

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре общей и клинической фармакологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель:

Зырянов Сергей Кенсаринович, доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант:

Кондратьева Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Журавлева Марина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Овсянников Дмитрий Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « ____ » _____ 2023 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ им. В. В. Виноградова ДЗМ)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинский наук, доцент

Шаваров Андрей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Муковисцидоз (МВ) – наследственное заболевание с ранним неблагоприятным прогнозом, обусловленным быстрым прогрессированием дыхательной недостаточности. При МВ в основу фармакотерапии бронхолегочного поражения входят три группы лекарственных препаратов (ЛП): мукоактивные препараты; препараты, направленные на регуляцию воспалительного процесса и антибактериальные препараты (АБП) (Кондратьева Е. И., Каширская Н. Ю., Капранов Н. И., 2016). Несмотря на эффективность ранее разработанных алгоритмов антибактериальной терапии (АБТ), определенное количество пациентов после перенесенного бронхолегочного обострения не могут вернуться к исходным показателям легочной функции (Elissa C., Briggs V. S., 2012). При первичном высеве синегнойной или другой патогенной микрофлоры не всегда удается достичь эрадикации возбудителя (Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации, 2019 год). Для оптимизации АБТ с целью повышения ее эффективности необходимо проведение фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) исследований, а также изучение факторов, обуславливающих вариабельный ответ пациента на терапию и ее конечный результат.

Особое место в лечении больных МВ занимают мукоактивные препараты. По данным национального регистра 2019 года, муколитический препарат (МП) дорназа альфа входит в базисную терапию у 95,83% детей и подростков (Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации, 2019 год). В настоящее время активно изучается роль внеклеточной ДНК (вкДНК) в патогенезе целого ряда заболеваний (Fernández-Domínguez I. J., 2021). Ранее у детей и подростков с МВ уровень вкДНК и нуклеазной активности плазмы крови не оценивался. Изучение роли вкДНК и нуклеазной активности в сложном патогенезе МВ может послужить повышению качества оказываемой терапии МП дорназа альфа, который представляет собой фермент, полученный методами генной инженерии, дезоксирибонуклеазу-I-ДНазу.

Степень разработанности темы исследования

С 2015 года в Российском регистре пациентов МВ отсутствует анализ состояния здоровья пациентов в субъектах Российской Федерации (РФ), входящих в федеральные округа, что не позволяет в полной мере оценить уровень оказания помощи в Сибирском федеральном округе (СФО) и провести анализ эффективности проводимой АБТ.

В настоящее время проведено ограниченное число ФК исследований с участием больных МВ детского и подросткового возраста. В большинстве работ фармакокинетические параметры (ФКП) оценены для внутривенных форм ЛП, давность проведения многих исследований превышает 10 лет (Touw D. J., 1998; Rey E, 1998; Molloy L., 2015; Nicolas J. M., 2017). К настоящему времени проведены единичные

исследования фармакокинетики МП дорназа альфа (Aitken M. L., 1992; Hubbard R. C., 1992).

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, генетическое разнообразие вариантов гена *CFTR*, функцию легких, микробиологический статус 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 от генотипа ферментов биотрансформации ксенобиотиков 1-й и 2-й фаз у детей и подростков с муковисцидозом в рамках многоцентрового исследования.

4. Описать роль внеклеточной ДНК и нуклеазной активности плазмы при муковисцидозе, учитывая показатели легочной функции, возраст, микробиологический статус респираторного тракта и фазу течения 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. Выявлена высокая аллельная частота генетических вариантов гена *CFTR*: F508del (57%), *CFTR*dele2, 3 (6,4%), G542X (2,4%). У 84,8% пациентов округа выявленный генотип, сопряжен с тяжелым течением заболевания. 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. У пациентов, инфицированных *P. aeruginosa*, показатели легочной функции (объем форсированного выдоха за первую секунду [ОФВ₁] 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 АБП у больных старше 12 лет. Пероральная АБТ применяется с высокой частотой во всех возрастных группах (2–6 лет – 74,8%; 6–12 лет – 82,6%; старше 12 лет – 79,7% случаев).

В исследовании ФК амоксициллина (АМЦ) и ципрофлоксацина (ЦПФ) выявлена высокая межиндивидуальная вариабельность всех изучаемых ФКП. Выявлено, что возраст пациентов является важным фактором, влияющим на ФК АМЦ и ЦПФ. 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. Выявлена связь генотипа F508del/F508del гена *CFTR* и ФКП ЦПФ.

Установлено, что ФКП МП дорназа альфа зависят от пола пациента, индекса массы тела (ИМТ) и терапии ингаляционными глюкокортикостероидными препаратами (ИГКС) и не зависят от генотипа гена *CFTR*, микробиологического профиля в дыхательных путях, распространенности бронхоэктазов, других видов терапии. Доказано повышение нуклеазной активности плазмы больных МВ после ингаляции МП дорназой альфа.

