционный анализ был проведен отдельно в каждой подгруппе, образованной признаком  $T_{\max}$ .

Взаимосвязь между ФКП, начальным уровнем нуклеазной активности и ИМТ пациентов выявлена только в подгруппе, где  $T_{\max}$  1,5 часа.

Для оценки наиболее значимой совокупности признаков (возраст, вес, рост, индекс массы тела, перцентиль индекса массы тела), оказывающих влияние на



конкретное значение ФКП дорназы альфа у пациентов, был проведен множественный регрессионный анализ с включениями.

Результаты множественного регрессионного анализа представлены в Таблице 79. В результате регрессионного анализа были выделены 2 предиктора (вес и рост пациентов), статистически значимо определяющих зависимую переменную - AUC «нуклеазная активность – время» (Таблица 79). Предикторы – ИМТ и перцентиль ИМТ также включены в модель, так как их уровень значимости ( $p$ ) незначительно выходит за пределы критического уровня (0,05).

**Таблица 79** – Результаты множественной линейной регрессии с зависимой переменной AUC «нуклеазная активность – время»

<i>Итоги регрессии для зависимой переменной: AUC «нуклеазная активность – время» R 0,4956 R<sup>2</sup>=0,2456 Скорр. R<sup>2</sup> 0,1450 F (4,30) 2,4426 p &lt; 0,06826 Стд.ош.оценки: 35,368</i>						
N=35	БЕТА	Стд. Ош. БЕТА	B	Стд. Ош. B	t (30)	p
Свободный член			646,2536	2,62,3059	2,46	0,0197
Вес	3,7431	1,5393	9,7525	4,0106	2,43	0,0212
Рост	-2,27231	0,999001	-3,4436	1,5140	-2,27458	0,030246
ИМТ	-1,62562	0,861323	-24,9874	13,2394	-1,88735	0,068822
Перцентиль ИМТ	0,46011	0,343032	0,6121	0,4563	1,34130	0,189888

*Примечание* – R – коэффициент множественной корреляции, R<sup>2</sup> – квадрат коэффициента детерминации, скорр. R<sup>2</sup> – скорректированный квадрат коэффициента детерминации R квадрат, p – уровень значимости

В Таблице 80 представлены результаты множественного регрессионного анализа для зависимой переменной C<sub>max</sub> – пиковые значения нуклеазной активности плазмы крови после ингаляции МП дорназы альфа.

**Таблица 80** – Результаты множественной линейной регрессии с зависимой переменной C<sub>max</sub>

Модель	N=35	<i>Итоги регрессии для зависимой переменной C<sub>max</sub>: R = 0,3366 R<sup>2</sup> = 0,1133 Скорр. R<sup>2</sup> 0,0864 F (1,34) 4,218 p &lt; 0,0487 Стд.ош.оценки: 6,890</i>					
		БЕТА	Стд. Ош. БЕТА	B	Стд. Ош. B	t (30)	p
1	Свободный член	-	-	2,6926	8,0647	0,3338	0,7405
	ИМТ	0,944286	0,0056445	1,132157	0,067675	16,72943	0,0479

2	N=35	<i>Итоги регрессии для зависимой переменной C<sub>max</sub>: R = 0,9442 R<sup>2</sup> = 0,8916 Скорр. R<sup>2</sup> 0,8884 F (1,34) 279,8 p &lt; 0,0000 Стд.ош.оценки: 6,7998</i>					
		БЕТА	Стд. Ош. БЕТА	В	Стд. Ош. В	t (30)	p
	ИМТ	0,9442	0,0564	1,1321	0,0676	16,72	0,0000

В результате регрессионного анализа был выделен один предиктор, статистически значимо определяющий зависимую переменную –  $C_{max}$ . Согласно уравнению модели 2, изменение величины полученного предиктора ИМТ в 88,84 % случаев приводило к изменению величины  $C_{max}$ .

Для описания исследования был применен термин «фармакокинетические параметры», но следует отметить, что в исследовании мы не отделяли ДНКазу 1, полученную во время ингаляции, от эндогенной. За уровень эндогенной ДНКазы принимали значения в 0 точке – перед началом ингаляции.

Таким образом, ФКП ингаляционного муколитического препарата дорназы альфа при МВ зависят от пола пациента, показателей физического развития (вес и ИМТ) и терапии ИГКС, что должно учитываться при выборе режима дозирования этого препарата. Время ингаляции может быть выбрано по возможностям распорядка дня больного. Полученные данные помогут определить возможности применения данного препарата с точки зрения других звеньев патогенеза МВ, связанных с внДНК, в частности при обострении бронхолегочного процесса.

#### Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ

СФО занимает третье место после Центрального и Приволжского федеральных округов по числу наблюдаемых на территории больных МВ [5]. Национальный регистр пациентов с МВ дает представление о клинико-эпидемиологической ситуации в целом по стране и в каждом из федеральных округов, позволяет оценить качество оказания медицинской помощи, выявить проблемы в диагностике и терапии. В состав каждого округа входит определенное число регионов. Клинико-генетические характеристики больных определяют региональные особенности, которые не находят отражения в отчетах Национального регистра. Поэтому приобретает актуальность создание регистров в каждом из федеральных округов.

При анализе регистра СФО за 2017 г. (далее регистр СФО) существенных отличий по частоте МВ между регионами не установлено (Таблица 11). Высокая распространенность заболевания зарегистрирована как на территориях с относительно высокой (Новосибирская и Омская области), так и низкой (Томская область и Красноярский край) плотностью населения. Частота встречаемости МВ в СФО соответствовала данному показателю в РФ.

Средний возраст больных СФО составил  $10,7 \pm 8,2$  лет (медиана 8,6 (10,0) лет) и эти значения ниже, чем в РФ. По данным Национального Регистра 2017 года, среди всех федеральных округов демографические показатели СФО являются наименьшими, а по относительному числу взрослых пациентов СФО превосходит только Южный федеральный округ [5]. Полученные демографические данные могут быть обусловлены как клинико-генетическими особенностями больных округа, определяющими тяжелое течение муковисцидоза, так и качеством организации медицинской помощи в СФО.

В регионах СФО доступна диагностика МВ согласно критериям МВ European Cystic Fibrosis Society (2013). Однако, в регистре СФО определенный процент пациентов с неподтвержденным диагнозом по вышеуказанным критериям. Есть случаи поздней верификации МВ при положительных

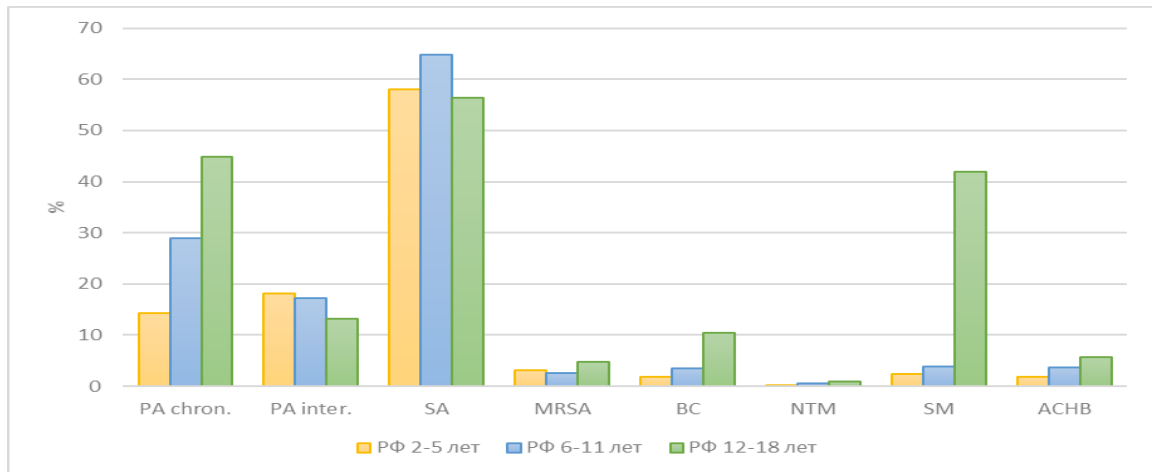
результатах неонатального скрининга, этого можно избежать при строгом соблюдении утвержденных в РФ стандартов диагностики заболевания [1].

В округе высокий процент охвата больных МВ генетическим исследованием (92,2%), что аналогично данным по РФ [37]. Общая суммарная частота идентифицированных аллелей составила 81,2%, в том числе для первых 10 выявленных мутаций 75,62%. Выявленные *CFTR*-мутаций в СФО характерны для славянской популяции: «мажорной» мутацией является F508del с частотой 57%, второй по распространённости является CFTRdele2,3(21kb). На территории округа выявлен ряд особенностей распределения генетических вариантов гена *CFTR*. В частности, в первой пятёрке наиболее частых мутаций в СФО не представлено ни одной «мягкой» мутации и распространённые в РФ «мягкие» мутации: 3849+10kbC→T и E92K в СФО встречаются значительно реже и лишь замыкают первую десятку идентифицированных аллелей. В популяции больных МВ СФО преобладают «тяжелые» генотипы и лишь у 15,2% больных – «мягкие». Обращает внимание относительно высокая частота мутации G542X, ранее выявленная у жителей стран средиземноморского бассейна, Армении и Украины (<https://www.ecfs.eu/ecfspr>). Среди мутаций с частотой более 0,5%, стоит отметить R1066C и R553X (0,76% и 0,51% соответственно). В РФ аллельная частота R1066C и R553X значительно ниже, чем в СФО, что вероятно обусловлено историческими событиями, приведшими к концентрации носителей данных аллелей в Сибири. Мутация R1066C, типичная для жителей Южной Европы, выявлена у представителей коренных малочисленных народов Сибири [242], а распространение G542X и R553X, скорее всего обусловлено добровольной и принудительной миграцией определённых этнических групп в Российской Империи и Советском Союзе. R553X характерная мутация для Центральной Европы и Прибалтики

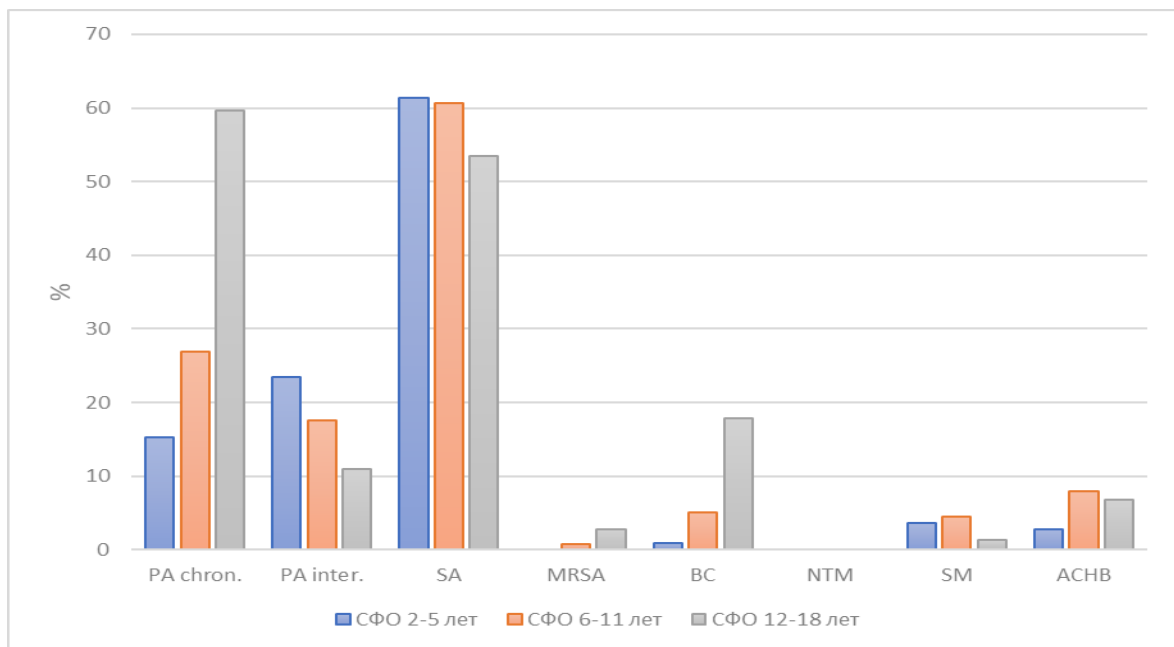
В СФО значительная доля неизвестных мутаций связана с этнической принадлежностью обследуемых пациентов. Наибольший процент больных с не идентифицированными генетическими вариантами гена *CFTR* проживает в Забайкальском крае, большее число пациентов с одним верифицированным

аллелем отмечено в ряде территорий округа с высокой численностью коренного населения (буряты, хакасы, тувинцы, алтайцы).

В ходе микробиологического мониторинга не выявлено существенных различий между регионами округа (Рисунок 3). Динамическое изменение микробиологического профиля с возрастом у больных муковисцидозом в 3 возрастных подгруппах отображено на Рисунках 24 и 25.



**Рисунок 24** – Микрофлора респираторного тракта у больных муковисцидозом в разных возрастных подгруппах в целом по РФ



*Примечание* – PA chron. – хроническая синегнойная инфекция, PA inter. – интермиттирующая синегнойная инфекция, SA – S. aureus, MRSA – methicillin resistant staphylococcus aureus, BC – Burcholderia cepacia, NTM – nontuberculosis mycobacterium, SM – Sthenotrophomonas maltophilia ACHB– achromobacter spp.

**Рисунок 25** – Микрофлора респираторного тракта у больных муковисцидозом разных возрастных подгрупп в СФО

По результатам микробиологического анализа наиболее распространено хроническое инфицирование *S. aureus* и *P. aeruginosa*. Микробиологический профиль в значительной степени совпадает с данными РФ [37].

В СФО микробиологический профиль пациентов в разных возрастных подгруппах совпадает с данными по РФ. Для старшей возрастной группы характерен более высокий процент высева *P. aeruginosa* и *B. cepacia* по сравнению больными в возрасте от 2 до 12 лет ( $p \leq 0,000$ ). Имеется тенденция к снижению частоты интермитирующего высева *P. aeruginosa* и инфицирования *S. aureus* по мере взросления больных. Доля пациентов с инфицированием *MRSA* и *Achromobacter spp.* увеличивается одновременно с возрастом пациентов. На Рисунках 24 и 25 видно, что хроническая синегнойная инфекция встречается в достаточно высоком проценте в младшей возрастной подгруппе, что определяет необходимость более активных мероприятий при первичном высеве и повышению контроля за соблюдением эпидемиологического режима в региональных центрах муковисцидоза.

В округе отмечается тенденция к увеличению частоты высева *P. aeruginosa*, *B. cepacia* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp.*, что совпадает с данными по РФ [37]. У больных СФО выявлен низкий процент высева *MRSA*, отсутствуют данные по округу об инфицировании НПГОФ и нетуберкулезными микобактериями. У больных СФО *MRSA* был выделен только в 0,7% случаев, что в 4 раза ниже общероссийских данных. Вероятно, низкая частота высева *MRSA* в первую очередь связана с отсутствием или недостаточной настороженностью клиницистов при анализе материала от больного МВ в отношении *MRSA*. Отсутствие чувствительности колоний *S. aureus* к оксацилину является основным и единственным критерием для оценки штамма как метициллин-резистентного [240]. В регистре СФО нет данных о случаях выявления легочного микобактериоза, вызванного НТМБ, что вероятно связано с отсутствием диагностических возможностей в регионах.

Частота хронической инфекции *P. aeruginosa* значительно варьирует в регионах СФО: минимальная в Алтайском крае (14%) и максимальная в республике Бурятия (53%). Такие результаты могут быть следствием невыполнения рекомендаций национального консенсуса по ранней эрадикации, контролю хронической инфекции и профилактике перекрестного инфицирования в медицинских учреждениях отдельных регионов [243]. Ключевая роль в комплексе мероприятий по предотвращению инфицирования отводится разобщению и строгой изоляции больных. Выполнение указанных мероприятий позволит предотвратить распространение не только *P. aeruginosa*, но высокопатогенного микроорганизма *V. septicus* complex, частота встречаемости которой за 2016–2017 год возросла втрое (Таблица 27). Таким образом, в СФО требуется совершенствование процесса организации профилактики перекрестной инфекции среди больных МВ и адаптации существующей системы санитарно-противоэпидемических мероприятий к проблемам МВ.

Значения показателей ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ у больных МВ СФО сопоставимы с данными по РФ [37]. У 27,6% пациентов от 5 до 18 лет и 54,9% взрослых показатели ОФВ<sub>1</sub> ниже 70%, наибольшая выраженность обструктивных нарушений в педиатрической популяции наблюдается среди подростков. Это сопоставимо с ранее полученными результатами исследования по данным Национального регистра, в котором ухудшение функции внешнего дыхания происходит по мере взросления пациента и одной из причин прогрессирующего угасания легочной функции является присоединение агрессивной бактериальной микрофлоры [2].

Наряду с развитием хронического микробно-воспалительного процесса, нутритивный статус оказывает значимое влияние на легочную функцию [243]. Как и в целом по РФ, у большинства пациентов СФО старше 6 лет показатели веса и роста не достигают целевых значений, и наблюдается постепенное ухудшение нутритивного статуса с возрастом больных [244, 295]. В настоящее время разработаны продукты специализированного лечебного питания, адаптированные к потребностям больных МВ. В России с 2015 года существует

Перечень специализированных продуктов, который в 2021 года значительно увеличился [245]. Наиболее вероятно, что не во всех регионах происходит обеспечение детей согласно данному Перечню. В существующей форме Регистра не предусмотрено внесение сведений о приеме лечебного питания пациентами. Сбор данных по диетотерапии может помочь выявить группы риска по развитию тяжелой БЭН и составить предельно точные заявки на закупку лечебного питания в рамках государственных программ.

