

Клинико-функциональный контроль муколитической терапии у детей с муковисцидозом

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

С.Г. Быстрова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3037-9384>, Cerafima.bystrova@yandex.ru

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

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

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

Резюме

В статье освещаются особенности муколитической терапии больных муковисцидозом, так как ведущим патогенетическим механизмом является нарушение мукоцилиарного транспорта из-за вязкого секрета. Особое внимание уделено основному муколитическому препарату (эндонуклеатическому муколитическому) – дорназе альфа, которая имеет три клинических эффекта: мощный муколитический, противовоспалительный и антибактериальный. При расщеплении внеклеточной ДНК в секретах снижается вязкость бронхиальной слизи, при снижении в мокроте концентрации эластазы и IL-8 уменьшается деструкция легочной ткани при хроническом бактериальном воспалении. Авторы обращают внимание на соблюдение правил использования, возможные схемы дозирования и варианты применения лекарственного средства для достижения клинического эффекта. Также в статье широко освещены результаты международных клинических исследований применения дорназы альфа при муковисцидозе. Авторы представили собственное клиническое наблюдение – опыт клинико-функционального контроля эффективности препарата при сравнении двух групп детей с муковисцидозом, получавших (2018–2021) и не получавших дорназу альфа (1995–1998 – до ее внедрения в клиническую практику). Отмечено, что показатели ОФВ1, МОС 50, МОС 75, ПСВ были значимо выше в группе современных детей с муковисцидозом, которые в базисной терапии постоянно получают дорназу альфа, чем у их сверстников 25 лет назад. Обосновано, что дорназа альфа является одним из основных компонентов базисной терапии больных муковисцидозом, которую необходимо назначать после установления диагноза на постоянной основе, под функциональным контролем ее эффективности.

Ключевые слова: муковисцидоз, дорназа альфа, муколитическая терапия, мукостаз, хронический бронхолегочный процесс

Для цитирования: Симонова О.И., Быстрова С.Г., Горинова Ю.В. Клинико-функциональный контроль муколитической терапии у детей с муковисцидозом. *Медицинский совет*. 2022;16(4):120–127. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-120-127>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and functional control of mucolytic therapy in children with cystic fibrosis

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

Serafima G. Bystrova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3037-9384>, Cerafima.bystrova@yandex.ru

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

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

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

Abstract

The article describes the features of mucolytic therapy in patients with cystic fibrosis, as the leading pathogenetic mechanism of the disease lies in the compromised mucociliary transport due to the presence of viscous secretions. Particular attention is paid to the key mucolytic drug (endonuclear mucolytic) dornase alfa, which has three clinical effects: powerful mucolytic, anti-inflammatory and antibacterial. The extracellular DNA cleavage in secretions results in a decrease of bronchial mucus viscosity, and a decrease in elastase and IL-8 concentrations in sputum results in the reduction of lung tissue destruction in chronic bacterial inflammation. The authors pay attention to the adherence to the drug policy, possible dosing regimens and drug use variants to achieve a clinical effect. Also, the article extensively covers the results of international clinical studies on the use of dornase alfa in cystic fibrosis. The authors presented their own clinical observation – the experience of clinical and functional control over the efficacy of the drug when comparing two groups of children with cystic fibrosis: those who received (2018–2021) and those who did not receive dornase alfa (1995–1998 – before it was introduced into clinical practice). The remarkable thing is that the results of FEV1, MEF 50, MEF 75, PEF were significantly higher in the group of modern children with cystic fibrosis, who receive dornase alfa continuously as part of the backbone therapy, than in children of the same age

25 years ago. It has been substantiated that dornase alfa is one of the main components of the backbone therapy for patients with cystic fibrosis, which should be prescribed on an ongoing basis after the diagnosis has been established, under the functional control of its efficacy.

Keywords: cystic fibrosis, dornase alfa, mucolytic therapy, mucostasis, chronic bronchopulmonary process

For citation: Simonova O.I., Bystrova S.G., Gorinova Yu.V. Clinical and functional control of mucolytic therapy in children with cystic fibrosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(4):120–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-120-127>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) является наиболее распространенным аутосомно-рецессивным заболеванием, существенно ограничивающим продолжительность жизни больного, поражающим в мире примерно одного из каждых 2300 живых новорожденных. В России в среднем распространенность заболевания составляет 1 : 10 000 [1–3].