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 в регионах. Разработан и предложен подход персонализированного назначения антибактериальных препаратов при МВ с учетом клинико-генетических характеристик пациента. Предложен альтернативный режим дозирования муколитического препарата дорназы альфа в зависимости от 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 МВ 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%), сопряженные 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 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), генотипов 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 возрасте младше 18 лет. Фармакокинетические параметры ингаляционного препарата дорназы альфа зависят от пола пациента, нутритивного статуса и терапии ингаляционными кортикостероидами и не зависят от генотипа гена *CFTR*, микробиологического профиля респираторного тракта, распространенности бронхоэктазов, других видов терапии. Доказано повышение

нуклеазной активности плазмы больных муковисцидозом после ингаляций препаратом дорназы альфа.

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 295 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 МВ 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 МВ Московской области (ГБУЗ МО «НИКИ детства министерства здравоохранения Московской области»), Пермского края (ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница» [главный врач Д. В. Антонов]), 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).

Публикации по теме работы. По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 4 в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus/WOS, и 2 в изданиях, рекомендованных РУДН и ВАК при Минобрнауки России.

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 63 отечественных и 232 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 80 таблицами и 28 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объекты исследования

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.) и в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (директор – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН Куцев С. И.). Диссертационное исследование проводилось на 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 – Р. М. Заблоцкий) и центрах МВ СФО.

При создании регистра в исследование были включены пациенты с подтвержденным диагнозом МВ, наблюдавшиеся в СФО в период 2017 года. Диагноз был установлен согласно критериям, изложенных в международном и отечественном консенсусах (Farrell P. M., 2017, Кондратьева Е. И., 2016). В Регистр СФО 2017 г. вошли пациенты 10 регионов СФО в возрасте от 0 до 18 лет и взрослых. Доля пациентов с МВ СФО в общем регистре РФ составила 14,02%. В 2017 году в СФО собраны данные 434 больных МВ: 426 живых и 8 умерших (Таблица 1). Среди умерших было 3 взрослых и 5 детей.

ФК часть исследования включала 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. Для изучения фармакокинетики ЦПФ и АМЦ в качестве объектов исследования использовали образцы плазмы крови пациентов после однократного перорального приема указанных препаратов. Проводили двуцентровое проспективное нерандомизированное исследование с последовательным включением пациентов для изучения ФК профиля препарата. 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 (Ме) 11 (от 2 до 18 лет). Пациенты получили препарат амоксициллин/клавуланат в средней дозе по амоксициллину $31,25$ мг 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 6 лет в виде таблеток;

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 среднюю дозу ЦПФ 19,91 мг на кг веса тела. Все пациенты принимали оригинальный препарат Ципробай® (Байер Шеринг Фарма АГ, Германия) в виде таблеток.

Таблица 1 – Количество пациентов из регионов в регистре СФО 2017 г.

Регионы	Число пациентов	Взрослые пациенты		Дети	
		N	%	N	%
Алтайский край	51	4	7,8	47	92,2
Забайкальский край	24	4	16,7	20	83,3
Иркутская область	42	10	23,8	22	76,2
Кемеровская область	53	5	9,4	48	90,6
Красноярский край	68	6	8,8	62	91,2
Новосибирская область	73	19	26,0	54	74
Омская область	60	17	28,3	43	71,7
Республика Бурятия	22	5	22,7	17	77,3
Республика Хакасия	12	2	16,7	10	83,3
Томская область	27	2	7,4	25	92,6
Республика Тыва	1	–	0,0	1	0,0
Общие показатели СФО	433	74	15,2	359	84,8

Примечание – В 2017 г. не представлены данные больных МВ из республики Алтай. Из республики Тыва переданы данные только об одном пациенте. 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

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). Проводилось исследование для выявления и изучения взаимосвязи между клиническо-демографическими

характеристиками пациентов и ФКП (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» ($AUC_{0-7,5}$) 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): $AUC_{0-t\ norm}$ и $C_{max\ norm}$).

ФКП ципрофлоксацина изучены в группах пациентов, образованных разными полиморфизмами генов биотрансформации 1-й и 2-й фаз (1-я фаза – 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); 2-я фаза – 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).

В исследование влияния вкДНК и нуклеазной активности плазмы 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: 0–4 года ($N = 34$), 4–8 лет ($N = 43$), 8–12 лет ($N = 24$), 12–16 лет ($N = 11$), 16–18 лет ($N = 5$). Дополнительно выделена группа из 37 детей с генотипом F508del/F508del. 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.

В исследовании фармакокинетики дорназы альфа пациенты были разделены на 4 группы, в зависимости от времени достижения максимальной нуклеазной активности плазмы после проведения ингаляции дорназы альфа: 1-я группа – точка max в 1,5 часа ($N = 13$), 2-я группа – точка max в 3,0 часа ($N = 10$), 3-я группа – точка max в 4,5 часа ($N = 5$), 4-я группа – точка max в 6,0 часа ($N = 3$). В каждой группе оценивались ФКП: начальный уровень нуклеазной активности (C_0 , нг/мл), 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 ингаляции, 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). Также проводился поиск и изучение связей между ФКП и клиническо-демографическими характеристиками пациентов (возраст, пол, антропометрическими показателями, $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ, генотип F508del/F508del, микробиологический статус, наличие бронхоэктазов, объем терапии)

МЕТОДЫ

Клинико-инструментальные методы исследования. Применялся клинико-анамнестический метод. Для оценки показателей роста и массы детей использовали: ИМТ по Quetelet, рассчитанному по стандартной формуле: $\text{ИМТ, кг/м}^2 = \text{масса (кг)}/\text{рост м}^2$, ИМТ перцентиль (Anthro, AnthroPlus). Состояние функции легких анализировали по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁) (Polgar G. et al., 1971). Идентификацию бактерий проводили согласно алгоритму микробиологической диагностики мокроты, разработанный сотрудниками лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекции ФГБУ НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи (Чернуха М. Ю., 2017).