Помимо диетотерапии, обязательным компонентом поддержания необходимого нутритивного статуса является заместительная терапия панкреатическими ферментами. Во всех регионах СФО установлена высокая частота их назначения и это сопоставимо с распространенностью «тяжелых» генотипов, проявляющихся панкреатической недостаточностью. По данным Регистра пациенты старше 18 лет не принимают жирорастворимые витамины в достаточно высоком проценте случаев (Таблица 36).

По данным регистра базовым муколитическим препаратом является дорназа альфа. Частота его применения в СФО составила 98,3%. Полученные цифры косвенно указывают на высокую приверженность к препарату, как эффективному муколитическому средству.

Анализируя объем проводимой терапии у пациентов СФО и в целом по РФ, обращает на себя внимание возрастающая в связи с прогрессированием дыхательной недостаточности потребность взрослых больных в препаратах, влияющих на такие звенья патогенеза, как обструкция и воспаление. Однако существенная доля пациентов старше 18 лет не проводит кинезитерапию и не использует простой и эффективный муколитик – гипертонический раствор. Не исключено, что подобные особенности лечения обусловлены значительным числом больных с тяжелой обструкцией, которая может усугубляться от побочных эффектов терапии 7% раствором хлорида натрия [246, 247]. Слабое развитие дыхательной мускулатуры на фоне недостаточности питания, хроническая гипоксия, лихорадка при обострениях, дыхательная недостаточность могут быть ограничениями к проведению кинезитерапии взрослыми пациентами

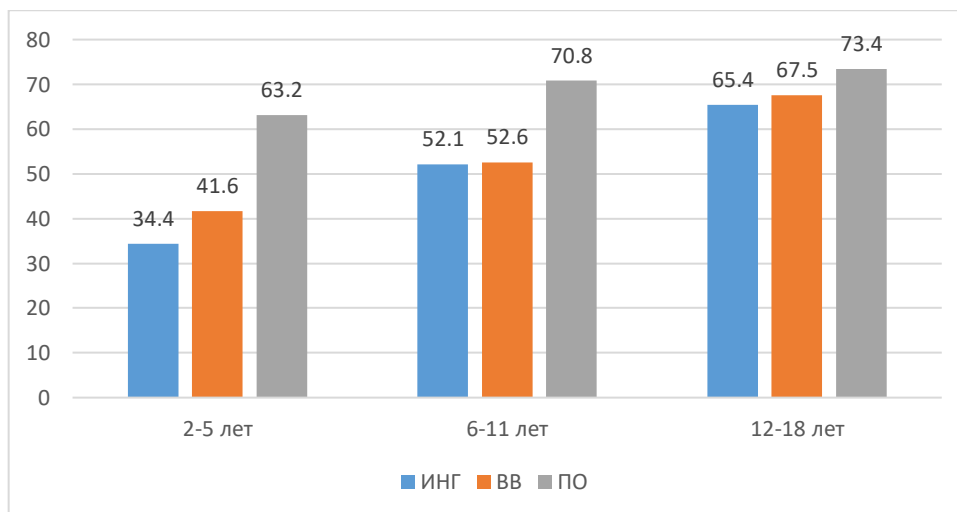


одновременно с низкой приверженностью к регулярному выполнению упражнений.

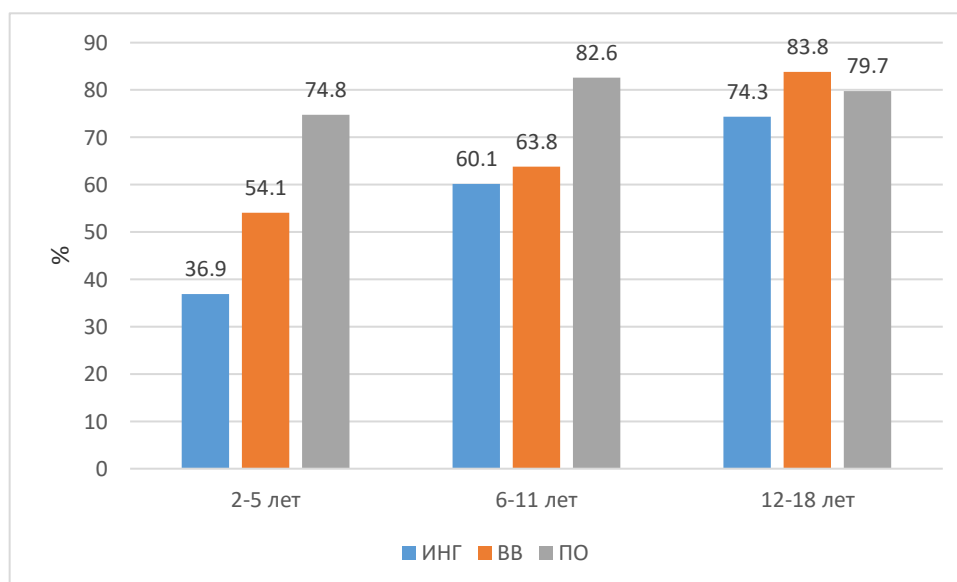
Для больных МВ в Сибири характерно широкое применение АМП как местного, так и системного действия, частота назначения которых в округе несколько выше, чем в целом по стране. Известно, что использование ингаляционных АМП преимущественно зависит от удельного веса пациентов с синегнойной инфекцией [246]. Данная закономерность выявлена среди педиатрических больных СФО, у взрослых пациентов существенно возрастает объем проводимой внутривенной и пероральной терапии, что связано с прогрессированием поражения респираторного тракта и нарастанием дыхательной недостаточности, а, возможно и недостаточной доступностью ингаляционных АМП. Широкое применение системных АМП отмечено и среди детей. Это может быть следствием сохраняющейся ориентацией на стационарную, а не амбулаторную помощь, высокой частотой обострений и неэффективным мониторингом хронической инфекции дыхательных путей.

В терапии МВ в регионах округа отмечается высокая вариабельность при назначении гипертонического раствора, бронхолитиков, азитромицина, ингаляционных глюкокортикостероидов, что косвенно может свидетельствовать об отсутствии единого подхода к ведению пациентов.

По мере взросления объем терапии становится больше и включает разные формы АМП, это связано с присоединением псевдомонадной инфекции. При инфицировании *P. aeruginosa* объем АБТ выше, чем в случае хронической инфекции *S. aureus*. Интересно частота назначения пероральных форм АМП не зависит от микрофлоры респираторного тракта. На Рисунках 27 и 28 представлена частота назначения АМП в СФО и в целом по РФ в 2017 году.



**Рисунок 27** – Частота назначения антибактериальной терапии больным муковисцидозом в разных возрастных подгруппах в РФ



**Рисунок 28** – Частота назначения антибактериальной терапии больным МВ в разных возрастных подгруппах в СФО

Частота пероральных АМП высока во всех возрастных подгруппах и при всех видах инфекции, что определяет актуальность изучения ФК и ФД параметров основных АМП.

Таким образом, по данным Регистра СФО за 2017 г. частота МВ существенно не отличается между регионами и соответствует показателю по РФ. Выявленные CFTR-патогенные варианты у больных МВ в округе характерны для славянской популяции, однако встречаются редкие мутации у больных, относящихся к коренным малочисленным народам Сибири. В СФО отмечается преобладание «тяжелых» генотипов. Спектр выделенных бактериальных патогенов не имеет

существенных различий между регионами округа и совпадает с данными по всей стране. Отмечается значительный прирост частоты высева *V. serasia* complex в сравнении с предыдущим годом, что требует принятия экстренных санитарно-противоэпидемиологических мероприятий. У 27,6% пациентов от 5 до 18 лет и 54,9% взрослых ОФВ<sub>1</sub> ниже 70% от должного. У большинства пациентов старше 6 лет показатели нутритивного статуса ниже целевых значений, как и в целом по РФ.

В терапии МВ по регионам округа отмечается выраженная вариабельность при назначении целого ряда препаратов, вероятно из-за отсутствия единого подхода к терапии МВ. Высокая частота применения панкреатических ферментов во всех регионах была сопоставима с данными по частоте «тяжелых» генотипов. Ингаляционная АБТ назначается по-прежнему в высоком проценте случаев с практически неизменной частотой, что соответствует результатам микробиологического мониторинга. Динамика применения АБТ в СФО не отличается от данных РФ. По РФ больным МВ старше 12 лет достоверно чаще назначаются ингаляционные, внутривенные и пероральные АМП по сравнению с пациентами младшего возраста.

#### **4.1. Фармакокинетика ципрофлоксацина и амоксициллина у больных муковисцидозом детского и подросткового возраста**

В соответствии с целью исследования статистический анализ АБТ был направлен на оценку ФК параметров и выявления изменений в зависимости от разных клинико-демографических факторов. Результаты показали высокую межиндивидуальную вариабельность изучаемых параметров ФК. Коэффициент вариации в общей группе пациентов принимал значения от 30% до 54,6%. Значения коэффициентов вариации были несколько выше в подгруппе детей 2–6 лет. Высокая межиндивидуальная вариабельность и малый размер групп, возможно, не позволили выявить возрастные различия между первой и второй возрастными подгруппами. Однако выявлены статистически значимые различия между подгруппой детей 2–6 лет и подгруппой подростков. Мы наблюдали

тенденцию к удлинению времени достижения максимальной концентрации АМЦ в плазме крови по мере увеличения возраста пациентов.

По данным литературы у больных МВ с возрастом отмечается повышение частоты гастро-эзофагального рефлюкса и замедления моторно-эвакуаторной функции желудка. В одном из исследований выявлено нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка и верхних отделов ЖКТ только при приеме твердой пищи [96–99, 120]. В нашем исследовании все дети возраста от 2 до 6 лет принимали препарат АМЦ в виде суспензии, в то время как дети старше 6 лет – в виде таблеток. Причиной более пролонгированного периода достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) у детей от 6–12 лет и подростков в нашем исследовании может быть прием таблетированной формы препарата, на фоне сниженной моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

$T_{max}$  относится к параметрам, косвенно характеризующим абсорбцию лекарственного препарата [102]. Полученная нами вариабельность значений  $T_{max}$  у детей с МВ также предполагает более подробное описание процессов абсорбции препарата при проведении ФК/ФД моделирования.

Также абсорбция может зависеть от метаболизма первого прохождения в стенке кишечника, связанная с активностью цитохромов СYP3A4, СYP3A5 и Р-гликопротеина [123, 124, 133].

Известно, что при муковисцидозе повышена активность Р-гликопротеина для целого ряда лекарственных препаратов, исследований для амоксициллина не проводилось [135, 136].

При анализе литературы не получено данных об активности цитохромов в кишечной стенке у детей, больных МВ в зависимости от возраста. Но есть сведения о том, что у здоровых детей в возрасте от 1 года до 11 лет активность этих цитохромов выше, чем у взрослых [134]. Можно предполагать, что данная особенность характерна и для детей, больных МВ.

Наблюдавшаяся в исследовании высокая межиндивидуальная вариабельность значений максимальной концентрации и  $AUC_{0-7,5}$  АМЦ может

быть связана с активностью ферментов биотрансформации как в стенке кишечника, так и в печени. Вариабельная активность этих белков может быть обусловлена индивидуальными различиями в генах, кодирующих эти белки.

Данных об исследованиях, в которых были бы изучены межгрупповые возрастные особенности аминопенициллинов у детей, больных МВ не найдено. В связи с этим, проведен анализ тех исследований, в которых участвовали дети с диагнозом МВ разных возрастных групп при использовании различных групп АМП. При изучении ФК линезолида выявлено повышение общего клиренса, нормированного на кг веса тела, у детей младше 10 лет, в сравнении с группой детей старше 10 лет [177]. Полученные в этой работе результаты согласуются с нашими данными.

В работе Рауен при изучении фармакокинетики ципрофлоксацина было установлено, что общий клиренс (л/ч) коррелирует с весом пациентов и не получено взаимосвязи с возрастом [81]. Следует учесть, что в этом исследовании дети были старше 6 лет, вероятно, поэтому не было выявлено зависимости клиренса препарата от возраста.

В проведенном нами исследовании выявлена тенденция к снижению в среднем  $AUC_{0-t\ norm}$  в группе детей 2–6 лет, что может косвенно свидетельствовать об увеличении кажущегося общего клиренса АМЦ в этой возрастной подгруппе. Это связано с различными физиологическими особенностями детского раннего возраста, в том числе с относительно большими размерами органов у детей по сравнению с взрослыми и онтогенезом ферментативных систем печени и почек. Это позволяет предположить, что с возрастом при МВ изменение фармакокинетических параметров происходит аналогично здоровым сверстникам [248].

Согласно данным Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) пограничные значения МПК амоксициллина и амоксициллин/клавуланата для *H. influenzae* – 2 мкг/мл [250]. В нашем исследовании максимальная концентрация АМЦ в плазме достигла уровня  $\geq 2$  мкг/мл у всех пациентов. Однако, при визуальной оценке

индивидуальных графиков изменения концентрации амоксициллина у детей разных возрастных групп, выявлена тенденция к более высоким значениям максимальной концентрации препарата у детей возраста 6 лет и старше по сравнению с группой детей 2–6 лет. Полученные графические результаты могут косвенно свидетельствовать о наличии взаимосвязи между значениями общего клиренса (л/ч/кг) и возрастом пациентом. Так за счет повышенного клиренса в раннем возрасте в плазме концентрация препарата в среднем меньше, чем у детей старшего возраста и есть риск того, что  $T > \text{МПК}$  будет менее 40%. Кроме того, индивидуальные фармакокинетические кривые демонстрируют разные временные периоды превышения МПК у разных пациентов даже внутри возрастной подгруппы.

Полученные нами в группе пациентов до 6 лет значения  $C_{\text{max norm}}$  и  $AUC_{0-t \text{ norm}}$  достоверно ниже по сравнению с группой подростков 12–16 лет ( $p = 0,033$ ) свидетельствуют о целесообразности пересмотра дозы в младшей группе в сторону ее повышения, а также о рациональном назначении препарата трехкратно в течение дня. Как правило, АМЦ назначается в комбинации с клавулановой кислотой, которая может такие НПР как развитие лекарственного поражения печени [250], учитывая индивидуальные графики концентрации АМЦ у пациентов, необходим индивидуальный терапевтический мониторинг, особенно в группе подросткового возраста с целью подбора минимально эффективной дозы АМЦ для снижения рисков развития НПР.

При исследовании ФК ЦПФ нами получены аналогичные тенденции влияния возраста пациентов на ФКП этого АМП. Вариабельность ФКП ЦПФ может быть обусловлена индивидуальными особенностями системы биотрансформации ксенобиотиков у пациентов.

Таким образом, получена высокая межиндивидуальная вариабельность всех изучаемых показателей ФК амоксициллина и ципрофлоксацина. С возрастом выявлена тенденция к увеличению времени достижения максимальной концентрации препарата в крови. В группе детей старшего возраста повышение  $T_{\text{max}}$  может быть связано с приемом таблетированной формы АМЦ и ЦПФ, а

также формированием рефлюксов со стороны пищеварительной трубки на фоне прогрессирования бронхолегочного процесса.

В проведенном исследовании, при применении метода дисперсионного анализа ANOVA выявлены более низкие средние значения  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t}$ , нормированные на дозу и массу тела пациентов, в группе детей 2–6 лет по сравнению с подростками, что может косвенно свидетельствовать об относительно более высоком в среднем кажущемся общем клиренсе АМЦ в этой возрастной подгруппе. Для ЦПФ выявлена лишь аналогичная тенденция.

На основании полученных результатов можно предполагать, что трехкратное введение препарата (каждые 8 часов) для детей 2–6 лет будет более эффективным. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения в последующих исследованиях для выявления факторов, которые оказывают влияние на ФК АМЦ у детей с МВ, и для выбора оптимальной формы выпуска препарата для приема внутрь, а также оптимизации режимов дозирования.

#### **4.2. Фармакогенетика ципрофлоксацина у больных муковисцидозом детского и подросткового возраста**

В работе Новоселовой О. Г. с соавт. изучена взаимосвязь с наличием полиморфных вариантов генов 1-й фазы биотрансформации ксенобиотиков и эффективности АБТ у пациентов с МВ. Выявлено повышение частоты аллеля  $CYP2C9*3$  и генотипа СА в группе пациентов с ОФВ<sub>1</sub> более 80%, гомозиготных по мутации F508del, а также тенденция к повышению частоты генотипа СА варианта  $CYP2C9$  в группе детей, получающих внутривенную АБТ спорадически или не получающих совсем в сравнении с получающими внутривенную терапию более 3 раз в год [252]. Показатель ОФВ<sub>1</sub> является лучшим предиктором смертности у больных МВ [253], и адекватная АБТ способствуют восстановлению легочной функции при МВ [254]. На основании данных, полученных в этом исследовании, носительство «медленных» генотипов  $CYP2C9$ : R144C (rs1799853) и I359L (rs1057910) повышает терапевтическую эффективность АМП.

В результате настоящего исследования выявлена взаимосвязь генотипа СА варианта CYP2C9\*3 (с.1075A>C) с ФКП ЦПФ. Наличие генотипа СА связано с наиболее высокими значениями  $AUC_{0-t}$ , мкг×час/мл, но одновременно с низкими значениями  $C_{max}$ , мкг/мл, по сравнению с генотипом АА. По данным литературы, действительно есть ФК ситуации, когда значения  $AUC_{0-t}$ , мкг×час/мл, и  $C_{max}$ , мкг/мл, изменяются в противоположных направлениях, в таком случае предлагается ориентироваться на тот показатель, который наиболее тесно связан с клинической эффективностью препарата [254]. Как известно, фторхинолоны относятся к концентрационно-зависимым антимикробным препаратам со стойким постантибиотическим эффектом. Клинический эффект определяется соотношением между площадью под фармакокинетической кривой и МПК и соотношением между максимальной концентрацией препарата в сыворотке крови ( $C_{max}$ ) и МПК. Очевидно, что высокое значение  $AUC$  или  $C_{max}$  в сочетании с низкими значениями МПК приводит к увеличению этого соотношения. По результатам исследований, в условиях высокого риска развития антибиотикорезистентности именно соотношение  $AUC / MPK$ , более точно отражает эффективность фторхинолонов и отношение  $AUC / MIC > 125$  указывает на лучшие терапевтические результаты [255–257]. Ранее опубликованы данные, что ЦПФ является ингибитором цитохрома P450 – CYP1A2 [141, 142, 258]. В нашем исследовании у пациентов не определяли генетические варианты гена, кодирующего этот фермент. Вероятно, что часть пациентов является одновременно носителями также медленных генотипов гена CYP1A2. В последнее время появились данные, что многие ферменты из семейства монооксигеназ P450, участвующие в метаболизме эндогенных субстратов, не столь специфичны, как считалось ранее [259]. Учитывая полученные данные, окисление молекулы ЦПФ с участием возможно при участии фермента CYP2C9\*3. У пациентов с генотипом АА гена CYP2C9\*3 I359L(с.1075A>C) возможен недостаточный клинический эффект от терапии ЦПФ.

В настоящей работе получено, что наличие медленных аллелей CYP2D6\*4 встречается чаще в группе пациентов без меконияльного илеуса и развитие этого



синдрома напрямую взаимосвязано с наличием функциональных аллелей гена *CYP2D6*\*4.

По данным литературы, экспрессия *CYP2D6* в образцах печени новорожденных в возрасте менее 7 дней была выше, чем в образцах печени плода первого и второго триместра, но не значительно выше, чем в образцах плода в третьем триместре. Активность изофермента *CYP2D6* младенцев достигает уровня взрослых [260, 261]. Кроме того, опубликованы данные, что «быстрые» аллели гена *CYP2D6* чаще встречаются у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [262]. Вероятно, особенность онтогенеза гена *CYP2D6* вносит вклад в развитие мекониевого илеуса у больных МВ.

В ходе статистической обработки данных получено, что поражение печени без цирроза взаимосвязано с генотипами AG и AA гена *CYP2D6*\*4. Что не противоречит ранее полученным данным других исследователей. *CYP2D6* участвует в метаболизме эндогенного каннабиноида анандамида с образованием мощного селективного агониста каннабиноидного рецептора CB<sub>2</sub>, активность которого связана с антифиброгенными процессами в печени. Наличие медленного генотипа гена *CYP2D6* может способствовать более быстрой скорости фиброгенеза в печени [263].

По данным регрессионного логит-анализа получены более высокие значения  $C_{\max \text{ norm}}$  ЦПФ в группе пациентов с «медленными» аллелями. Однако, на результат может оказывать влияние неравномерное распределение по возрасту в подгруппах и что вероятнее всего объясняет тенденцию к более высоким значениям  $AUC_{0-t}$  в группе GG. Таким образом, полученные данные в ходе регрессионного анализа косвенно указывают на влияние возраста пациентов на ФК ЦПФ. Эти результаты согласуются с результатами исследования ФК ибупрофена (субстрата *CYP2C9*) [264]. ФК ибупрофена исследована у 26 больных МВ (возраст от 5,5 до 29,6 лет, масса тела 16,8–74,6 кг), получивших однократно перорально дозу (20,7–27,9 мг/кг) препарата. Получена корреляция клиренса ибупрофена с площадью поверхности тела ( $r^2 = 0,39$ ;  $p < 0,001$ ), массой тела ( $r^2 = 0,36$ ,  $p = 0,001$ ) и возрастом ( $r^2 = 0,31$ ;  $p = 0,003$ ). Клиренс у лиц с генотипом

CYP2C9\*1\*1 достоверно ( $p = 0,02$ ) выше, чем у лиц с генотипом \*1\*2. Средний возраст субъектов не отличался между этими подгруппами (\* 1 \* 1 = 11,9 лет, \* 1 \* 2 = 16,9 лет). Но при проведении пошаговой линейной регрессии выявлено, что площадь поверхности тела ( $p < 0,0001$ ) или возраст ( $p = 0,004$ ), но не генотип CYP2C9, были значимыми детерминантами (предикторами) для изменения клиренса ибупрофена. Обобщая данные нашей работы и ранее опубликованного исследования ФК ибупрофена, становится очевидным, что возраст существенно влияет на ФК у больных МВ и для понимания влияния генотипа того или иного гена биотрансформации на ФК АБП, в частности ЦПФ требуется включение в дизайн исследования пациентов одной возрастной группы.

Во многие уравнения логистической регрессии вошел такой предиктор как доза ЦПФ, мг/кг. Пациенты получили неодинаковую дозу ЦПФ, в диапазоне от 16,5 до 28,8 мг/кг. Это связано с тем, что исследование проводилось в условиях реальной клинической практики. В РФ нет зарегистрированной формы суспензии ЦПФ. В РФ препарат для приема внутрь доступен в виде таблеток с дозировкой 250, 500 и 750 мг. Однако при необходимости назначения индивидуально подобранной дозы возрастает количество дозировок для лечения пациентов разных возрастных групп. Для расширения диапазона дозы, на таблетках используют разделительные риски, позволяющие вводить часть полной дозы таблетки [265]. Для нивелирования различий между группами, обусловленными приемом неодинаковой дозы, было проведено нормирование основных ФКП:  $C_{\max}$  и AUC на полученную дозу ЦПФ. На основании этого, более значимыми приняты нормализованные параметры ФКП.

В нашей работе получена взаимосвязь генотипа F508del/F508del с синегнойной инфекцией у больных МВ. Генотип F508del относится к «тяжелому» классу мутаций гена *CFTR* [267] «Тяжелый» генотип при МВ ассоциирован с более ранним развитием и высокой частотой хронической грамотрицательной инфекции респираторного тракта в сравнении с «мягкими» генотипами [267, 268].

В группе гомозигот по варианту F508del характерны более высокие значения концентрации ЦПФ через 1,5; 3,0 и 7,5 часов после приема препарата и  $C_{\max \text{ норм}}$ . Опосредованно, на примере ЦПФ, это косвенно свидетельствует об

отсутствии влияния низкой скорости абсорбции ЛВ из ЖКТ на биодоступность у больных МВ по сравнению со здоровыми субъектами.

Как известно одной из ведущих причин ацидификации двенадцатиперстной кишки (ДПК) у больных МВ является экзокринная панкреатическая недостаточность со снижением секреции бикарбонатов. Ацидификация ДПК может быть как преходящей (преимущественно в постпрандиальный период), так и постоянной с крайне низким уровнем рН в ДПК (ниже 3). Тот факт, что именно белок CFTR является основным модулятором секреции бикарбонатов продемонстрирован в исследовании эффективности ивакафтора [269]. Фторхинолоны обладают хорошей биодоступностью при пероральном приеме. В отличие от большинства классов антибиотиков биодоступность пероральных хинолонов (за исключением норфлоксацина) сравнима с хинолонами, вводимыми внутривенно. ЦПФ хинолон второго поколения, имеет рН-зависимую растворимость. Его растворимость максимальна при рН ниже 5 и минимальна вблизи изоэлектрической точки (рН 7). После перорального приема ЦПФ быстро всасывается в ЖКТ путем пассивной диффузии и достигает максимальной концентрации в сыворотке в течение 2 часов. На скорость всасывания влияет рН кишечника, при этом всасывание в ДПК и проксимальном отделе тощей кишки выше, чем в дистальном отделе тонкой кишки [270,271].

Общепринято, что  $T_{max}$  или  $C_{max}$  в большей степени характеризуют скорость абсорбции [272]. Поэтому полученные высокие значения концентрации ЦПФ в плазме могут быть связаны с более интенсивной скоростью абсорбции этого препарата у пациентов из группы гомозигот по F508del вследствие наиболее выраженной ацидификации ЖКТ у больных с «тяжелыми» генотипами по сравнению с «мягкими», учитывая химические свойства ЦПФ.

В ходе логистического регрессионного анализа в группе «медленных» аллелей NAT2 (341T>C) получена взаимосвязь с более высокими значениями  $C_{max\ norm}$ , (мкг/мл)/(мг/кг), однако  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t\ norm}$  ЦПФ были выше в группе генотипа TT, в которую распределились в большей степени пациенты с генотипом F508del/F508del. Предикторы, вошедшие в уравнение логит-регрессии с

зависимой переменной «ген NAT2 (341T>C)», не позволяют в полной мере объяснить различия между группами «быстрых» и «медленных» аллелей и выявить логично обоснованные взаимосвязи этих генотипов и ФКП. В группе «быстрых» аллелей гена *NAT2 (341T>C)* большее число пациентов с генотипом F508del/F508del, что может объяснить полученные высокие значения  $AUC_{0-t \text{ norm}}$ , и это сопоставимо с результатами  $C_{\text{max norm}}$  ЦПФ у гомозигот по генетическому варианту F508del.

Также пациенты с генотипом F508del/F508del в большем числе встречались в группе детей с генотипом AA гена *GSTP1*, что косвенно объясняет высокие  $C_{\text{max norm}}$  в этой группе. Такой важный предиктор как  $AUC_{0-t \text{ norm}}$  был выше в подгруппе с «медленными» генотипами гена *GSTP1*, что ассоциируется с наличием в этой подгруппе интермиттирующего высева *P. aeruginosa*, в то время как генотип AA взаимосвязан с хронической инфекцией *P. aeruginosa*. Тот факт, что нормальный генотип AA характеризовался более высокими значениями  $AUC_{0-t}$  и продолжительным  $T_{\text{max}}$  и высокими значениями веса, вероятно обусловлено преобладанием в группе детей старшего возраста.

По данным иммуногистохимических исследований экспрессия гена *CFTR* в печени ограничена клетками билиарного эпителия [273]. Нарушение функции белка CFTR в билиарном эпителии приводит к сгущению желчи и ухудшению желчеотделения, впоследствии это заканчивается развитием фибrotических и цирротических процессов. В настоящее время, патогенез поражения печени до конца не изучен и непонятно: почему у одних пациентов с раннего возраста происходит быстрое прогрессирование печеночной дисфункции с исходом в цирроз, а у других это процесс значительно замедлен во времени.

Белок CFTR участвует в выведении из клеток органических анионов, в частности восстановленного глутатиона, что объясняет дефицит внеклеточного GSH у пациентов с MB [274].

Дисфункция CFTR вызывает изменение проницаемости для GSH, что способствует дисбалансу в работе антиоксидантной системы [275]. Глутатион синтезируется в цитозоле всех клеток эукариот с участием  $\gamma$ -

глутамилцистеинлигазы и глутатионсинтетазы, с расходом энергии АТФ. Наибольшая концентрация регистрируется «в печени и хрусталике. Высокая концентрация GSH в желчи и гидрофильный характер молекулы служат основной движущей осмотической силой в образовании и секреции желчи. Гидролиз до трех составляющих аминокислот в билиарных пространствах также увеличивает поглощение воды по парацеллюлярному пути либо через гепатоциты и тем самым увеличивает ток желчи» [276].

«Глутатион-S-трансфераза представлена множественностью изоформ, катализирующих конъюгацию глутатиона с широким рядом неполярных соединений эндогенного и экзогенного происхождения, содержащих электрофильные атомы углерода, обнаружена в большинстве живых организмов, у млекопитающих фермент распространен повсеместно с максимальной активностью в печени» [277]. Эти ферменты решающую роль в защите клеток от окислительного повреждения, активные формы кислорода способствуют возникновению и прогрессированию заболеваний печени [277].

В работе A. Hennion-Caude и др. была изучена роль полиморфизмов гена GST в патогенезе повреждений печени. В результате работы продемонстрировано, что генотип GSTP1-Ile105/Ile105 (AA) в значительной степени связан с более высоким риском заболевания печени, связанного с муковисцидозом [278].

Полиморфные варианты GSTP1 связаны с изменением каталитической функции фермента. GSTP1-Val105 (AG и GG) имеет более широкую субстратную специфичность, чем GSTP1-[Ile105] [277].

Пациенты, с носительством полиморфизма гена, кодирующего менее активный или менее специфичный фермент GSTP1 более предрасположены к поражению печени. В настоящей работе также получена взаимосвязь поражения печени с генотипом AA.

Ген *GCLC* является генетическим модификатором заболевания легких при муковисцидозе [279]. В работе McKone с соавт. описывают значительное влияние полиморфизмов генов *GCLC*, *TNR*, *GAG* на функцию легких при МВ только у

пациентов с «мягким» генотипом гена *CFTR*. Это связано с тем, что одной из функций белка *CFTR* является обеспечение транспорта глутатиона в бронхиальный секрет. Пациенты с «тяжелым» генотипом гена *CFTR* имеют очень низкий уровень (<3%) функционирующего белка *CFTR*, что приводит к более тяжелому фенотипу МВ. Пациенты с «мягким» генотипом гена *CFTR* имеют более мягкий клинический фенотип, что, скорее всего, связано с экспрессией повышенного количества (5–13%) функционирующего белка *CFTR*. Поскольку *CFTR* влияет на транспорт глутатиона (GSH) в бронхиальный секрет, пациенты с МВ с вариантами гена *GCLC*, связанными с большей продукцией глутатиона, при наличии 3–5-го классов мутаций должны иметь более высокие уровни глутатиона в бронхиальном секрете, участвующего в защите легких от оксидант-индуцированного повреждения легких. И, наоборот, выраженное снижение функционального белка *CFTR* связано с наличием у пациента «тяжелых» мутаций и будет причиной низких уровней глутатиона в бронхиальном секрете, независимо от влияния полиморфизмов генов *GCLC*, *GAG*, *TNR* на синтез глутатиона [279].

Полиморфизмы генов *GCLC* 7, *GAG*, *TNR* связаны с более низкой продукцией глутатиона по сравнению с 8 *GAG* *TNR* и 9 *GAG* *TNR* [280, 281]. McKone с соавт. наблюдали более высокие показатели ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с генотипами 7/8, 7/9 и другими по сравнению с генотипов гена *GCLC* 7/7.

В нашей работе выявлена значимая взаимосвязь между генотипом *GCLC* 7/7 и высокими значениями концентрации ЦПФ в точке 5, через 7,5 часов от начала приема препарата.

При проведении логистического регрессионного анализа учитывались такие качественные признаки как интермиттирующая и хроническая синегнойная инфекция и хроническая стафилококковая инфекция.

Мы получили взаимосвязь хронической стафилококковой инфекции с генотипом *GCLC* 7/7, в то время как инфекция *P. aeruginosa* не вошла как предиктор ни в одно уравнение. Это может быть связано и с тем, что более высокие ФКП при наличии «медленных» аллелей способствуют повышению

терапевтической эффективности ЦПФ, так и с тем, что в группу с генотипом *GCLC 7/7* распределилось большее число пациентов с «тяжелыми» генотипами *CFTR*, чем в группу с другими генотипами *GCLC*.

Как описано выше при «тяжелой» дисфункции белка *CFTR* у пациентов возникает выраженный дефицит глутатиона в бронхоальвеолярном лаваже и влияние полиморфизмов генов *GCLC*, *GAG*, *TNR* нивелируется.

Также получена прямая взаимосвязь генотипа *7/7* с более высокими весовыми параметрами и продолжительным  $T_{max}$ . В подгруппе с аллелями *7/7* большее число пациентов из старшей возрастной группы и с учетом результатов нашей работе при изучении ФК АМЦ и ЦПФ, более пролонгированный  $T_{max}$  может быть связан с возрастной структурой подгруппы *7/7*.

Таким образом, можно предположить связь генотипа *CA* гена *CYP2C9* (с.1075A>C), генотипа *GG* гена *CYP2D6\*4* (1846G> A), генотипа *AG* гена *GSTP1* (с.313A> G) и генотипа *GCLC\*7/7* с высокими показателями основного предиктора эффективности фторхинолонов  $AUC_{0-t}$ .

Также нельзя исключить влияние генотипа гена *CFTR* на ФК ЦПФ.

Наличие «медленных» генотипов способствует созданию терапевтических концентраций ЦПФ в крови пациентов, что обуславливает более эффективную терапию.

#### **4.3. Изменение концентрации внеклеточной ДНК и нуклеазной активности у больных МВ**

«Циркулирующая внеклеточная ДНК (вкДНК) присутствует в кровотоке и других биологических жидкостях как здоровых, так и больных людей. Концентрация вкДНК повышается при обострении ряда заболеваний (аутоиммунных, сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний) и в случаях воздействия различных повреждающих факторов» [282]. «ВкДНК активно взаимодействует с клетками организма, активируя сигнальный путь NF-κB через рецепторы TLR9 и стимулирует воспалительную реакцию. Концентрация вкДНК регулируется активностью эндонуклеаз» [283].