Молекулярно-генетическое исследование. 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/>). Данные о генотипе ферментов биотрансформации ксенобиотиков 1-й и 2-й фаз взяты из амбулаторных карт пациентов, обследованных совместно с аспирантом научно-клинического отдела муковисцидоза Новоселовой О. Г.

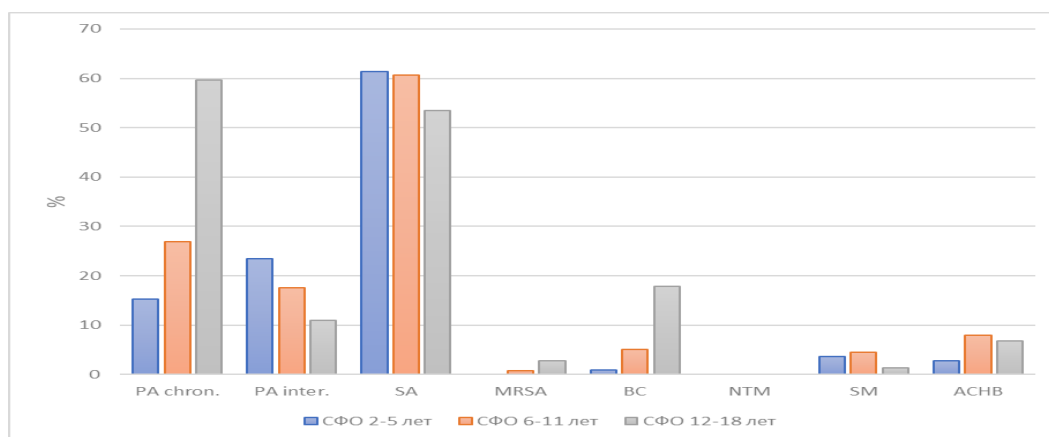
Фармакокинетические и биохимические методы. Концентрацию ЦПФ и АМЦ в сыворотке анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Изучение полиморфных вариантов генов 1-й фазы биотрансформации ксенобиотиков проводилось с помощью амплификации соответствующих участков генома методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). ВкДНК экстрагировали методом фенольной экстракцией. Концентрацию вкДНК определяли путем измерения интенсивности флуоресценции после окрашивания ДНК. Определение нуклеазной активности проводили с использованием модельного субстрата – комплекса однострессовой ДНК с 30-звенным олигонуклеотидом. Результат приводится в единицах ДНКазной активности (ед. акт.).

Статистические методы. Анализ данных выполнен с помощью статистических пакетов SAS 9.4, STATISTICA 12 и IBM-SPSS-24. Для сравнения распределений параметров количественных признаков в группах помимо классического дисперсионного анализа (ANOVA) использовались непараметрические методы: дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса с ранговыми метками Вилсона, критерий Ван дер Вардена и медианный критерий. Применялся метод логистической регрессии с пошаговыми алгоритмами включения и исключения предикторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

По данным регистра СФО средний возраст больных округа в 2017 г. составил $10,7 \pm 8,2$ лет, доля взрослых пациентов (старше 18 лет) – 17,05%. В 2017 г. умерло 8 больных, из них 3 взрослых. Причиной смерти всех пациентов являлось бронхолегочное поражение. Средний возраст смерти составил $18,0 \pm 9,2$ года. В общей популяции больных СФО в 2017 г. средний возраст установления диагноза был $2,3 \pm 4,8$ лет. Неонатальный скрининг проведен у 58,9% больных, у 57,5% пациентов результат оказался положительным. Ложноотрицательные результаты скрининга получены у 7 (1,4%) пациентов, у 6 из них выявлены патогенные варианты гена CFTR, сопряженные с «тяжелым» фенотипом. Мекониевый илеус зарегистрирован у 33 (7,8%) пациентов.

Генетическое исследование было выполнено у 92,2% больных округа. Общая суммарная частота идентифицированных аллелей составила 84,1%. Всего выявлено 39 генетических варианта гена CFTR. В целом по округу мутация F508del встретилась у 74,8% больных. Три выявленных генетических варианта гена CFTR отсутствуют в базах CFTR 1,2: с.3325delA (название по кодирующей ДНК с.3325delA, название по синтезируемому белку р. [Ile1 109Serfs*12]), 1-й класс; 3272-16T> A (название по кодирующей ДНК с.3140-16T> A, названия по синтезируемому белку не имеет), 5-й класс; р.Pro205Thr (название по кодирующей ДНК с.613C> A, название по синтезируемому белку р. [Pro205Thr]) неизвестного класса. В спектр редких мутаций, выявленных у коренных малочисленных народов Сибири, 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). Большинство пациентов в СФО имеют «тяжелый» генотип (84,8%).



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

Рисунок 1 – Результаты микробиологического мониторинга у больных МВ разных возрастных подгрупп в СФО

При проведении бактериологического мониторинга в округе выявлено, что наиболее часто встречается хроническое инфицирование респираторного тракта *S. aureus*

us (59,2%) и *P. aeruginosa* (30,3%) (Рисунок 1). Установлено, что для старшей возрастной группы характерен более высокий процент высева *P. aeruginosa* и *B. cepacia complex* по сравнению больными в возрасте от 2 до 12 лет ($p \leq 0,0001$). Доля пациентов с инфицированием *MRSA* и *Achromobacter spp.* увеличивается с возрастом пациентов.

С возрастом у больных МВ отмечается прогрессирующее снижение показателей функции внешнего дыхания, так тяжелые нарушения (медиана ОФВ₁ ниже 40% от должного) зарегистрированы у 3,4% пациентов до 18 лет и 19,6% после 18 лет.

В группе пациентов возраста от 6–18 лет значения ОФВ₁ при хроническом инфицировании *P. aeruginosa* были статистически значимо ниже, чем при *S. aureus* ($p = 0,002$).

Установлено, что ухудшение нутритивного статуса прогрессирует с взрослением пациентов. Низкий нутритивный статус характерен для большинства взрослых пациентов регионов СФО.

Наиболее частыми осложнениями МВ у пациентов СФО являются: назальный полипоз (27,3%), цирроз печени (5,3%), остеопороз (4%), диабет (3,8%).

В регионах СФО отмечается более высокая частота АБТ и терапии мукоактивными препаратами у детей и подростков, чем в целом по РФ (Таблица 2). Пероральные АБП с одинаково высокой частотой назначались пациентам разных возрастных групп. Внутривенные и ингаляционные АБП достоверно чаще применялись в терапии пациентов возраста старше 6 лет по сравнению с младшей группой ($p \leq 0,001$).

Таблица 2 – Частота применения муколитической и антибактериальной терапии в возрастных группах пациентов в СФО и РФ

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
Антибиотики ингаляционные (ИНГ), %	47,02	53,86	52,0	57,7
Антибиотики внутривенные (ВВ), %	51,80	72,26	62,9	80,3
Антибиотики пероральные (ПО), %	66,55	85,97	77,1	85,9

Изучение фармакокинетики амоксициллина у детей и подростков

В результате исследования получено, что наименьшие значения медианы AUC_{0-t} , $мкг*ч/мл$ и AUC_{0-t} $погм$, $(мкг*ч/мл) / (мг/кг)$ были зарегистрированы в группе детей в

возрасте 2–6 лет, а наибольшие значения этих ФКП в группе подростков 12–18 лет. Аналогичная тенденция роста средних значений ФК параметров с возрастом наблюдалась и для значений C_{\max} (мкг/мл) и $C_{\max \text{ norm}}$ (мкг/мл) / (мг/кг). По имеющимся данным можно предположить, что в среднем 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 12–18 лет медиана была оценена как 3,0 часа. Наблюдалась высокая межиндивидуальная вариабельность всех ФКП. На Рисунке 2 представлены индивидуальные графики, отражающие динамику концентрации АМЦ по возрастным группам. Индивидуальные графики демонстрируют более низкие значения C_{\max} у большинства пациентов в группе детей 2–6 лет по сравнению с другими возрастными подгруппами. Дисперсионный анализ ANOVA для логарифмически преобразованных $AUC_{0-t \text{ norm}}$ и $C_{\max \text{ norm}}$, нормированных на дозу и массу тела, показал, что $AUC_{0-t \text{ norm}}$ достоверно ниже в группе детей возраста 2–6 лет по сравнению с группой подростков 12–18 лет ($p = 0,033$); получены достоверно более низкие значения $C_{\max \text{ norm}}$ АМЦ в группе детей 2–6 лет по сравнению с группой подростков ($p = 0,033$). При сравнении между группами возраста 6–12 лет и 12–18 лет получена тенденция к более высоким значениям $C_{\max \text{ norm}}$ и $AUC_{0-t \text{ norm}}$ в группе подростков ($p = 0,088$).