«Известно, что у пациентов с муковисцидозом вкДНК накапливается в бронхиальном секрете, что приводит к дальнейшему увеличению вязкости мокроты и нарушение мукоцилиарного клиренса является основной причиной поражения дыхательных путей при МВ» [284].

Поэтому регулярная муколитическая терапия, в первую очередь препаратом дорназа альфа, показана в качестве патогенетического лечения [1]. В нашей работе получено, что концентрация вкДНК была ниже, чем у здоровых детей (Таблица 68). Кроме того, нуклеазная активность плазмы крови у пациентов с МВ снижалась с возрастом ( $p < 0,0001$ ), и в то же время наблюдалось прогрессирование заболевания. Мы показали, что концентрация вкДНК у пациентов с ОФВ<sub>1</sub> > 80% не отличается от контрольной группы (Таблица 70). Концентрация вкДНК снижается вместе со снижением функции легких (ОФВ<sub>1</sub> < 80%). Пациенты с тяжелыми нарушениями функции легких и повышенной потребностью в бронходилататорах имели низкую нуклеазную активность.

«Существует несколько гипотез относительно происхождения вкДНК, основными из которых являются следующие: образование пула внеклеточных нуклеиновых кислот в результате гибели клеток («гипотеза клеточной смерти») и активная секреция ДНК живыми клетками (гипотеза «метаболической ДНК»)» [285]. Вероятно, при МВ происходит первый процесс и увеличение активности второго процесса. Преобладание первого или второго процесса зависит от стадии и продолжительности заболевания. Снижение концентрации вкДНК наряду с увеличением повреждения ДНК клеток крови может быть связано с активацией эндонуклеаз плазмы крови [283].

Однако в нашем исследовании не продемонстрировано четкой взаимосвязи между концентрацией вкДНК и нуклеазной активностью. Другие исследователи «не исключают, что при хроническом процессе, вызванном заболеванием или внешним воздействием, когда повышается эндонуклеазная активность плазмы крови, концентрация вкДНК не отражает реальный уровень повреждения ДНК и гибели поврежденных клеток» [287].



Скорее всего, у пациентов с нормальными параметрами спирометрии вкДНК играет метаболическую роль, и ее состав отличается от состава вкДНК пациентов с нарушенной функцией легких.

#### **4.4. Фармакокинетика муколитического препарата дорназы альфа у пациентов с муковисцидозом детского и подросткового возраста**

Ингаляции дорназы альфа являются базовыми в муколитической терапии МВ [1]. По данным регистра СФО препарат получают 98,3% детей, в РФ – 97,04%, что значительно выше, чем в странах Европы [37, 287]. В настоящей работе обсуждается системная биодоступность ингаляционного препарата дорназы альфа. В нашем исследовании получено повышение уровня нуклеазной активности плазмы крови после ингаляции дорназы альфа, это свидетельствует в пользу того, что экзогенная ДНКазы 1 проникает в системный кровоток пациентов. Что согласуется с ранее полученными данными и может объяснить более низкие значения вкДНК в плазме у пациентов с МВ по сравнению со здоровыми ( $p < 0,05$ ) и в точке 0.

В настоящем исследовании получена высокая вариабельность в динамике нуклеазной активности на фоне терапии ингаляционным муколитическим препаратом дорназы альфа и выделено 4 группы пациентов в зависимости от периода достижения пикового уровня нуклеазной активности после ингаляции ( $T_{max}$ ):  $T_{max}$  1,5 часа (1-я группа),  $T_{max}$  3,0 часа (2-я группа),  $T_{max}$  4,5 часа (3-я группа),  $T_{max}$  6,0 часов (4-я группа). Нам не удалось объяснить различие между пациентами по периоду достижения пика нуклеазной активности после ингаляции дорназы. Демографические, физические и показатели функции легких пациентов всех 4 групп не отличались, что свидетельствует о том, что ингаляцию дорназы альфа можно делать в любое время суток. Можно также предположить, что на дыхательный маневр во время приема ингаляционного препарата влияет целый ряд факторов, не поддающихся коррекции, что может отражаться на ФК препарата. Считается, что одним из факторов, оказывающих влияние на фармакокинетику целого ряда препаратов, может быть возраст пациентов. Однако средний возраст в 4 группах не отличался.

ДНКаза является эндонуклеазой, которая селективно расщепляет фосфодиэфирную связь в нитях ДНК. Основным источником ДНК в мокроте больных МВ являются ядра распадающихся нейтрофильных лейкоцитов, которые скапливаются в дыхательных путях в ответ на развитие хронической бактериальной инфекции. У больных МВ концентрация ДНК в мокроте достигает концентрации от 3 до 15 мг/мл и является основной причиной накопления патологически вязкого инфицированного бронхиального секрета. Известно, что ингаляция рекомбинантной формы дорназы альфа приводит к расщеплению ДНК нейтрофильных лейкоцитов в мокроте больного МВ, что способствует эффективному очищению дыхательных путей [288, 289].

К сожалению, несмотря на применение таких высокоэффективных препаратов как дорназа альфа, в дыхательных путях при МВ происходит накопление чрезмерного количества ДНК с увеличением вязкости бронхиального секрета, что приводит к нарушению бронхиального дренажа и благоприятствует активному развитию бактериальной инфекции. Это ведет к дальнейшей активной миграции нейтрофилов в респираторные пути и образованию еще больших количеств вкДНК, что может влиять на эффективность терапии и ФК параметры дорназы альфа. Процесс расщепления ДНК и появления ДНКазы в мокроте, а затем в кровотоке может определяться количеством и качеством слизи в дыхательных путях, наличием бронхоэктазов и выраженностью обострения. Кроме того, при длительном течении заболевания можно предположить истощение компенсаторного эндонуклеазного механизма и при одновременном увеличении количества нейтрофильных ловушек в мокроте пациентов. Однако в нашем исследовании возраст пациентов, а значит и длительность патологического процесса, и функция легких не взаимосвязаны с ФК параметрами дорназы альфа.

Также нами была получена зависимость ФК параметров от показателей физического развития пациентов. Так, изменение величины ФК параметра – пик нуклеазной активности в 89,17% определяется параметром – ИМТ ( $p < 0,0001$ ). Известно, что ИМТ пациентов с МВ положительно коррелирует с такими показателями функции внешнего дыхания как ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ [2]. Пациенты с

хорошим нутритивным статусом имеют лучшие показатели легочной функции, соответственно площадь респираторного эпителия больше, в сравнении с пациентами, имеющими БЭН с низким нутритивным статусом. Поэтому назначение двойной дозы дорназы альфа при тяжелом течении заболевания является обоснованным.

Также в нашей работе выявлены более высокие значения AUC «нуклеазная активность – время» ( $\text{нг} \times \text{час} / \text{мл}$ ) у девочек. Объяснить эту зависимость и более активное всасывание препарата можно гормональной активностью, в основном были в препубертатном периоде согласно среднему возрасту детей в группах наблюдения.

Выявлено достоверно значимое уменьшение площади под кривой «нуклеазная активность – время» и пиковых уровней нуклеазной активности у пациентов, получавших в терапии ИГКС. Вероятно, ИГКС пролонгируют эффект дорназы альфа, способствуя длительному ее сохранению в мокроте нижних дыхательных путей. Нельзя также исключить, что при приеме ИГКС уменьшается выброс ингибиторов дорназы, а известно, что мокрота больных МВ богата протеазами, в том числе ингибиторами нуклеаз. Нами было показано, что уровень нуклеазной активности плазмы крови больных МВ понижался при обострении бронхолегочного процесса. Можно предположить, что с накоплением чрезмерных количеств ДНК в дыхательных путях за счет активного микробно-воспалительного процесса и нарушения дренажа бронхов идет повышенный расход ДНКазы, в то время как происходит истощение синтеза этого фермента в организме. Это может послужить обоснованием увеличением количества числа ингаляций дорназы альфа в период обострения заболевания.

Таким образом, ФК параметры ингаляционного муколитического препарата дорназы альфа при МВ зависят от пола пациента, ИМТ и терапии ИГКС, что должно учитываться при выборе режима дозирования этого препарата. Время ингаляции может быть выбрано по возможностям распорядка дня больного. Дальнейшее изучение ФК дорназы альфа поможет в выборе оптимального режима дозирования с учетом применения других ингаляционных препаратов и в разработке способов улучшения приверженности к терапии данным муколитиком.

Полученные данные помогут определить возможности применения данного препарата с точки зрения других звеньев патогенеза МВ, связанных с внДНК, в частности при обострении бронхолегочного процесса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным регистра пациентов с МВ СФО 2017 года медиана выживаемости составила 15,9 (11,4) лет и ожидаемая продолжительность жизни пациентов, рожденных в этом году – 37,95 лет. Выживаемость пациентов с МВ во многом зависит от степени выраженности микробно-воспалительного процесса в респираторном тракте. Основными микробными патогенами у являются *S. aureus* и *P. aeruginosa*. что определяет высокую частоту назначения базовых пероральных АМП: амоксициллин и ципрофлоксацин. В результате изучения ФК и ФГ этих АМП установлено значимое влияние возраста пациента и наличия в генотипе определенных полиморфизмов генов-биотрансформации 1-й и 2-й фаз на ФК препаратов. Для достижения терапевтических концентраций АМП в крови требуется увеличение кратности дозирования АМЦ и увеличение дозы ЦПФ в младшей возрастной группе, а также увеличение дозы ЦПФ пациентам с генотипами, обуславливающими быстрый метаболизм ЛВ.

Таким образом, ФК и ФГ АМП и ФК муколитических препаратов у пациентов с МВ высоко вариабельна, и это определяет необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга, а также ФГ исследований с целью выделения группы больных – «быстрых» метаболизаторов для коррекции режима дозирования при тяжелом течении заболевания.

МВ неуклонно прогрессирует по мере взросления пациентов. При изучении уровня нуклеазной активности плазмы больных МВ в разных возрастных группах получено снижение нуклеазной активности с возрастом. Отмечается повышение уровня нуклеазной активности в сыворотке крови после ингаляции дорназа альфа. Учитывая полученные результаты, увеличение дозы дорназы альфа при тяжелом течении заболевания может быть оправданным.

## Выводы

1. Установлено, что распространенность муковисцидоза в Сибирском федеральном округе в 2017 году составляла 1 : 2311, по неонатальному скринингу выявлено 57,5% пациентов, доля взрослых пациентов составила 17,05%. Выявлено 39 генетических вариантов гена CFTR, суммарная аллельная частота для первых 10 выявленных мутаций составила 75,62%, три варианта выявлены впервые, отмечены генетические варианты, характерных для народов Сибири.

2. Выявлена высокая частота граммотрицательной инфекции у детей и подростков с муковисцидозом (28,3% хроническая синегнойная инфекция) Сибирского федерального округа и ее негативное влияние на функцию легких, что обусловило высокую частоту антибактериальной терапии муковисцидоза как местного, так и системного действия. Применение пероральных форм антимикробных препаратов составляло от 61 до 83 %.

3. Возраст пациента с муковисцидозом оказывает влияние на фармакокинетику амоксициллина и ципрофлоксацина. Оцененные фармакокинетические параметры в возрастных подгруппах косвенно отражают динамику изменения общего клиренса лекарственных препаратов, по мере взросления интенсивность общего клиренса для указанных антибиотиков снижается.

4. Высокая вариабельность полученных фармакокинетических показателей амоксициллина и ципрофлоксацина, особенно в младшей возрастной группе, невозможность в полной мере спрогнозировать фармакокинетику препаратов, риск неэффективности антибактериальной терапии определяет необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга с целью выбора оптимальной дозы препарата у больных муковисцидозом.

5. При носительстве генотипа CA по гену CYP2C9 (I359L, с.1075A>C), генотипов AG и GG по гену GSTP1 (с.313A>G), генотипа 7/7 гена GCLC отмечаются более высокие значения основных фармакокинетических параметров ципрофлоксацина по сравнению с генотипами указанных генов, связанных с «нормальным» или «быстрым» метаболизмом лекарственных средств.

6. В плазме крови больных МВ определяются концентрации вкДНК ниже по сравнению со здоровыми сверстниками. У пациентов с МВ понижение концентрации вкДНК коррелирует со снижением легочной функции. Уровень нуклеазной активности плазмы больных муковисцидозом понижается с возрастом при одновременном прогрессировании заболевания и в период обострения бронхолегочного процесса.

7. Фармакокинетические параметры ингаляционного муколитического препарата дорназы альфа при муковисцидозе у детей и подростков зависят от пола пациента, нутритивного статуса и терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и не зависят от генотипа, наличия и вида инфекции, распространенности бронхоэктазов, других видов терапии.

### **Практические рекомендации**

1. Необходима ориентация на амбулаторную помощь в Сибирском регионе и повышение уровня контроля хронической инфекции дыхательных путей у пациентов с помощью регулярного микробиологического мониторинга.

2. При выборе режима дозирования амоксициллина необходимо учитывать возрастную группу пациентов. В возрастной подгруппе от 2 до 6 лет требуется 3-кратный прием препарата, в подгруппах от 6 до 12 лет и от 12 до 16 лет достаточно двукратного приема антибиотика в течение суток.

3. Рекомендовано составление фармакогенетического паспорта пациента с определением генотипов генов CYP2C9 (I359L, с.1075A>C), GSTP1 (с.313A> G), генотипа 7/7 гена GCLC, при выборе режима дозирования ципрофлоксацина. При разработке алгоритма персонифицированного назначения ципрофлоксацина, основанного на результатах фармакогенетического обследования, необходимо учитывать возрастные особенности пациентов с МВ.

4. Рекомендовано проведение индивидуального терапевтического лекарственного мониторинга для базовых антибактериальных препаратов.

5. Время ингаляции дорназы альфа может быть выбрано по возможностям распорядка дня пациента, может потребоваться увеличение дозы препарата при

тяжелом течении заболевания с низким нутритивным статусом и в фазу обострения бронхолегочного процесса.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АМЦ	Амоксициллин
АБТ	антибактериальная терапия
АБП	антибактериальный препарат
БЭН	белково-энергетическая недостаточность
вкДНК	внеклеточная ДНК
ВВ	Внутривенный
ИМТ	индекс массы тела
ИГКС	ингаляционные глюкокортикостероиды
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ДПК	двенадцатиперстная кишка
МВ	Муковисцидоз
МРИ	массо-ростовой индекс
МПК	минимальная подавляющая активность
НПР	нежелательные побочные реакции
НПГОФ	непсевдомонадная грамотрицательная флора
ОФВ <sub>1</sub>	объем форсированного выдоха за 1 сек
ПО	Пероральный
ПТ	потовый тест
ПЖ	поджелудочная железа
РФ	Российская Федерация
РП	Регистр пациентов
СФО	Сибирский федеральный округ
СГКС	системные глюкокортикостероиды
ФК	Фармакокинетический
ФД	Фармакодинамический
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ФКП	фармакокинетические параметры
ФГ	Фармакогенетика
ФВД	функция внешнего дыхания
ЦПФ	Ципрофлоксацин
<i>CFTR</i>	<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> – ген муковисцидозного трансмембранного регулятора
GST	глутатион-S-трансфераза
T <sub>max</sub>	время достижения максимальной концентрации препаратов в крови
C <sub>max</sub>	максимальная концентрация препарата в крови
F	Биодоступность
Vd	«кажущийся» объем распределения
AUC <sub>0-t</sub>	площадь под кривой «концентрация – время»



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Кондратьева, Е. И. Национальный консенсус. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия / Е. И. Кондратьева, Н. Ю. Каширская, Н. И. Капранов. – М.: Компания Боргес, 2016. – 205 с.
2. Кондратьева, Е. И. Функция легких детей и подростков больных муковисцидозом в Российской Федерации / Е. И. Кондратьева, С. А. Красовский, А. Ю. Воронкова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 4. – С. 131–136.
3. Castellani, C. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision / C. Castellani, A. J. A. Duff, S. C. Bell [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2018 Mar. – № 17 (2). – P. 153–178.
4. Gerber, J. S. Identifying targets for antimicrobial stewardship in children's hospitals / J. S. Gerber, M. P. Kronman, R. K. Ross [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2013. – № 34 (12). – P. 1252–1258.
5. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. – 2019 год / под ред. Н. Ю. Каширской, Е. И. Кондратьевой, С. А. Красовского [и др.]. – М.: Медпрактика-М, 2021. – 68 с.
6. Briggs, E. C. Oral antimicrobial use in outpatient cystic fibrosis pulmonary exacerbation management: a single-center experience / E. C. Briggs, T. Nguyen, M. A. Wall, K. D. MacDonald // *Clin. Respir. J.* – 2012. – № 6 (1). – P. 56–64.
7. Rouzé, H. Adherence to long-term therapies in cystic fibrosis: a French cross-sectional study linking prescribing, dispensing, and hospitalization data / H. Rouzé [et al.] // *Patient preference and adherence.* – 2019. – Vol. 13. – P. 1497–1510.
8. Pressler, T. Review of recombinant human deoxyribonuclease (rhDNase) in the management of patients with cystic fibrosis / T. Pressler // *Biologics.* – 2008. – № 2 (4). – P. 611–617.
9. Воронкова, А. Ю. Клиническая эффективность и безопасность дорназы-альфа («Пульмозим») в лечении детей, больных муковисцидозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Воронкова Анна Юрьевна. – Москва, 2004. – 24 с.