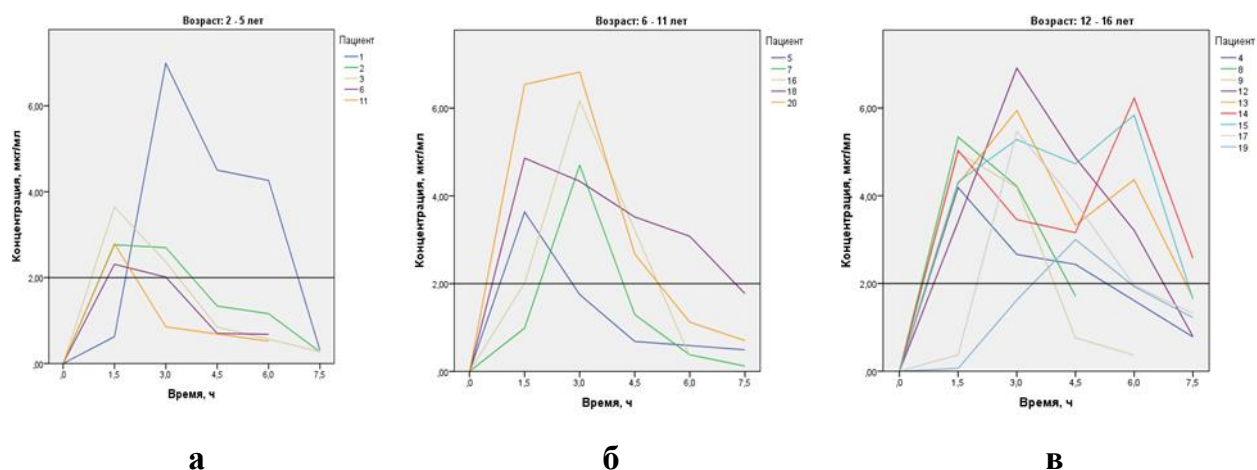


Рисунок 2 – Динамика индивидуальных концентрации амоксициллина у пациентов 2–6 лет (**а**), пациентов 6–12 лет (**б**), 12–18 лет (**в**)

При проверке гипотез о равенстве групповых средних и дисперсий для каждого из ФКП АМЦ 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 - ФКП АМЦ отдельно в подгруппах, образованных качественными признаками: пол, генотип F508del/F508del, наличие мекониевого илеуса в анамнезе, хроническая или интермиттирующая синегнойная инфекция, хроническая

инфекция *S. aureus*, поражение печени с циррозом и без цирроза, уровень панкреатической эластазы, статистически значимых различий не выявлено.

Изучение фармакокинетики ципрофлоксацина у детей с муковисцидозом

Наименьшие значения средних AUC_{0-t} , мкг*ч/мл и $AUC_{0-t \text{ норм}}$, (мкг*ч/мл) / (мг/кг) были получены в подгруппе детей в возрасте 2–6 лет. Наибольшие значения AUC_{0-t} , мкг*ч/мл и $AUC_{0-t \text{ норм}}$, (мкг*ч/мл) / (мг/кг) зарегистрированы в подгруппе подростков 12–18 лет. Аналогичная тенденция роста средних значений ФК параметров ЦПФ с возрастом наблюдалась и для значений C_{max} (мкг/мл) и $C_{\text{max норм}}$ (мкг/мл) / (мг/кг). Наиболее высокая межиндивидуальная вариабельность всех ФК наблюдалась в подгруппе пациентов 2–6 лет. 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 составлял $11,86 \pm 3,84$ лет. Получена высокая межиндивидуальная вариабельность изучаемых параметров ФК ЦПФ. При оценке индивидуальных графиков изменения концентрации ЦПФ у детей разных возрастных групп, выявлена тенденция к более высоким значениям максимальной концентрации препарата у детей в возрасте старше 6 лет по сравнению с группой детей 2–6 лет (Рисунок 3).

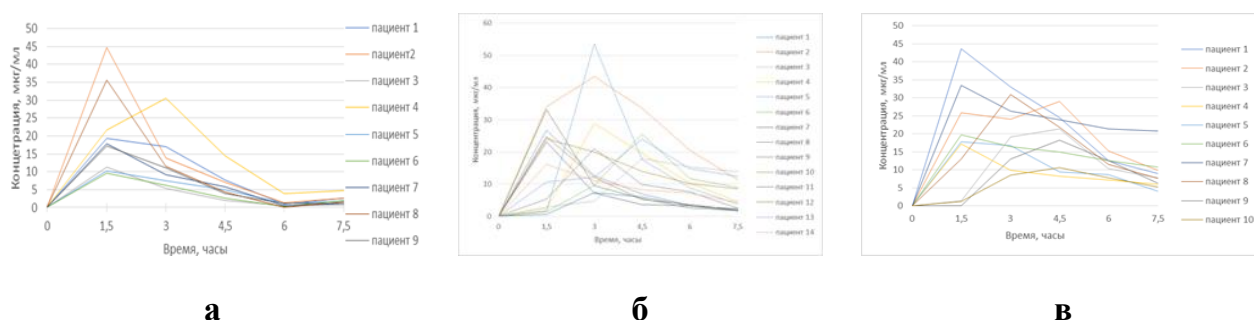


Рисунок 3 – Динамика индивидуальных концентраций ципрофлоксацина в группе больных возраста 2–5 лет (**а**) и 6–11 лет (**б**), 12–18 лет (**в**)

При проверке гипотез о равенстве групповых средних и дисперсий для каждого из ФКП ЦПФ 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 - ФКП ЦПФ отдельно в подгруппах, образованных качественными признаками: пол, генотип F508del/F508del, наличие мекониевого илеуса в анамнезе, хроническая или интермиттирующая синегнойная инфекция, хроническая инфекция *S. aureus*, поражение печени с циррозом и без цирроза, уровень панкреатической эластазы, статистически значимых различий не выявлено.