10. Костюк, С. В. Активация tlr9-, NF-kB-, JNK/p38- и IRF-сигнальных путей в мезенхимальных стволовых клетках человека / С. В. Костюк, О. В. Чвартацкая, Г. А. Севастьянова, Н. Н. Вейко // Вестник МГОУ. Серия: Естественные науки. – 2013. – № 2. – С. 38–44.

11. Peled, M. Cell-free DNA concentration in patients with clinical or mammographic suspicion of breast cancer / M. Peled, R. Agassi, D. Czeiger [et al.] // Scientific Reports. – 2020. – № 10 (1). – P. 14601

12. Viergever, R. F. Pharmacokinetic research in children: an analysis of registered records of clinical trials / R. F. Viergever, C. M. A. Rademaker, D. Ghersi // B. M. J. Open. – 2011. – № 1 (1). - e000221

13. Nicolas, J. M. Oral drug absorption in pediatrics: the intestinal wall, its developmental changes and current tools for predictions / J. M. Nicolas, F. Bouzom, C. Hugues, A. L. Ungell // Biopharm. Drug. Dispos. – 2017. – № 38 (3). – P. 209–230.

14. Rey, E. Drug disposition in cystic fibrosis / E. Rey, J.M. Tréluyer, G. Pons // Clin. Pharmacokinet. – 1998. – № 35 (4). – P. 313–329.

15. Touw, D. J. Clinical pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis / D. J. Touw // Pharm World Sci. – 1998. – № 20 (4). – P. 149–60.

16. Molloy, L. Infectious Diseases Pharmacotherapy for Children With Cystic Fibrosis/ L. Molloy, K. Nichols // J. Pediatr. Health. Care. – 2015. – № 29 (6). – P. 565–580.

17. Aitken M. L. Recombinant human DNase inhalation in normal subjects and patients with cystic fibrosis. A phase 1 study. / M. L. Aitken, W. Burke, G. McDonald [et al.] // JAMA. – 1992. – Vol. 267 (14). – P. 1947–1951

18. Hubbard, R. C. A preliminary study of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease I in the treatment of cystic fibrosis. / R. C. Hubbard, N. G. McElvaney, P. Birrer [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1992. – № 326 (12). – P. 812–815.

19. Sawicki, G. S. Randomized trial of efficacy and safety of dornase alfa delivered by eRapid nebulizer in cystic fibrosis patients / G. S. Sawicki, W. Chou, K. Raimundo, B. Trzaskoma, M. W. Konstan // J Cyst Fibros. – 2015. - № 14 (6). – P. 777–83.

20. Gliklich, R. E. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [Internet]/R.E. Gliklich, N.A. Dreyer, M.B. Leavy // Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). – 2014. – №13 (14). – P. EHC111.

21. LaBresh, K.A. Using "get with the guidelines" to improve cardiovascular secondary prevention / K. A. LaBresh, R. Gliklich, J. Liljestrang [et al.] // Jnt. Comm. J. Qual. Saf. – 2003. – Vol. 29 (10). – P. 539–550.

22. Зинченко, Р. А. Основные методологические подходы к выявлению и диагностике моногенных наследственных заболеваний и проблемы в организации медицинской помощи и профилактических программ / Р. А. Зинченко, С. И. Куцев, О. Ю. Александрова, Е. К. Гинтер // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2019. – Т. 27, № 5. – С. 865–877.

23. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения: Распоряжение Правительства Российской Федерации № 2406-р от 12 октября 2019 г. с изменениями согласно распоряжению Правительства Российской Федерации № 3073-р от 23 ноября 2020 г. – 2020.

24. Каширская, Н. Ю. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией: ретроспективный анализ за 1993–2013 гг. / Н. Ю. Каширская, С. А. Красовский, А. В. Черняк [и др.] // ВСП. – 2015. – № 4. – С. 503–508.

25. Zolin, A. Cystic Fibrosis Mortality in Childhood. Data from European Cystic Fibrosis Society Patient Registry / A. Zolin, A. Bossi, N. Cirilli [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public. Health. – 2018. – № 15 (9). – P. 2020.

26. Stephenson, A. L. Survival Comparison of Patients With Cystic Fibrosis in Canada and the United States / A. L. Stephenson, J. Sykes, S. Stanojevic [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2017. – № 166 (8). – P. 537.

27. Каширская, Н. Ю. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией: ретроспективный анализ за 1993–2013 гг. / Н. Ю. Каширская, С. А. Красовский, А. В. Черняк [и др.] // ВСП. – 2015. – № 4. – С. 503–508.

28. Кондратьева, Е.И. Сравнительная характеристика больных муковисцидозом, проживающих на территории средней полосы Европейской части России и Сибири / Е. И. Кондратьева, С. А. Красовский, Н. А. Ильенкова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 2. – С. 158–163.

29. Zaletel, M. Methodological guidelines and recommendations for efficient and rational governance of patient registries /M. Zaletel, M. Kralj// Ljubljana : National Institute of Public Health. - 2015. – Текст: электронный.

30. Fink, A. K. Data that empower: The success and promise of CF patient registries // A. K. Fink, D. R. Loeffler, B. C. Marshall [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2017. – № 52 (S48). – P. S44–S51.

31. О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации: Постановление Правительства РФ № 1416 от 26 ноября 2018 г. – URL: <http://base.garant.ru/72113444/#ixzz6IeXvN1I6>. – Режим доступа: доступ из системы ГАРАНТ (дата обращения: 29.03.2020). – Текст: электронный.

32. Hoque, D. M. E. Impact of clinical registries on quality of patient care and clinical outcomes: A systematic review / D. M. E. Hoque, V. Kumari, M. Hoque [et al.] // PLoS One. – 2017. – № 12 (9). – Article: e0183667.

33. Андреев, Д.А. Регистры больных муковисцидозом: отечественный и зарубежный опыт / Д. А. Андреев, Е. Е. Башлакова, Н. В. Хачанова, М. В. Давыдовская // ПФ. – 2017. – № 2. – С. 115–126. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/registry-bolnyh-mukovistsidozom-otechestvennyu-i-zarubezhnyu-opyt> (дата обращения: 04.04.2020). – Текст: электронный.

34. Кондратьева, Е. И. Характеристика мутаций больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным регистра 2017 года и возможности таргетной терапии / Е. И. Кондратьева, Н. В. Петрова, С. А. Красовский [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2018. – Т. 13, № 6. – С. 58–66.

35. Красовский, С. А. Муковисцидоз в России: создание национального регистра / С. А. Красовский, А. В. Черняк, Н. Ю. Каширская [и др.] // Педиатрия. – 2014. – Т. 93, № 4. – С. 44–55.

36. Ашерова, И. К. Регистр как средство улучшения качества медицинской помощи больным муковисцидозом/ И.К. Ашерова, Н.И. Капранов // ПФ. – 2012. – № 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/registr-kak-sredstvo-uluchsheniya-kachestva-meditsinskoj-pomoschi-bolnym-mukovistsidozom> (дата обращения: 28.03.2020). – Текст : электронный.

37. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. – 2015 год / под ред. Е. И. Кондратьевой, С. А. Красовского, А. Ю. Воронковой [и др.]. – М. Медпрактика-М, 2016. – 72 с.

38. Красовский, С. А. Респираторная инфекция нижних дыхательных путей у больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным национального регистра (2014) / С. А. Красовский, Е. Л. Амелина, Е. И. Кондратьева [и др.] // Пульмонология. – 2016. – № 26 (4). – С. 421–435.

39. Оценка численности постоянного населения на 1 января 2021 года и в среднем за 2020 год// Федеральная служба государственной статистики. – URL: [https://www.gks.ru/bgd/free/b00\\_24/IssWWW.exe/Stg/d000/i000070r.htm](https://www.gks.ru/bgd/free/b00_24/IssWWW.exe/Stg/d000/i000070r.htm) (дата обращения: 19.03.2021). – Текст : электронный.

40. Итоги Всероссийской переписи населения. – 2010. – Т. 4 // Национальный состав и владение языками, гражданство. – URL: [https://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/perepis2010/croc/Documents/Vol4/pub-04-04.pdf/](https://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/Documents/Vol4/pub-04-04.pdf/) (дата обращения: 03.11.2019). – Текст : электронный.

41. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. – 2011 год // Приложение к журналу «Пульмонология». – 2014.

42. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. – 2012 год // Приложение к журналу «Пульмонология». – 2015.

43. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. – 2013 год. – М. : Медпрактика-М, 2015. – 64 с.

44. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. – 2014 год. – М. : Медпрактика-М, 2015. – 64 с.

45. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. – 2016 год / под ред. С.А. Красовского, А.В. Черняка, А.Ю. Воронковой [и др.]. – М. : Медпрактика-М, 2018. – 64 с.

46. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. – 2017 год / под ред. А. Ю. Воронковой, Е. Л. Амелиной, Н. Ю. Каширской [и др.]. – М. : Медпрактика-М, 2019. – 68 с.

47. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. – 2018 год / под ред. Е. Л. Амелиной, Н. Ю. Каширской, Е. И. Кондратьевой [и др.]. – М. : Медпрактика-М, 2020. – 68 с.

48. Cole, P. J. Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis / P. J. Cole // Eur. J. Respir. Dis. Suppl. – 1986. – № 147. – P. 6–15.

49. Cantin, A. M. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy / A. M. Cantin, D. Hartl, M. W. Konstan, J. F. Chmiel // Journal of Cystic Fibrosis. – 2015. – № 14 (4). – P. 419–430.

50. Климов, Л. Я. Особенности врожденного иммунитета на фоне хронической инфекции респираторного тракта у детей с муковисцидозом / Л. Я. Климов, Е. И. Кондратьева, Н. А. Ильенкова [и др.] // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2019. – № 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-vrozhdennogo-immuniteta-na-fone-hronicheskoy-infektsii-respiratornogo-trakta> (дата обращения: 19.03.2021). – Текст : электронный.

51. Пухальский, А. Л. Маркеры воспаления у больных муковисцидозом / А. Л. Пухальский, Г. В. Шмарина, Н. И. Капранов // Пульмонология. – 2002. – № 5. – С. 39–42.

52. Яровенко, Е. В. Иммунологические маркеры воспалительного процесса при муковисцидозе у детей / Е. В. Яровенко, Е. И. Кондратьева, Г. Н. Янкина [и др.] // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2008. – № 2. – С. 55–59. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-markery-vozpалitelnogo-protsessа-pri-mukovistsidoze-u-detey> (дата обращения: 06.04.2020). – Текст : электронный.

53. Mandal, P. Bronchiectasis: breaking the cycle of inflammation and infection / P. Mandal, A.T. Hill // The Lancet Respiratory Medicine. – 2013. – № 1 (1). – P. e5–e6.

54. Bergin, D. A. Airway inflammatory markers in individuals with cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis / D. A. Bergin, K. Hurley, A. Mehta [et al.] // J. Inflamm. Res. – 2013. – № 6. – P. 1–11.

55. Yonker, L. M. Host-pathogen interplay in the respiratory environment of cystic fibrosis / L. M. Yonker, C. Cigana, B. P. Hurley, A. Bragonzi // J. Cyst. Fibros. – 2015. – № 14 (4). – P. 431–439.

56. Шагинян, И. А. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия: Национальный консенсус [раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе»] / И. А. Шагинян, М. Ю. Чернуха, Н. И. Капранов [и др.] // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 1. – С. 80–96.

57. Чернуха, М. Ю. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции лёгких у больных муковисцидозом / М. Ю. Чернуха, Л. Р. Аветисян, И. А. Шагинян [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 312–324.

58. Шагинян, И. А. Эпидемиологическая значимость молекулярной изменчивости генома изолятов *pseudomonas aeruginosa*, вызывающих хроническую инфекцию легких у больных муковисцидозом / И. А. Шагинян, Л. Р. Аветисян, М. Ю. Чернуха [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 340–351.

59. Шагинян, И. А. Эпидемиологические особенности хронической инфекции легких у больных муковисцидозом / И. А. Шагинян, М. Ю. Чернуха, Л. Р. Аветисян [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 16, № 6 (97). – С. 5–13.

60. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия: Национальный консенсус (2-е издание). 2018 / под ред. Е. И. Кондратьевой, Н. Ю. Каширской, Н. И. Капранова. – М.: Компания БОРГЕС, 2018. – 356 с.

61. Hoppe, J. E. Characteristics and outcomes of oral antibiotic treated pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis / J. E. Hoppe, B. D. Wagner, F. J. Accurso [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2018. – № 17 (6). – P. 760–768.

62. Asner, S. Role of respiratory viruses in pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis / S. Asner, V. Waters, M. Solomon [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2012. – № 11 (5). – P. 433–439.

63. Lopeman, R. C. Effect of Amoxicillin in combination with Imipenem-Relebactam against *Mycobacterium abscessus* / R. C. Lopeman, J. Harrison, D. L. Rathbone [et al.] // *Sci. Rep.* – 2020. – № 10. – P. 928.

64. Dios Caballero, J. Bronchopulmonary infection-colonization patterns in Spanish cystic fibrosis patients: Results from a national multicenter study / J. de Dios Caballero, R. Del Campo, A. Royuela [et al.] ; GEIFQ (Grupo Español para el Estudio de la Colonización/Infección Broncopulmonar en Fibrosis Quística) / *J. Cyst. Fibros.* – 2016 May. – № 15 (3). – P. 357–365.

65. ECFSPR European Cystic Fibrosis Society Patient Registry Annual data report (year 2018) version 1.4.

66. Huttner, A. Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanate: properties, indications and usage / A. Huttner, J. Bielicki, M. N. Clements [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection.* – 2020 Jul. – Vol. 26 (7). – P. 871–879.

67. Salvo, F. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review / F. Salvo, A. De Sarro, A. P. Caputi, G. Polimeni // *Expert opinion on drug safety.* – 2009. – № 8 (1). – P. 111–118.

68. Gould, I. M. Penetration of amoxycillin/clavulanic acid into bronchial mucosa with different dosing regimens / I. M. Gould, G. Harvey, D. Golder [et al.] // *Thorax.* – 1994. – № 49 (10). – P. 999–1001.

69. Cystic Fibrosis Trust. Antibiotic Group // Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis: Report of the UK Cystic Fibrosis Trust's Antibiotic Group. – 2009. -



<https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-11/Anitbiotic%20Treatment.pdf>

70. Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis. – 2017. – URL: [www.rbht.nhs.uk/childrencf](http://www.rbht.nhs.uk/childrencf).

71. NSQHS Standards (1-8): 3 Preventing and Controlling Healthcare-Associated Infection, 4 Medication Safety// Quality Management Systems (4-10). – ISO 9001. – 2015. URL: [www.safetyandquality.gov.au](http://www.safetyandquality.gov.au)

72. Muirhead, C. A. One Center's Guide to Outpatient Management of Pediatric Cystic Fibrosis Acute Pulmonary Exacerbation / C. A. Muirhead, J. N. Sanford, B. G. McCullar [et al.] // Clin. Med. Insights. Pediatr. – 2016. – № 10. – P. 57–65.

73. Drusano, G. L. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug' / G. L. Drusano // Nature Reviews Microbiology. – 2004. – № 2 (4). – P. 289.

74. Connors, K. P. Optimizing Antibiotic Pharmacodynamics for Clinical Practice / K. P. Connors, J. L. Kuti, D. P. Nicolau // Pharm. Anal Acta. – 2013. – № 4. – P. 3.

75. Heffernan, A. J. Individualising Therapy to Minimize Bacterial Multidrug Resistance / A. J. Heffernan, F. B. Sime, J. Lipman, J. A. Roberts// Drugs. – 2018. – № 78 (6). – P. 621–641.

76. Masich, A. M. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Considerations of Beta-Lactam Antibiotics in Adult Critically Ill Patients / A. M. Masich, M. S. Heavner, J. P. Gonzales, K. C. Claeys // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2018 Apr. 4. – № 20 (5). – P. 9.

77. Экспертная группа проекта «ЭРА». Современные режимы дозирования пероральных аминопенициллинов: метод. рекомендации // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – Т. 6. – № 3. – с. 224-231

78. Козлов, Р. С. Ципрофлоксацин в современной клинической практике / Р. С. Козлов, А. В. Голуб // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 154–162.

79. Hawkey, M. P. Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party / M.

P. Hawkey, R. E. Warren, D. M. Livermore [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2018 March. – Vol. 73, iss. 3. – P. iii2–iii78.

80. Masoumi, B. Safety Profile of Using Ciprofloxacin in Paediatrics: A Systematic Review and Meta-Analysis / B. Masoumi, G. Eslami, R. Alizadeh-Navaei [et al.]. – DOI 10.32598/jpr.7.3.129 // *Journal of Pediatrics Review*. – 2019. – № 7 (3). – P. 129–140.

81. Payen, S. Population Pharmacokinetics of Ciprofloxacin in Pediatric and Adolescent Patients with Acute Infections / S. Payen, R. Serreau, A. Munck [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2003. – № 47 (10). – P. 3170–3178.

82. Постников, С. С. О безопасности применения монофторхинолонов в педиатрической практике / С. С. Постников, С. Ю. Семькин, В. П. Нажимов // *Детские инфекции*. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 52–59.

83. Smith, A. L. Utilisation of salivary concentrations of ciprofloxacin in subjects with cystic fibrosis / A. L. Smith, A. Weber, R. Pandler [et al.] // *Infection*. – 1997. – № 25. – P. 106–108. [PubMed]

84. Odoul, F. Ciprofloxacin pharmacokinetics in young cystic fibrosis patients after repeated oral doses / F. Odoul, C. Le Guellec, C. Giraut [et al.] // *Therapie*. – 2001. – № 56. – P. 519–524. [PubMed]

85. Rubio, T. T. Pharmacokinetic disposition of sequential intravenous/oral ciprofloxacin in pediatric cystic fibrosis patients with acute pulmonary exacerbation / T. T. Rubio, M. V. Miles, J. T. Lettieri [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1997. – № 16. – P. 112–117. [PubMed]

86. Schaefer, H. G. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in pediatric cystic fibrosis patients / H. G. Schaefer, H. Stass, J. Wedgwood [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1996. – № 40. – P. 29–34. [PubMed]

87. Scaglione, F. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) considerations in the management of Gram-positive bacteraemia / F. Scaglione // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – Elsevier. – 2010. – № 36, suppl. 3. – P. S33–39.

88. Roberts, J. A. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials / J. A. Roberts, R. Norris, D. L. Paterson, J. H. Martin // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2012 Jan. – № 73 (1). – P. 27–36.

89. Montgomery, M. J. Population pharmacokinetics and use of Monte Carlo simulation to evaluate currently recommended dosing regimens of ciprofloxacin in adult patients with cystic fibrosis / M. J. Montgomery, P. M. Beringer, A. Aminimanizani [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2001. – № 45 (12). – P. 3468–3473.

90. Szałek, E. The PK/PD index (C<sub>MAX</sub>/MIC) for ciprofloxacin in patients with cystic fibrosis / E. Szałek, A. Kamińska, J. Gozdzik-Spychalska [et al.] // *Acta Pol Pharm.* – 2011. – № 68 (5). – P. 777–783.

91. Dalhoff, A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aerosolized antibacterial agents in chronically infected cystic fibrosis patients / A. Dalhoff // *Clinical microbiology reviews.* – 2014. – Vol. 27, № 4. – P. 753–782.

92. Sawicki, G. S. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management / G. S. Sawicki, D. E. Sellers, W. M. Robinson // *J. Cyst. Fibros.* – 2009. – № 8. – P. 91–96.

93. Sawicki, G. S. Investigators, coordinators of the epidemiologic study of cystic fibrosis. Treatment complexity in cystic fibrosis: trends over time and associations with site-specific outcomes / G. S. Sawicki, C. L. Ren, M. W. Konstan [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2013 Sep. – Vol. 12 (5). – P. 461–467.

94. Jordan, C. L. Therapeutic challenges posed by critical drug-drug interactions in cystic fibrosis / C. L. Jordan, T. L. Noah, M. M. Henry // *Pediatr Pulmonol.* – 2016. – Oct. – № 51(S44). – P. S61–S70.

95. Madácsy, T. Cystic Fibrosis of the Pancreas: The Role of CFTR Channel in the Regulation of Intracellular Ca<sup>2+</sup> Signaling and Mitochondrial Function in the Exocrine Pancreas/ Madácsy Tamara [et al.] // *Frontiers in physiology.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1585.

96. Cox, K.L. Gastric acid hypersecretion in cystic fibrosis / K. L. Cox, J. N. Isenberg, M. E. Ament // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* – 1982. – № 1. – P. 559–565.

97. Rožmanić, V. Gastroesophageal reflux and gastric hyperacidity in cystic fibrosis patients / V. Rožmanić, D. Tješić-Drinković, S. Banac [et al.] // *Pedijatrija Danas: Pediatrics Today*. – 2010. – № 6 (1). – P. 45–52.

98. Hallberg, K. Duodenogastric bile reflux is common in cystic fibrosis / K. Hallberg, L. Fändriks, B. Strandvik // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2004. – № 38 (3). – P. 312–316.

99. Barraclough, M. Twenty-Four Hour Ambulatory Gastric and Duodenal pH Profiles in Cystic Fibrosis: Effect of Duodenal Hyperacidity on Pancreatic Enzyme Function and Fat Absorption / M. Barraclough, C.J. Taylor // *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. – 1996. – № 23 (1). – P. 45–50.

100. Gilbert, J. Ileal pH in Cystic Fibrosis / J. Gilbert, J. Kelleher, J. M. Littlewood, D. F. Evans // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 1988. – № 23 (suppl. 143). – P. 132–134.

101. Taylor, C. J. Gastric emptying and intestinal transit of pancreatic enzyme supplements in cystic fibrosis / C. J. Taylor, P. G. Hillel, S. Ghosal [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. – 1999. – № 80. – P. 149–152.

102. Белоусов, Ю. Б. Клиническая фармакокинетика – практика дозирования лекарств / Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич. – М.: Литтерра, 2005. – 288 с.

103. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 2764, Ciprofloxacin. – URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ciprofloxacin> (дата обращения: 30.09.2020).

104. Schmidt, K. D. Viscosity and electrolyte concentrations in gastric juice from cystic fibrosis children compared to healthy children / K. D. Schmidt, P. Abiodun, W. Tolckmitt // *European Journal of Pediatrics*. – 1981. – № 136 (2). – P. 193–197.

105. Li, L. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: Challenges for nutrition therapy / L. Li, S. Somerset // *Digestive and Liver Disease*. – 2014. – № 46 (10). – P. 865–874.

106. Ng, C. Postprandial changes in gastrointestinal function and transit in cystic fibrosis assessed by Magnetic Resonance Imaging / C. Ng, N. S. Dellschaft, C. L. Hoad [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2021 Jul. – № 20 (4). – P. 591–597.

107. Rovner, A. J. Delayed small bowel transit in children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency / A. J. Rovner, J. I. Schall, J. T. Mondick [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2013. – № 57 (1). – P. 81–84.

108. Hedsund, C. Gastrointestinal transit times and motility in patients with cystic fibrosis / C. Hedsund, T. Gregersen, I. M. Joensson [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2012. – № 47 (8-9). – P. 920–926.

109. Gelfond, D. Intestinal pH and gastrointestinal transit profiles in cystic fibrosis patients measured by wireless motility capsule / D. Gelfond, C. Ma, J. Semler, D. Borowitz // *Dig. Dis Sci.* – 2013. – № 58 (8). – P. 2275–2281.

110. Corral, J. E. Is Gastroparesis Found More Frequently in Patients with Cystic Fibrosis? A Systematic Review / J. E. Corral, C. W. Dye, M. R. Mascarenhas [et al.] // *Scientifica.* – 2016. – № 2016. – P. 2918139.

111. Woodley, W. F. Gastroesophageal reflux in cystic fibrosis across the age spectrum / W. F. Woodley [et al.] // *Translational gastroenterology and hepatology.* – 2019. – Vol. 4. – P. 69.

112. Ильченко, А. А. Желчные кислоты в норме и при патологии / А. А. Ильченко // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2010. – № 4. – С. 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhelchnye-kisloty-v-norme-i-pri-patologii> (дата обращения: 15.12.2018). – Текст : электронный.

113. O'Brien, S. Intestinal bile acid malabsorption in cystic fibrosis / S. O'Brien [et al.] // *Gut.* – 1993. – № 34 (8). – P. 1137–1141.

114. Glanzer, S. Structural and Functional Implications of the Interaction between Macrolide Antibiotics and Bile Acids / S. Glanzer, S. A. Pulido, S. Tutz [et al.] // *Chemistry – A European Journal.* – 2015. – № 21 (11). – P. 4350–4358.

115. Darkoh, C. Bile Acids Improve the Antimicrobial Effect of Rifaximin / C. Darkoh, L. M. Lichtenberger, N. Ajami [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2010. – № 54 (9). – P. 3618–3624.

116. De Lisle, R. C. The Cystic Fibrosis Intestine / R. C. De Lisle, D. Borowitz // Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. – 2013. – № 3 (9). – P. a009753–a009753.

117. Hallberg, K. Intestinal Permeability in Cystic Fibrosis in Relation to Genotype. Original Articles / K. Hallberg, A. Grzegorzczak, G. Larson, B. Strandvik // Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition. – 1997. – № 25 (3). – P. 290–295.

118. Bulitta, J. B. Comparable Bioavailability and Disposition of Pefloxacin in Patients with Cystic Fibrosis and Healthy Volunteers Assessed via Population Pharmacokinetics / J. B. Bulitta, Y. Jiao, C. B. Landersdorfer [et al.] // Pharmaceutics. – 2019. – № 11 (7). – P. 323.

119. Jacquemin, E. Bioavailability of oral vitamin E formulations in adult volunteers and children with chronic cholestasis or cystic fibrosis / E. Jacquemin, B. Hermeziu, Y. Kibleur [et al.] // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. – 2009. – № 34 (5). – P. 515–522.

120. Beringer, P. Development of population pharmacokinetic models and optimal sampling times for ibuprofen tablet and suspension formulations in children with cystic fibrosis/ P. Beringer, A. Aminimanizani, T. Synold, C. Scott // Ther. Drug Monit. – 2002. – № 24 (2). – P. 315–321.

121. Hennig, S. Population pharmacokinetics of itraconazole and its active metabolite hydroxy-itraconazole in paediatric cystic fibrosis and bone marrow transplant patients / S. Hennig, C. E. Wainwright, S. C. Bell [et al.] // Clin. Pharmacokinet. – 2006. – № 45 (11). – P. 1099–1114.

122. Zanger, U. M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation / U. M. Zanger, M. Schwab // Pharmacology & Therapeutics. – 2013. – Vol. 138, iss. 1. – P. 103–141.

123. Pinto, A. G. Inhibition of Human Intestinal Wall Metabolism by Macrolide Antibiotics: Effect of Clarithromycin on Cytochrome P450 3A4/5 Activity and Expression/ A. G. Pinto, Y.-H. Wang, N. Chalasani [et al.] // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2005. – № 77 (3). – P. 178–188.

124. Xie, F. An update on the role of intestinal cytochrome P450 enzymes in drug disposition / F. Xie, X. Ding, Q.-Y. Zhang// *Acta Pharmaceutica Sinica B.* – 2016. – № 6 (5). – P. 374–383.

125. Anderson, G. D. Optimizing Pediatric Dosing: A Developmental Pharmacologic Approach/ G. D. Anderson, A. M. Lynn// *Pharmacotherapy.* – 2009. – № 29 (6). – P. 680–690.

126. Johnson, T. N. Enterocytic CYP3A4 in a paediatric population: developmental changes and the effect of coeliac disease and cystic fibrosis / T. N. Johnson, M. S. Tanner, C. J. Taylor, G. T. Tucker// *British Journal of Clinical Pharmacology.* – 2002. – № 51 (5). – P. 451–460.

127. Brussee, J. M. Characterization of Intestinal and Hepatic CYP3A-Mediated Metabolism of Midazolam in Children Using a Physiological Population Pharmacokinetic Modelling Approach / J. M. Brussee, H. Yu, E. Krekels [et al.] // *Pharmaceutical research.* – 2018. – № 35 (9). – P. 182.

128. Gibbs, J. P. Up-regulation of glutathione S-transferase activity in enterocytes of young children / J. P. Gibbs, C. A. Liacouras, R. N. Baldassano, J. T. Slattery // *Drug metabolism and disposition.* – 1999. – № 27. – P. 1466–1469.

129. Feuillet-Fieux, M. N. Glutathione S-transferases related to *P. aeruginosa* lung infection in cystic fibrosis children: preliminary study / M. N. Feuillet-Fieux, T. Nguyen-Khoa, M. A. Loriot [et al.] // *Clinical Biochemistry.* – 2009. – № 42 (1-2). – P. 57–63.

130. Kearns, G. L. Hepatic Drug Metabolism in Cystic Fibrosis: Recent Developments and Future Directions / G. L. Kearns// *Annals of Pharmacotherapy.* – 1993. – № 27 (1). – P. 74–79.

131. Tachibana, M. Acyl glucuronidation of fluoroquinolone antibiotics by the UDP-glucuronosyltransferase 1A subfamily in human liver microsomes / M. Tachibana // *Drug Metabolism and Disposition.* – 2005. – № 33 (6). – P. 803–811.

132. Ho, M. – C. D. Human Enterocytes as an In Vitro Model for the Evaluation of Intestinal Drug Metabolism: Characterization of Drug-Metabolizing Enzyme Activities of Cryopreserved Human Enterocytes from Twenty-Four Donors / M.- C. D. Ho, N.

Ring, K. Amaral [et al.]// *Drug Metabolism and Disposition*. – 2017. – № 45 (6). – P. 686–691.

133. Estudante, M. Intestinal drug transporters: An overview / M. Estudante, J. G. Morais, G. Soveral, L. Z. Benet // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2013. – № 65 (10). – P. 1340–1356.

134. Mooij, M. G. Ontogeny of Human Hepatic and Intestinal Transporter Gene Expression during Childhood: Age Matters / M. G. Mooij, U. I. Schwarz, B. A. E. de Koning [et al.] // *Drug Metabolism and Disposition*. – 2014. – № 42 (8). – P. 1268–1274.

135. Bremer, S. Quantitative expression patterns of multidrug-resistance P-glycoprotein (MDR1) and differentially spliced cystic-fibrosis transmembrane-conductance regulator mRNA transcripts in human epithelia / S. Bremer, T. Hoof, M. Wilke [et al.] // *European Journal of Biochemistry*. – 1992. – № 206 (1). – P. 137–149.

136. Susanto, M. Can the enhanced renal clearance of antibiotics in cystic fibrosis patients be explained by P-glycoprotein transport? / M. Susanto, L. Z. Benet // *Pharmaceutical research*. – 2002. – № 19 (4). – P. 457–462.

137. König, J. Uptake transporters of the human OATP family: molecular characteristics, substrates, their role in drug-drug interactions, and functional consequences of polymorphisms / J. König // *Handb Exp Pharmacol*. – 2011. – № 201. – P. 1–28.

138. Lee, D. I. Inhibitory Effects of Macrolide Antibiotics on Cytochrome P450 3A4 by Human Liver Microsomes / D. I. Lee, T. H. Lee, K. A. Kim [et al.]// *J. Korean Soc. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2004 Dec. – № 12 (2). – P. 129–136. – Текст : электронный.

139. Miura, M. Effect of clarithromycin on the enantioselective disposition of lansoprazole in relation to CYP2C19 genotypes / M. Miura, H. Tada, N. Yasui-Furukori [et al.]// *Chirality*. – 2005. – № 17 (6). – P. 338–344.

140. McLellan, R. A. Fluoroquinolone antibiotics inhibit cytochrome P450-mediated microsomal drug metabolism in rat and human / R. A. McLellan, R. K. Dro-



bitch, M. Monshouwer, K. W. Renton // *Drug. Metab. Dispos.* – 1996. – № 24 (10). – P. 1134–1138.

141. Zhang, L. Determination of the inhibitory potential of 6 fluoroquinolones on CYP1A2 and CYP2C9 in human liver microsomes / L. Zhang, M.J. Wei, C. Y. Zhao, H. M. Qi // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2008. – № 29 (12). – P. 1507–1514.

142. Preissner, S. Drug Interactions Involving the Cytochrome P450 Enzymes: Analysis of Common Combinations of Antibiotics and Pain Relieving Drugs / S. Preissner, D. Kuzman, N. Pischon // *J. Drug. Metab. Toxicol.* – 2012. – № 3. – P. 131.

143. Wen, X. Trimethoprim and sulfamethoxazole are selective inhibitors of CYP2C8 and CYP2C9, respectively / X. Wen, J. S. Wang, J. T. Backman [et al.] // *Drug Metab Dispos.* – 2002. – № 30 (6). – P. 631–635.

144. Niwa, T. Effect of cefixime and cefdinir, oral cephalosporins, on cytochrome P450 activities in human hepatic microsomes / T. Niwa, T. Shiraga, T. Hashimoto, A. Kagayama // *Biol. Pharm. Bull.* – 2004. – № 27 (1). – P. 97–99.

145. Janne Backman, T. Role of CYP2C8 in Drug Metabolism and Interactions / T. Janne Backman, M. Anne Filppula, Mikko Niemi, J. Pertti Neuvonen // *Pharmacological Reviews.* – 2016. – Vol. 68 (1). – P. 168–241.

146. Ayna, A. Antibiotics as Inhibitor of Glutathione S-transferase: Biological Evaluation and Molecular Structure Studies / A. Ayna, L. Khosnaw, Y. Temel, M. Ciftci // *Curr. Drug. Metab.* – 2021. – № 22 (4). – P. 308–314.

147. Cao, L. Inhibitory Effects of Selected Antituberculosis Drugs on Common Human Hepatic Cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase Enzymes / L. Cao, D. J. Greenblatt, A. Kwara. – DOI 10.1124/dmd.117.076034 // *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals.* – 2017. – № 45 (9). – P. 1035–1043.

148. Tamai, I. Oral drug delivery utilizing intestinal OATP transporters / I. Tamai // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* – 2012. – Vol. 1, № 64 (6). – P. 508–514.

149. Pahwa, S. Pretreatment With Rifampicin and Tyrosine Kinase Inhibitor Dasatinib Potentiates the Inhibitory Effects Toward OATP1B1- and OATP1B3-Mediated Transport / S. Pahwa, K. Alam, A. Crowe [et al.] // *Journal of pharmaceutical sciences.* – 2017. – № 106 (8). – P. 2123–2135.