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

При применении метода логистической регрессии с пошаговыми алгоритмами включения и исключения предикторов выявлено, что принадлежность пациентов к группе с «медленными» генотипами СА и СС гена CYP2C9*3 I359L (с.1075A > C) напрямую взаимосвязана со значениями AUC_{0-t} , мкг*ч/мл ЦПФ и отсутствием хронической стафилококковой инфекции. Предиктор «хроническая инфекция *P. aeruginosa*» не связан с генотипами АА, СА и СС (для полученного уравнения процент конкордации составил 92,5%, коэффициент Д-Зомера 0,856). При сравнении групповых средних выявлено, что концентрация ЦПФ через 7,5 часов от начала приема у пациентов с генотипами СА, СС выше в сравнении с генотипом АА (критерий Краскела – Уоллиса равен 0,05, критерий Ван дер Вардена равен 0,04).

В уравнение логистической регрессии для пациентов с разными вариантами генотипа гена GSTP1 вошло сразу несколько предикторов с высоким уровнем значимости. Согласно уравнению, вероятность принадлежности пациента к группе с «медленным» генотипом GA напрямую коррелирует с нормированными значениями площади под кривой «концентрация – время» $AUC_{0-t \text{ norm}}$, (мкг*час/мл)/(мг/кг) ($p = 0,0308$) и интермиттирующей синегнойной инфекцией ($p = 0,0278$). Генотип АА ассоциирован с хронической инфекцией *P.aeruginosa* ($p = 0,0290$) (процент конкордации равен 100%, коэффициент D-Зомера равен 1,000).

При оценке параметров уравнения логистической регрессии для пациентов с различными вариантами генотипа гена GCLC выявлено, что более высокие уровни концентрации ЦПФ через 7,5 часов от начала приема препарата и наличие хронической стафилококковой инфекции повышает вероятность отнесения пациента в группу с генотипом 7/7 (для этого уравнения процент согласия, конкордации равен 88%, коэффициент D-Зомера равен 0,764).

При оценке параметров уравнения логистической регрессии для пациентов с генотипом F508del/F508del и другими генотипами выявлена прямая взаимосвязь генотипа F508del/F508del и хронической персистирующей синегнойной инфекцией, а также с более низкими значениями AUC_{0-t} ЦПФ (процент согласия, конкордации равен 88%, коэффициент D-Зомера равен 0,764).

Таким образом, отсутствие у пациентов «медленных» генотипов генов биотрансформации, в сочетании с особенностями ФК при муковисцидозе может способствовать снижению эффективности проводимой АБТ.

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

В группе больных МВ медиана значений вкДНК в плазме крови ниже, чем в контрольной группе здоровых сверстников ($p = 0,0005$). Значения медианы нуклеазной активности в группе больных МВ и в контрольной группе не различались ($p = 0,4329$). В группе больных МВ выявлена тенденция к снижению концентрации вкДНК с возрастом пациентов, при этом нуклеазной активности достоверно снижалась по мере взросления больных и прогрессирования заболевания ($p < 0,0500$). В период обострения у больных МВ зарегистрировано снижение нуклеазной активности ($p < 0,05$). Течение МВ характеризуется неуклонным прогрессированием бронхолегочного поражения по мере взросления пациентов. Учитывая полученные результаты, увеличение дозы дорназы альфа при тяжелом течении заболевания и в фазу обострения может способствовать более благоприятному течению заболевания

Изучение фармакокинетики муколитического препарата дорназы альфа.

В ходе исследования было зарегистрировано повышение нуклеазной активности плазмы после ингаляции препарата у большей части пациентов (Таблица 3).

Таблица 3 – Динамика значений нуклеазной активности у больных МВ на фоне терапии ингаляционным раствором дорназы альфа

<i>Показатель</i>	<i>Среднее \pm SD</i>	<i>Медиана (IQR)</i>
Нуклеазная активность в точке 0, нг/мл	10,27 \pm 4,56	9,3 (6,50)
Пиковая нуклеазная активность после проведения ингаляции Дорназы альфа, нг/мл	19,08 \pm 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} в 1,5 часа, T_{max} в 3,0 часа, T_{max} в 4,5 часа, T_{max} – 6,0 часов. В группах не выявлено различий по параметрам количественных признаков: возраст, вес, рост, ИМТ, ОФВ₁ и ФЖЕЛ, в значениях начального уровня нуклеазной активности, площади под кривой «нуклеазная активность – время»

($AUC_{0-7,5}$) и пикового уровня нуклеазной активности после проведенной ингаляции. После ингаляции дорназы альфа получены более высокие значения $AUC_{0-7,5}$ у девочек по сравнению с мальчиками ($p \leq 0,0494$, критерий Ван дер Вардена). Выявлены меньшие средние значения $AUC_{0-7,5}$ и средние пиковые уровни нуклеазной активности у больных, получавших ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) ($p < 0,040$ и $p < 0,0358$,

критерий Ван дер Вардена). В результате многофакторного линейного регрессионного анализа установлено, что величина ИМТ напрямую связана с изменением значений пиковой нуклеазной активности ($p < 0,0001$). В уравнение регрессии для зависимого признака – площадь под кривой «нуклеазная активность-время» вошло несколько предикторов – вес ($p = 0,0212$), рост ($p = 0,0302$), ИМТ ($p = 0,0688$), перцентиль ИМТ ($p = 0,1898$). Можно предположить влияние на ФК МП дорназы альфа нутритивного статуса пациентов.