150. Seithel, A. The influence of macrolide antibiotics on the uptake of organic anions and drugs mediated by OATP1B1 and OATP1B3 / A. Seithel, S. Eberl, K. Singer [et al.]// *Drug Metab. Dispos.* – 2007. – № 35 (5). – P. 779–786.

151. Lee, C. M. Evidence for the role of OATP and PEPT1 transporters in the intestinal apical transport of amoxicillin / C. M. Lee, D. R. Thakker// *Drug Metabolism and Pharmacokinetics.* – 2018. – № 33 (1). – P. S95.

152. Lam, A. Itraconazole and clarithromycin inhibit P-glycoprotein activity in primary human sinonasal epithelial cells / A. Lam, J.D. Hoang, A. Singleton [et al.] // *Int. Forum Allergy Rhinol.* – 2015. – № 5 (6). – P. 477–480.

153. Eberl, S. Role of P-Glycoprotein Inhibition for Drug Interactions / S. Eberl, B. Renner, A. Neubert [et al.] // *Clinical Pharmacokinetics.* – 2007. – № 46 (12). – P. 1039–1049.

154. Park, M. S. Is Ciprofloxacin a Substrate of P-glycoprotein? / M. S. Park, H. Okochi, L. Z. Benet // *Archives of drug information.* – 2011. – № 4 (1). – P. 1–9.

155. Arakawa, H. Active intestinal absorption of fluoroquinolone antibacterial agent ciprofloxacin by organic anion transporting polypeptide, Oatp1a5 / H. Arakawa, Y. Shirasaka, M. Haga [et al.] // *Biopharm Drug Dispos.* – 2012. – № 33 (6). – P. 332–341.

156. Kobelska-Dubiel, N. Liver disease in cystic fibrosis / N. Kobelska-Dubiel // *Przegląd gastroenterologiczny.* – 2014. – № 9 (3). – P. 136–141.

157. Slitt, A. L. Regulation of transporter expression in mouse liver, kidney, and intestine during extrahepatic cholestasis / A. L. Slitt, K. Allen, J. Morrone [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes.* – 2007. – Vol. 1768, № 3. – P. 637–647.

158. Canet, M. J. Drug disposition alterations in liver disease: extrahepatic effects in cholestasis and nonalcoholic steatohepatitis / M. J. Canet, N. J. Cherrington // *Expert opinion on drug metabolism & toxicology.* – 2014. – № 10 (9). – P. 1209–1219.

159. Fisher, C. D. Hepatic cytochrome P450 enzyme alterations in humans with progressive stages of Non-alcoholic fatty liver disease / C. D. Fisher, A. J. Lickteig,

L. M. Augustine [et al.] // Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals. – 2009. – № 37 (10). – P. 2087–2094.

160. Kennedy, M. Activities of cytochrome P450 1A2, N-acetyltransferase 2, xanthine oxidase, and cytochrome P450 2D6 are unaltered in children with cystic fibrosis / M. Kennedy // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2004. – № 75 (3). – P. 163–171.

161. Beringer P. Absolute bioavailability and intracellular pharmacokinetics of azithromycin in patients with cystic fibrosis /P. Beringer [et al.]// Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2005. – Vol. 49, № 12. – P. 5013–5017.

162. Сергиенко, В. И. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение / В. И. Сергиенко, Р. Джеллифф, И. Б. Бондарева. – М.: Изд-во РАМН, 2003. – 208 с.

163. Vinks, A. A. Pharmacokinetics of Aztreonam in Healthy Subjects and Patients with Cystic Fibrosis and Evaluation of Dose-Exposure Relationships Using Monte Carlo Simulation / A. A. Vinks, R. N. van Rossem, R. A. A. Mathot [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherap. – 2007. – № 51 (9). – P. 3049–3055.

164. Bulitta, J. B. Population pharmacokinetic comparison and pharmacodynamic breakpoints of ceftazidime in cystic fibrosis patients and healthy volunteers / J. B. Bulitta, C. B. Landersdorfer, S. J. Hüttner [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. – 2010. – № 54 (3). – P. 1275–1282.

165. Bulitta, J. B. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamic profile of carumonam in cystic fibrosis patients and healthy volunteers / J. B. Bulitta, S. B. Duffull, C. B. Landersdorfer [et al.]// Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. – 2009. – № 65 (2). – P. 130–141.

166. Bulitta, J. B. Systematic comparison of the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin in cystic fibrosis patients and healthy volunteers / J. B. Bulitta, S. B. Duffull, M. Kinzig-Schippers [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2007. – № 51 (7). – P. 2497–2507.

167. Bulitta, J. B. Comparable population pharmacokinetics and pharmacodynamic breakpoints of cefpirome in cystic fibrosis patients and healthy volunteers / J. B.

Bulitta, M. Kinzig, C. B. Landersdorfer [et al.]. – DOI 10.1128/AAC.01484-1 // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2011. – № 55 (6). – P. 2927–2936.

168. Hennig, S. Population pharmacokinetics of tobramycin in patients with and without cystic fibrosis / S. Hennig, J. F. Standing, C. E. Staatz, A. H. Thomson // *Clin. Pharmacokinet.* – 2013 Apr. – № 52 (4). – P. 289–301.

169. Avedissian, S. Polymyxin B Pharmacokinetics in Adult Cystic Fibrosis Patients / S. Avedissian, C. Miglis, C. J. Kubin [et al.] // *Pharmacotherapy*. – 2018. – № 7 (38). – P. 730–738.

170. Shepherd, R. W. Energy expenditure and the body cell mass in cystic fibrosis / R. W. Shepherd, R. M. Greer, S. A. McNaughton [et al.] // *Nutrition*. – 2001. – № 17 (1). – P. 22–25.

171. Morales, M. M. The cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) in the kidney / M. M. Morales, D. Falkenstein, A. G. Lopes // *An Acad. Bras. Cienc.* – 2000. – № 72 (3). – P. 399–406.

172. Woodland, C. Hypothetical framework for enhanced renal tubular secretion of drugs in cystic fibrosis / C. Woodland, D. Blowey, S. Ito [et al.] // *Med. Hypotheses*. – 1998. – № 51 (6). – P. 489–491.

173. Souza-Menezes, J. CFTR structure and function: is there a role in the kidney? / J. Souza-Menezes, M. M. Morales // *Biophysical reviews*. – 2009. – Vol. 1, № 1. – P. 3–12.

174. Толстова, В. Д. Характер поражения почек у детей, больных муковисцидозом / В. Д. Толстова, Н. И. Капранов, Е. В. Неудахин, Н. В. Алексеева // 7-й Национальный конгресс по муковисцидозу: сборник статей и тезисов. – 2005. – С. 79–82.

175. Prestidge, C. Renal function in pediatric cystic fibrosis patients in the first decade of life / C. Prestidge, M. A. Chilvers, A. G. Davidson [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2011 Apr. – № 26 (4). – P. 605–612.

176. Shah, N. R. Novel Population Pharmacokinetic Approach to Explain the Differences between Cystic Fibrosis Patients and Healthy Volunteers via Protein Bind-

ing / N. R. Shah, J. B. Bulitta, M. Kinzig [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2019. – № 11 (6). – P. 286.

177. Santos, R. P. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Linezolid in Children With Cystic Fibrosis / R. P. Santos, C. B. Prestidge, M. E. Brown [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. – 2009. – № 44 (2). – P. 148–154.

178. Rajagopalan, P. Population Pharmacokinetics of Ciprofloxacin in Pediatric Patients / P. Rajagopalan, M. R. Gastonguay // *The Journal of Clinical Pharmacology*. – 2003. – № 43 (7). – P. 698–710.

179. Sutaria, D. Population pharmacokinetics of oral cephalosporins in cystic fibrosis patients and healthy volunteers / D. Sutaria, Y. Jiao, X. Tao [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2019. – Vol. 105. – P. S109.

180. Berge, M. Voriconazole pharmacokinetic variability in cystic fibrosis lung transplant patients / M. Berge, R. Guillemain, V. Boussaud [et al.] // *Transpl. Infect. Dis.* – 2009. – № 11 (3). – P. 211–219.

181. Lesko, L. J. Individualization of drug therapy: history, present state, and opportunities for the future / L. J. Lesko, S. Schmidt // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2012. – № 92 (4). – P. 458–466.

182. Shapiro, L. E. Drug interactions: proteins, pumps, and P-450s / L. E. Shapiro, N. H. Shear // *J. Am Acad. Dermatol.* – 2002. – № 47. – P. 467–488.

183. Tomlin, M. E. *Pharmacology & Pharmacokinetics a Basic Reader* / M. E. Tomlin. – New York : Springer, 2010. – 86 p.

184. Saravanakumar, A. Physicochemical Properties, Biotransformation, and Transport Pathways of Established and Newly Approved Medications: A Systematic Review of the Top 200 Most Prescribed Drugs vs. the FDA-Approved Drugs Between 2005 and 2016 / A. Saravanakumar [et al.] // *Clinical pharmacokinetics*. – 2019. – Vol. 58, № 10. – P. 1281–1294.

185. Кулинский, В.И. Обезвреживание ксенобиотиков / В.И. Кулинский // *Соросовский образовательный журнал*. – 1999. – № 1. – С. 8–12.

186. Ozaki, N. Pharmacogenetics of antipsychotics / N. Ozaki // *Nagoya J. Med. Sci.* – 2004. – № 67(1-2). – P. 1–7.

187. Сычѳв, Д. А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике / Д. А. Сычѳв // Качественная Клиническая Практика. – 2011. – № 1. – С. 3–10.

188. Zhao, M. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans / M. Zhao, J. Ma, M. Li [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – № 22 (23). – P. 12808.

189. Gilljam, M. Therapeutic drug monitoring in patients with cystic fibrosis and mycobacterial disease / M. Gilljam, S. E. Berning, C. A. Peloquin [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 1999. – № 14 (2). – P. 347–351.

190. Manos, J. Current and Emerging Therapies to Combat Cystic Fibrosis Lung Infections / J. Manos // *Microorganisms*. – 2021. – Vol. 9, № 9. – P. 1874.

191. Banerjee, S. K. Bioavailability of tobramycin after oral delivery in FVB mice using CRL-1605 copolymer, an inhibitor of P-glycoprotein / S. K. Banerjee, C. Jagannath, R. L. Hunter, A. Dasgupta // *Life Sci.* – 2000. – № 67 (16). – P. 2011–2016.

192. Milane, A. Minocycline and riluzole brain disposition: interactions with p-glycoprotein at the blood-brain barrier / A. Milane, C. Fernandez, S. Vautier [et al.] // *J. Neurochem.* – 2007. – № 103. – P. 164–173.

193. Seral, C. Influence of Pglycoprotein inhibitors on accumulation of macrolides in J774 murine macrophages / C. Seral, J. M. Michot, H. Chanteux [et al.] // *Anti-microb Agents Chemother.* – 2003. – № 47. – P. 1047–1051.

194. Lan, T. Interaction of macrolide antibiotics with intestinally expressed human and rat organic anion-transporting polypeptides / T. Lan, A. Rao, J. Haywood [et al.] // *Drug Metab. Dispos.* – 2009. – № 37 (12). – P. 2375–2382.

195. Rivory, L. P. The erythromycin breath test for the prediction of drug clearance / L. P. Rivory, K. A. Slaviero, J. M. Hoskins, S. J. Clarke // *Clin. Pharmacokinet.* – 2001. – № 40 (3). – P. 151–158.

196. Aronson, J. K. Tigecycline. *Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition)*/J. K. Aronson // Elsevier – Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978044453717100192X>.

197. Schuetz, E. G. P-glycoprotein: a major determinant of rifampicin-inducible expression of cytochrome P4503A in mice and humans / E. G. Schuetz, A. H. Schinkel,

M. V. Relling, J. D. Schuetz // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1996. – № 93 (9). – P. 4001–4005.

198. Ohno, M. Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity / M. Ohno, I. Yamaguchi, I. Yamamoto [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2000. – № 4 (3). – P. 256–261.

199. Thanyalak Boonmaton. Effects of Nicotine, Rifampicin and Benzo[a]pyrene on the Expression of Cytochrome P450 in Human Hepatocellular Carcinoma Cells IJPS/Thanyalak Boonmaton [et al.] // Isan. J. Pharm. Sci. – 2018. – Vol. 14, № 2. – P. 95–104.

200. Guaoua, S. Distribution of allelic and genotypic frequencies of *NAT2* and *CYP2E1* variants in Moroccan population / S. Guaoua, I. Ratbi, F. Z. Laarabi [et al.] // BMC Genet. – 2014. – № 15. – P. 156.

201. Chbili, Ch. Glutathione-S-transferase genetic polymorphism and risk of hepatotoxicity to antitubercular drugs in a North-African population. A case-control study Gene / Ch. Chbili, N. Fathallah, Ch. Laadhari [et al.]. – 2022. – Vol. 809. – P. 146019. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378111921006144>.

202. Yamaguchi, H. Pharmacokinetic role of P-glycoprotein in oral bioavailability and intestinal secretion of grepafloxacin *in vivo* / H. Yamaguchi, I. Yano, H. Saito, K. Inui // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2002. – № 300 (3). – P. 1063–1069.

203. Hernández-Lozano, I. Influence of ABC transporters on the excretion of ciprofloxacin assessed with PET imaging in mice / I. Hernández-Lozano, T. Wanek, M. Sauberer [et al.] // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2021. – № 163. – P. 105854.

204. Granfors, M. T. Ciprofloxacin greatly increases concentrations and hypotensive effect of tizanidine by inhibiting its cytochrome P450 1A2-mediated presystemic metabolism / M. T. Granfors, J. T. Backman, M. Neuvonen, P. J. Neuvonen // Clin. Pharmacol. Ther. – 2004. – № 76 (6). – P. 598–606.

205. Gill, H. J. The effect of genetic polymorphisms in CYP2C9 on sulphamethoxazole N-hydroxylation / H. J. Gill, J. F. Tjia, N. R. Kitteringham [et al.] // Pharmacogenetics. – 1999. – № 9 (1). – P. 43–53.

206. Wang, D. Polymorphism in glutamate cysteine ligase catalytic subunit (GCLC) is associated with sulfamethoxazole-induced hypersensitivity in HIV/AIDS patients / D. Wang, A. Curtis, A.C. Papp [et al.] // *BMC Med. Genomics*. – 2012. – № 5. – P. 32.

207. Chen, Z. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family in multidrug resistance: A review of the past decade / Z. Chen [et al.] // *Cancer Lett.* – 2016. – № 370 (1). – P. 153–164.

208. Uwai, Y. Rat renal organic anion transporter rOAT1 mediates transport of urinary-excreted cephalosporins, but not of biliary-excreted cefoperazone / Y. Uwai, H. Saito, K. Inui // *Drug Metab. Pharmacokinet.* – 2002. – № 17 (2). – P. 125–129.

209. Li, M. Interactions of amoxicillin and cefaclor with human renal organic anion and peptide transporters / M. Li, G. D. Anderson, B. R. Phillips [et al.] // *Drug Metab Dispos.* – 2006. – № 34 (4). – P. 547–555.

210. Lee, S. H. P-Glycoprotein Induction Ameliorates Colistin Induced Nephrotoxicity in Cultured Human Proximal Tubular Cells / S. H. Lee, J. S. Kim, K. Ravichandran [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – № 10 (8). – P. e0136075.

211. Dalbøge, C. S. Pharmacokinetic variability of clarithromycin and differences in CYP3A4 activity in patients with cystic fibrosis / C. S. Dalbøge, X. C. Nielsen, K. Dalhoff [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2014. – № 13 (2). – P. 179–185.

212. Зайцев, А. А. Мукоактивная фармакотерапия: основы рационального выбора / А. А. Зайцев // *Практическая пульмонология*. – 2019. – № 3. – С. 77–83.

213. Van den Bossche, S. The cystic fibrosis lung microenvironment alters antibiotic activity: causes and effects / S. Van den Bossche, E. De Broe, T. Coenye [et al.] // *European Respiratory Review*. – 2021. – № 30 (161). – P. 210055.

214. Piva, T. C. Extracellular DNA in sputum is associated with pulmonary function and hospitalization in patients with cystic fibrosis / T. C. Piva, C. Luft, K. H. Antunes [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 172. – P. 106144.

215. Horton, N. C. DNA nucleases / N. C. Horton ; editors P. A. Rice, C. C. Correll // *Protein-nucleic acid interactions: structural biology*. – Cambridge : Royal Society of Chemistry Publishing. – 2008. – P. 333–363.



216. Yang, C. Dornase alfa for cystic fibrosis / C. Yang, M. Montgomery // The Cochrane database of systematic reviews. – 2021. – Vol. 3. – Article: CD001127.

217. Margaroli, C. Elastase Exocytosis by Airway Neutrophils Associates with Early Lung Damage in Cystic Fibrosis Children / C. Margaroli, L. W. Garratt, H. Horati [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2019. – Vol. 199 (7). – P. 873–881.

218. Paul, K. Effect of Treatment with Dornase Alpha on Airway Inflammation in Patients with Cystic Fibrosis / K. Paul, E. Rietschel, M. Ballmann [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2004. – № 169 (6). – P. 719–725.

219. Konstan, M. W. Effect of dornase alfa on inflammation and lung function: potential role in the early treatment of cystic fibrosis / M. V. Konstan, F. Ratjen // Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society. – 2012. – Vol. 11, № 2. – P. 78–83.