Как показали результаты исследования регистра пациентов, по мере взросления происходит прогрессирующее снижение не только легочной функции, но и снижение показателей, характеризующих нутритивный статус пациентов. Таким образом, при тяжелом течении заболевания и пациентам с низким нутритивным статусом может быть рекомендовано увеличение дозы МП дорназа альфа.

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 изменение общего клиренса, по мере взросления интенсивность общего клиренса для указанных антимикробных препаратов 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. В носительстве генотипа СА 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 муковисцидозом 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 рекомендован 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 персонализированного назначения ципрофлоксацина, основанного на результатах фармакогенетического обследования, необходимо учитывать возрастные особенности пациентов с муковисцидозом.

4. Рекомендовано проведение индивидуального терапевтического лекарственного мониторинга для базовых антибактериальных препаратов при терапии муковисцидоза.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кондакова, Ю. А. Фармакокинетика антибактериальных препаратов при муковисцидозе в детском возрасте / Ю. А. Кондакова, А. Ю. Воронкова, С. К. Зырянов, И. Б. Бондарева // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 2. – С. 5–13.
2. Кондратьева, Е. И. Возрастные особенности фармакотерапии препаратами амоксициллина у детей, больных муковисцидозом / Е. И. Кондратьева, Ю. А. Кондакова, С. К. Зырянов, И. Б. Бондарева, А. Ю. Воронкова, В. Д. Шерман, Ю. Л. Мельяновская, Н. Д. Одинаева, И. А. Дронов // Педиатрия. – 2019. – № 98 (4). – С. 179–188.
3. Кондакова, Ю.А. Фармакокинетика дорназы альфа при муковисцидозе в детском и подростковом возрасте / Ю. А. Кондакова, Е. И. Кондратьева, С. В. Костюк, Е. С. Ершова, А. Ю. Воронкова, В. Д. Шерман, В. В. Шадрина, С. К. Зырянов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – № 2. – С. 210–214.
4. Кондратьева, Е. И. Клинико-эпидемиологические характеристики больных муковисцидозом, проживающих на территории Сибирского федерального округа, по данным национального регистра (2017) / Е. И. Кондратьева, Ю. А. Кондакова, Л. П. Назаренко, С. А. Красовский, Т. И. Сафонова, Е. Б. Павлинова, А. В. Черняк, Ю. С. Пинегина, И. А. Киршина // Пульмонология. – 2020. – № 30 (6). – С. 735–746.
5. Kondratieva, E. Extracellular DNA and plasma nuclease activity effect on the course of the microbial inflammatory process in the respiratory tract in cystic fibrosis / E. Kondratieva, Y. Kondakova, S. Kostyuk, E. Ershova, S. Zyryanov, Y. Melyanovskaya, A. Voronkova, V. Sherman, V. Shadrina // Journal of bioinformatics and genomics. – 2018 Aug. – № 3 (8).
6. Zyryanov, S. K. Gene Polymorphism of Biotransformation Enzymes and Ciprofloxacin Pharmacokinetics in Pediatric Patients with Cystic Fibrosis / S. K. Zyryanov, E. A. Ushkalova, E. I. Kondratyeva, O. I. Butranova, Y. A. Kondakova // Biomedicines. – 2022. – № 10 (5). – 1050.
7. Kondratyeva, E. Age features of pharmacotherapy with amoxicillin preparations in children with cystic fibrosis June 2019 / E. Kondratyeva, Y. Kondakova, S. Zyryanov, I. Bondareva, A. Voronkova, V. Sherman, Y. Melyanovskaya, N. Oдинаeva, I. Dronov, V. Shadrina. // Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society. – 2019. – № 18. – P. S53–S54.
8. Kondakova, Y. The pharmacokinetic of the main oral antibiotics in children with cystic fibrosis / Y. Kondakova, E. Kondratyeva, S. Zyryanov, I. Bondareva, V. Sherman, Y. Melyanovskaya. // European Respiratory Journal. – 2019. – № 54. – Article PA4519.
9. Кондакова, Ю. А. Влияние клинико-генетических характеристик больных муковисцидозом на фармакокинетику ципрофлоксацина / Ю. А. Кондакова, Е. И.

Кондратьева, С. К. Зырянов, И. Б. Бондарева, Н. В. Петрова, О. Г. Новоселова, С. И. Куцев // Актуальные проблемы муковисцидоза: материалы XIV Национального конгресса с международным участием (г. Красноярск, 25–26 апреля 2019 г.). – Красноярск, 2019. – С. 72.