220. Berge, M. DNase in stable cystic fibrosis infants: a pilot study / M. ten Berge, E. van der Wiel, H. A. W. M. Tiddens [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. – 2003. – № 2 (4). – P. 183–188.

221. Wark, P. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis/ P. Wark, V. M. McDonald // Cochrane Database Syst Rev. – 2018. – № 9. – Article: CD001506.

222. Elkins, M. R. National Hypertonic Saline in cystic fibrosis (NHSCF) study group. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis / M. R. Elkins, M. Robinson, B. R. Rose [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – № 354 (3). – P. 229–240.

223. Ratjen, F. Inhaled hypertonic saline in preschool children with cystic fibrosis (SHIP): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial / F. Ratjen, S. D. Davis, S. Stanojevic [et al.] // Lancet Respir. Med. – 2019. – № 7 (9). – P. 802–809.

224. Suri, R. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial / R. Suri, C. Metcalfe, B. Lees [et al.] // Lancet. – 2001. – № 358 (9290). – P. 1316–1321.

225. Ballmann, M. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis/ M. Ballmann, H. von der Hardt // *J. Cyst. Fibros.* – 2002. – № 1 (1). – P. 35–37.

226. De Boeck, K. Inhaled dry powder mannitol in children with cystic fibrosis: A randomised efficacy and safety trial / K. De Boeck, E. Haarman, J. Hull [et al.] // *Cyst. Fibros.* – 2017 May. – № 16 (3). – P. 380–387.

227. Ademhan, T. D. Comparison of inhaled mannitol/dornase alfa combination and daily dornase alfa alone in children with cystic fibrosis / T. D. Ademhan, E. Yalçın, N. Emiralioglu [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2022. – № 57 (1). – P. 142–151.

228. Lazarus, R. A. Recombinant Human Deoxyribonuclease I / R. A. Lazarus, J. S. Wagener // *Pharmaceutical Biotechnology: Fundamentals and Applications.* – 2019. – P. 471–488.

229. Vandevanter, D. R. Improvements in lung function and height among cohorts of 6-year-olds with cystic fibrosis from 1994 to 2012 / D. R. Vandevanter, D. J. Pasta, M. W. Konstan // *J. Pediatr.* – 2014. – № 165. – P. 1091–1097.

230. Zhang, Z. Pubertal height growth and adult height in cystic fibrosis after newborn screening / Z. Zhang, M. J. Lindstrom, P. M. Farrell, H. J. Lai // *Pediatrics.* – 2016. – № 137. – P. 2015–2029.

231. Надлежащая клиническая практика: Национальный стандарт ГОСТ Р 52379-2005 (утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 232-ст от 27 сентября 2005 г.). – *Good Clinical Practice (GCP).* – 2005.

232. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects // *JAMA.* – 2013. – № 310 (20). – P. 2191-2194.

233. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при кистозном фиброзе (муковисцидозе): Приказ Минздрава России № 1605н от 28.12.2012 г. (Зарегистрировано в Минюсте России 15.05.2013 № 28410). – 2012.

234. Farrell, P. M. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation / P. M. Farrell, T. B. White, C. L. Ren [et al.] // *J. Pediatr.* – 2017. – Vol. 181S. – P. S4-S15.e1.

235. Sinaasappel, M. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus / M. Sinaasappel, M. Stern, J. Littlewood [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2002. – № 1 (2). – P. 51–75.

236. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee // *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* – 1995. – № 854. – P. 1–452.

237. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А. Г. Чучалин, З. Р. Айсанов, С. Ю. Чикина [и др.] // *Пульмонология.* – 2014. – № 6. – С. 11–23.

238. Miller, M. R. Standardisation of spirometry / M. R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – № 26. – P. 319–337.

239. Polgar, G. Pulmonary function testing in children: Techniques and standards / G. Polgar, V. Promadhat [et al.] // *J Pediatr.* - 1979. - № 95(1). – P. 168-70.

240. Pellegrino, R. Interpretative strategies for lung function tests / R. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2005. – № 26. – P. 948–968.

241. Аветисян, Л. Р. Применение современных методов в микробиологической диагностике хронической инфекции легких у больных муковисцидозом / Л. Р. Аветисян, М. Ю. Чернуха, И.А. Шагинян [и др.] // *Сибирское медицинское обозрение.* – 2019. – № 2. – С. 70–79.

242. Одинокова, О. Н. Расширенный поиск мутаций гена CFTR в выборке больных муковисцидозом из Сибирского региона / О. Н. Одинокова // *Практика лечения муковисцидоза: сборник тезисов VII ежегодной Северо-Западной с междунар. участием науч.-практ. конф. по муковисцидозу.* – СПб., 2016. – С. 9–13.

243. Красовский, С. А. Респираторная инфекция нижних дыхательных путей у больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным

национального регистра (2014) / С. А. Красовский, Е. Л. Амелина, Е. И. Кондратьева [и др.] // Пульмонология. – 2016. – № 26 (4). – С. 421–435.

244. Максимычева, Т. Ю. Состояние фактического питания детей, страдающих муковисцидозом / Т. Ю. Максимычева, Е. И. Кондратьева, Т. Н. Сорвачева [и др.] // Вопросы питания. – 2020. – № 89(1). – С. 28–36.

245. Об утверждении перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2022 г.: Распоряжение Правительства РФ № 3525-р от 10 декабря 2021 г. – 2021.

246. Красовский, С. А. Медикаментозное лечение муковисцидоза в России: анализ данных национального регистра (2014) / С. А. Красовский, Е. Л. Амелина, Е. И. Кондратьева [и др.] // Пульмонология. – 2016. – № 26 (5). – С. 539–555.

247. Красовский, С. А. Наблюдательное исследование по использованию комбинированного раствора 7% раствора натрия хлорида и 0,1% гиалуроновой кислоты у взрослых больных муковисцидозом / С. А. Красовский, Е. Л. Амелина, А. В. Черняк [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – № 21. – С. 72–77.

248. Batchelor, H. K. Paediatric pharmacokinetics: key considerations / H. K. Batchelor, J. F. Marriott // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2015. – № 79 (3). – P. 395–404.

249. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации. – Версия-2018-03. Соответствуют критериям EUCAST. Версия 8.0. – URL: <http://www.eucast.org> (дата обращения 04.05. 2021). – Текст: электронный.

250. De Lemos, A. S. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury/ A. S. de Lemos, M. Ghabril, D. C. Rockey [et al.] // Dig Dis Sci. – 2016. - № 61(8). – P. 2406-2416.

251. Новоселова, О.Г. Влияние полиморфизма генов 1-й фазы метаболизма ксенобиотиков на эффективность антибактериальной терапии у пациентов с муковисцидозом, гомозиготных по мутации F508DEL гена CFTR / О. Г. Новоселова, Н. В. Петрова, Е. И. Кондратьева [и др.] // Педиатрия. – 2018. – № 97 (2). – С. 94–98.

252. Lavie, M. Several siblings with Cystic Fibrosis as a risk factor for poor outcome / M. Lavie, O. Shemer, I. Sarouk [et al.] // *Respir. Med.* – 2015. – № 109 (1). – P. 74–78.

253. Morgan, W. J. Relationship of Antibiotic Treatment to Recovery after Acute FEV1 Decline in Children with Cystic Fibrosis / W. J. Morgan, J. S. Wagener, D. J. Pasta [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society.* – 2017. – № 14. – P. 937–942.

254. Duan, J. Z. Drug-Drug Interaction Pattern Recognition / J. Z. Duan // *Drugs in R&D.* – 2010. – № 10 (1). – P. 9–24.

255. Pham, T. D. M. Quinolone Antibiotics / T. D. M. Pham, Z. Ziora, M. Blaskovich // *Med. Chem. Comm.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1719–1739.

256. Gai, X. Y. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of ciprofloxacin in elderly Chinese patients with lower respiratory tract infections caused by Gram-negative bacteria / X. Y. Gai, S. N. Bo, N. Shen [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl).* – 2019. – № 132 (6). – P. 638–646.

257. Madaras-Kelly, K. J. Twenty-four-hour area under the concentration-time curve/MIC ratio as a generic predictor of fluoroquinolone antimicrobial effect by using three strains of *Pseudomonas aeruginosa* and an in vitro pharmacodynamic model / K. J. Madaras-Kelly, B. E. Ostergaard, L. B. Hovde, J. C. Rotschafer // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1996. – № 40 (3). – P. 627–632.

258. Noreddin, A. M. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the New Quinolones / A. M. Noreddin, V. L. Haynes, G. G. Zhanel // *Journal of Pharmacy Practice.* – 2005. – № 18 (6). – P. 432–443.

259. Guengerich, F. P. Intersection of the Roles of Cytochrome P450 Enzymes with Xenobiotic and Endogenous Substrates: Relevance to Toxicity and Drug Interactions / F. P. Guengerich // *Chem. Res. Toxicol.* – 2017. – № 30 (1). – P. 2–12.

260. Marsh, J. C. Developmental Changes in Human Liver CYP2D6 Expression Stevens / J. C. Marsh, S. A. Zaya, M. J. Regina [et al.] // *Drug Metabolism and Disposition.* – 2008. – № 36 (8). – P. 1587–1593.

261. Groen, B. D. Ontogeny of Hepatic Transport and Drug Metabolism / B. D. van Groen, J. Nicolai, A. C. Kuik [et al.] // *Pharmacological Reviews*. – 2021. – № 73 (2). – P. 597–678.

262. Trzcinski, R. Genetic Polymorphisms of CYP2D6 Oxidation in Patients with Inflammatory Bowel Disease / R. Trzcinski, J. Skretkowicz, A. Dziki [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2009. – № 55 (4). – P. 1037–1043.

263. Nepomnyashchikh, D. L. Cytochrome P450 2D6 polymorphism is a molecular genetic marker of liver cirrhosis progression / D. L. Nepomnyashchikh, V. A. Vavilin, S. V. Aidagulova [et al.] // *Bull Exp. Biol. Med.* – 2012. – № 152 (5). – P. 633–636. [English, Russian].

264. Murry, D. J. CYP2C9 genotype and ibuprofen (IBU) pharmacokinetics (PK) in cystic fibrosis (CF) / D. J. Murry, G. L. Kearns, C. Oermann [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 1999. – № 65 (2). – P. 140.

265. Andersson, Å. C. Dividing the Tablets for Children-Good or Bad? / Å. C. Andersson, S. Lindemalm, S. Eksborg // *Pharmaceutical Methods*. – 2016. – Vol. 7, iss. 1. – P. 23–27.

266. Welsh, M. J. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis / M. J. Welsh, A. E. Smith // *Cell*. – 1993. – № 73. – P. 1252–1254.

267. McKone, E. F. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study / E. F. McKone, S. S. Emerson, K. L. Edwards, M. L. Aitken // *The Lancet*. – 2003. – № 361 (9370). – P. 1671–1676.

268. Петрова, Н. В. Фенотипические особенности у больных муковисцидозом с мутацией L138ins (p.Leu138dup) / Н. В. Петрова, Н. Ю. Каширская, Т. А. Васильева [и др.] // *Педиатрия*. – 2017. – № 96 (6). – С. 64–72.

269. Zeybel, G. L. Ivacaftor and symptoms of extra-oesophageal reflux in patients with cystic fibrosis and G551D mutation / G. L. Zeybel, J. P. Pearson, A. Krishnan [et al.] // *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. – 2017. – № 16 (1). – P. 124–131.

270. Drlica, K. Mechanism of fluoroquinolone action / K. Drlica // *Curr. Opin. Microbiol.* – 1999. – № 2. – P. 504–508.

271. Sharma, D. Interplay of the Quality of Ciprofloxacin and Antibiotic Resistance in Developing Countries / D. Sharma, R. P. Patel, S. T. R. Zaidi [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2017. – P. 8.

272. Urso, R. Bioavailability of drugs with long elimination half-lives / R. Urso, L. Aarons // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1983. – № 25. – P. 689–693.

273. Scoazec, J. Y. The plasma membrane polarity of human biliary epithelial cells: in situ immunohistochemical analysis and functional implications / J. Y. Scoazec, A. F. Bringuier, J. F. Medina [et al.] // *J. Hepatol.* – 1997. – № 26. – P. 543–553.

274. Linsdell, P. Glutathione permeability of CFTR / P. Linsdell, J. W. Hanrahan // *Am. J. Physiol.* – 1998. – № 275. – P. 323–326.

275. Velsor, L. W. Antioxidant imbalance in the lungs of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein mutant mice / L. W. Velsor, A. van Heeckeren, B. J. Day // *Am. J. Physiol.* – 2001. – № 281. – P. L31–L38.

276. Feher, J. Oxidative stress in the liver and biliary tract diseases / J. Feher, G. Lengyel, A. Blazovics // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* – 1998. – № 228. – P. 38–46.

277. Ji, X. Structure and function of residue 104 and water molecules in the xenobiotic substrate-binding site in human glutathione S-transferase P1-1 / X. Ji, J. Blaszczyk, B. Xiao [et al.] // *Biochemistry*. – 1999. – № 38. – P. 10231–10238.

278. Henrion-Caude, A. Liver Disease in Pediatric Patients With Cystic Fibrosis Is Associated With Glutathione S-Transferase P1 Polymorphism / A. Henrion-Caude, C. Flamant, M. Roussey [et al.] // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 4. – P. 913–917.

279. McKone, E. F. Variants in the glutamate-cysteine-ligase gene are associated with cystic fibrosis lung disease / E. F. McKone, J. Shao, D. D. Frangolias [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2006. – № 174 (4). – P. 415–419.

280. Walsh, A. C. Evidence for functionally significant polymorphism of human glutamate cysteine ligase catalytic subunit: association with glutathione levels and drug resistance in the National Cancer Institute tumor cell line panel / A. C. Walsh, J. A. Feulner, A. Reilly // *Toxicol Sci.* – 2001. – № 61. – P. 218–223.

281. Nichenametla, S. N. A GAG trinucleotide-repeat polymorphism in the gene for glutathione biosynthetic enzyme, GCLC, affects gene expression through translation / S. N. Nichenametla [et al.] // FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. – 2011. – Vol. 25, № 7. – P. 2180-2187.

282. Maronek, M. Extracellular DNA Correlates with Intestinal Inflammation in Chemically Induced Colitis in Mice / M. Maronek, B. Gromova, R. Liptak [et al.] // Cells. – 2021– № 10 (1). – P. 81.

283. Lauková, L. Deoxyribonucleases and Their Applications in Biomedicine / L. Lauková, B. Konečná, Ľ. Janovičová [et al.] // Biomolecules. – 2020. – № 10 (7). – P. 1036.

284. Piva, T. C. Extracellular DNA in sputum is associated with pulmonary function and hospitalization in patients with cystic fibrosis / T. C. Piva, C. Luft, K. H. Antunes [et al.] // Respir. Med. – 2020. – № 172. – P. 106–144.

285. Shmarina, G. V. Oxidized cell-free DNA as a stress-signaling factor activating the chronic inflammatory process in patients with autism spectrum disorders / G. V. Shmarina, E. S. Ershova, N. V. Simashkova [et al.] // J. Neuroinflammation. – 2020. – № 17 (1). – P. 212.

286. Rhodes, A. Plasma DNA concentration as a predictor of mortality and sepsis in critically ill patients / A. Rhodes, S. J. Wort, H. Thomas [et al.] // Crit. Care. – 2006. – № 10 (2). – P. R60.

287. URL: [www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/project](http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/project)

288. Dwyer, M. A. Expression and characterization of a DNase I-Fc fusion enzyme / M. A. Dwyer, A. J. Huang, C. Q. Pan, R. A. Lazarus // J. Biol. Chem. – 1999. – № 274 (14). – P. 9738–9743.

289. Воронкова, А. Ю. Дорназа в терапии больных муковисцидозом / А. Ю. Воронкова, Е. И. Кондратьева, В. Д. Шерман [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98 (6). – С. 111–117.

290. Новоселова, О. Г. Влияние полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков на течение заболевания, эффективность антибактериальной терапии и риск развития нежелательных побочных реакций у



пациентов с муковисцидозом : дис. ... канд. мед. наук : 03.02.07 / Новоселова Ольга Григорьевна. – Москва, 2020. – 261 с.

291. Веселовская, Н. Г. Клиническое и прогностическое значение эпикардального ожирения у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска : дис.... д-ра мед. наук : 14.01.05 / Веселовская Надежда Григорьевна. – Барнаул, 2014. – 222 с.

292. Красовский С. А. Клинико-генетическая, микробиологическая и функциональная характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Москве и Московской области / С.А. Красовский, В.С. Никонова, Н. Ю. Каширская [и др.]// Вопросы современной педиатрии. – 2013. – №1. – С. 17-23.

293. Вейко, Н. Н. Фрагменты транскрибируемой области рибосомного повтора в составе внеклеточной ДНК – маркере гибели клеток организма / Н. Н. Вейко, Н. В. Булычева, О. А. Рогинко [и др.] // Биомедицинская химия. – 2008. – № 1. – С. 78–93.

294. Кондратьева, Е. И. Содержание матриксных металлопротеиназ и фактор некроза опухолей- $\alpha$  при муковисцидозе / Е. И. Кондратьева, Г. В. Шмарина, Е. С. Ершова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2017. – № 4. – С. 15–23.

295. Максимычева, Т. Ю. Индивидуализированная коррекция нутритивного статуса у детей с муковисцидозом : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Максимычева Татьяна Юрьевна. – Москва, 2020. – 161 с.