10. Кондратьева, Е. И. Возрастные особенности фармакокинетики ципрофлоксацина у детей и подростков больных муковисцидозом / Е. И. Кондратьева, Ю. А. Кондакова, С. К. Зырянов, И. Б. Бондарева, А. Ю. Воронкова, В. Д. Шерман, Ю. Л. Мельяновская, Н. Д. Одинаева, И. А. Дронов // МАКМАХ. – 2019. – Т. 21, приложение 1. – С. 37.

11. Kondakova, Y. Clinical and genetic determinants of ciprofloxacin pharmacokinetics in cystic fibrosis : Posters Sessions / Y. Kondakova, E. Kondratyeva, N. Petrova, O. Novose-lova, A. Voronkova, V. Sherman, Y. Melyanovskaya, V. Leonov, S. Zyryanov // Journal of Cystic Fibrosis. – 2019. – № 18, s. 1. – P. S57–S190.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМЦ амоксициллин

АБТ антибактериальная терапия

АБП антибактериальный препарат

вкДНКвнеклеточная дезоксирибонуклеиновая кислота

ИМТ индекс массы тела

ИГКС ингаляционные глюкокортикостероиды

ЛП лекарственный препарат

МВ муковисцидоз

МРИ массо-ростовой индекс

ОФВ₁ объем форсированного выдоха за 1 сек

СФО Сибирский федеральный округ

ФК фармакокинетический

ФД фармакодинамический

ФЖЕЛфорсированная жизненная емкость легких

ФКП фармакокинетические параметры

ФГ фармакогенетика

ФВД функция внешнего дыхания

ЦПФ ципрофлоксацин

T_{max} время достижения максимальной концентрации препаратов в крови

C_{max} максимальная концентрация препарата в крови

AUC_{0-t} площадь под кривой «концентрация – время»

Аннотация

Кондакова Юлия Александровна (Россия)

Клинико-фармакологический подход к оптимизации антибактериальной и муколитической терапии муковисцидоза у детей и подростков

В работе впервые создан регистр пациентов с муковисцидозом Сибирского федерального округа, в который вошли данные 433 пациентов. Выявлена высокая аллельная частота генетических вариантов гена *CFTR*, сопряженных с тяжелым течением заболевания. У больных муковисцидозом в округе основными возбудителями инфекционно-воспалительного процесса в легких являются: *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, что определяет высокую частоту назначения амоксициллина и ципрофлоксацина. В результате исследования установлено значимое влияние возраста пациента на фармакокинетику указанных антимикробных препаратов. В исследовании приняли участие 35 пациентов. Установлено, что для достижения терапевтических концентраций в крови пациентам младше 6 лет требуется увеличение кратности дозирования амоксициллина в течение суток не реже трех приемов и увеличение суточной дозы ципрофлоксацина в сравнении с более старшим возрастом. Установлена связь генотипов генов биотрансформации 1-й и 2-й фаз, обуславливающих медленный метаболизм лекарственных веществ, с высокими показателями изучаемых фармакокинетических параметров ципрофлоксацина. Доказано повышение нуклеазной активности плазмы больных муковисцидозом после ингаляции дорназой альфа, что может служить обоснованием необходимого увеличения дозы препарата при обострении бронхолегочного процесса. Таким образом, высокая вариабельность фармакокинетических параметров изучаемых препаратов при муковисцидозе определяет необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга, а также фармакогенетических исследований для коррекции режима дозирования при тяжелом течении заболевания. При назначении антимикробных препаратов следует учитывать возрастную группу пациента.

Yulia Alexandrovna Kondakova (Russia)

Clinical and pharmacological approach to optimizing the antibacterial and mucolytic therapy of cystic fibrosis in children and adolescents

In the paper, a register of cystic fibrosis patients of the Siberian Federal District, which included data from 433 patients, was created for the first time. A high allelic frequency of genetic variants of the *CFTR* gene associated with a severe course of the disease was identified. In cystic fibrosis patients in the district, the main causative agents of infectious and inflammatory process in the lungs are: *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* which determines the high frequency of prescription of amoxicillin and ciprofloxacin. The study found a significant correlation between patient age and the pharmacokinetics of these antimicrobials. Thirty-five patients participated in the study. It was found that to achieve therapeutic concentrations in the blood of the patients younger than 6 years old it is required to increase the daily dosing frequency of amoxicillin at least by three doses and increase the daily dose of ciprofloxacin compared to the older age group. The correlation between biotransformation genotypes of phase 1 and 2, responsible for slow drug metabolism, with high rates of studied pharmacokinetic parameters of ciprofloxacin was established. An increase in plasma nuclease activity in cystic fibrosis patients after inhalation of dornase alfa has been proven, which may justify the need to increase the dose of the drug during exacerbation of the bronchopulmonary process. Thus, the high variability of the pharmacokinetic parameters of the studied drugs in cystic fibrosis determines the need for therapeutic drug monitoring, as well as pharmacogenetic studies to adjust the dose schedule in the severe course of the disease. When prescribing antimicrobials, the patient's age group should be taken into account.