Причиной болезни являются мутации в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости – MBTP (англ. CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) [1]. Ген МВ находится на длинном плече 7-й хромосомы и отвечает за работу белка на мембранах эпителиальных клеток. Продукт гена CFTR – белок, который представляет собой ионный канал, переносящий ионы хлора через клеточную мембрану. Мутации нарушают работу натрий-хлорного канала, происходят нарушение баланса между секрецией жидкости и абсорбцией ионов натрия и хлора, сокращение объема поверхностной жидкости, что приводит к увеличению вязкости секретов экзокринных желез [4]. Генетический дефект приводит к изменению функции практически всех органов и систем организма больного МВ, со временем полиорганная недостаточность нарастает и приводит к ранней инвалидизации и высокой смертности [5]. Прежде всего в дыхательной системе развивается так называемый порочный круг, когда вязкий секрет прилипает к стенкам бронхов, блокирует работу мукоцилиарного транспорта и кашлевого клиренса, развивается мукостаз, начинается инфицирование, развивается хроническое бактериальное воспаление. Задержанные выделения из дыхательных путей способствуют развитию хронической эндобронхиальной инфекции и вызывают обильную нейтрофильную воспалительную реакцию. Большой приток в дыхательные пути нейтрофилов, макрофагов и бактериальных клеток высвобождает протеолитические ферменты и окислители. Гибель этих клеток приводит к высвобождению большого количества дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), в результате чего мокрота и становится густой и вязкой. Густые выделения приводят к закупорке дыхательных путей слизью и дальнейшему развитию инфекции и воспаления [6, 7]. Имеются доказательства того, что начало значительного повреждения дыхательных путей происходит на ранних стадиях с обнаружением патогенных бактерий, воспаления дыхательных путей и изменений на томограмме грудной клетки даже у младенцев, диагностированных с помощью скрининга ново-

рожденных [8]. Непрекращающаяся эндобронхиальная инфекция и нейтрофильное воспаление постепенно приводят к развитию необратимых бронхоэктазов и в конечном счете к дыхательной недостаточности [9].

Логично, что в случае, когда ведущим патогенетическим моментом при МВ является нарушение мукоцилиарного транспорта из-за вязкого секрета, муколитическая терапия различными группами препаратов в сочетании с разными схемами лечения и кинезитерапией представляет собой основу базисной терапии МВ. Современные муколитики представлены разными химическими соединениями: N-ацетилцистеином, амброксола гидрохлоридом, маннитолом, однако основным муколитическим препаратом для больных МВ на сегодняшний день является дорназа альфа (уровень доказательности I, класс рекомендаций A) [1, 6, 10].

Дорназа альфа успешно используется в сочетании с другими стандартными методами лечения МВ [11]. В многочисленных контролируемых исследованиях подчеркивается, что ее применение улучшает функцию легких у больных МВ, в т. ч. при длительном применении у детей¹ [12, 13].

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

В 1950-е гг. была опубликована статья, где сообщалось, что мокрота больных МВ содержит большое количество ДНК, скапливающейся в легких, а фермент – так называемая бычья панкреатическая ДНКаза – может расщеплять эту ДНК, что делает густую мокроту более жидкой. Но, к сожалению, бычья панкреатическая ДНКаза, которую получали от коров, вызывала у больных аллергические реакции. В 1988 г. фирмой Genentech, Inc. (США) была клонирована и воспроизведена по рекомбинантной технологии точная копия природного человеческого фермента – рекомбинантная человеческая дезоксирибонуклеаза (ДНКаза), которая расщепляет внеклеточную ДНК в секретах на мелкие фрагменты, тем самым снижая вязкость слизи у больных МВ. Ген рекомбинантной человеческой ДНказы идентичен человеческой и получен в клетках яичников китайского хомячка. Аминокислотная последовательность полученного пептида соответствует человеческому ферменту, который содержится в сыворотке крови и в секрете поджелудочной железы² [14].

¹ Воронкова А.Ю. Клиническая эффективность и безопасность дорназы альфа в лечении бронхолегочного процесса у детей, больных муковисцидозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004. 23 с.

² Там же.

МУКОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ДОРНАЗОЙ АЛЬФА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

В 1993 г. было получено разрешение Управления по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (FDA) на использование дорназы альфа в качестве лекарственного препарата, и впервые в 1994 г. препарат появился на рынке США. Он был первым медикаментозным средством, специально разработанным для терапии МВ.

В 1995 г. дорназа альфа была активно включена в базисную терапию больных МВ наряду с ингаляциями антибиотиков, что привело к значительному уменьшению смертности больных МВ. У тяжелых больных с резко сниженной функцией внешнего дыхания: объемом форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1) менее 30% выживаемость с 1,2 года увеличилась до 5,3 года на фоне постоянной активной терапии дорназой альфа [15].

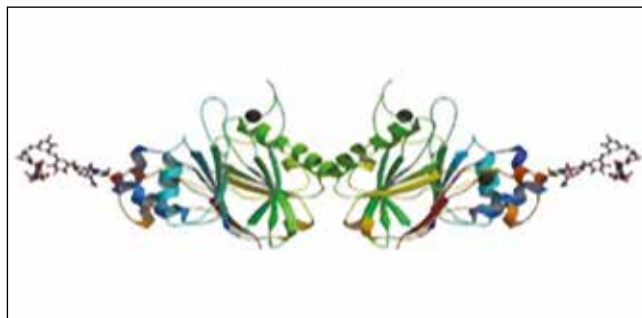
Важно отметить, что из всех муколитических препаратов различной природы дорназа альфа является ферментом (эндонуклеатическим муколитиком). Она представляет собой высокоочищенный раствор рекомбинантной ДНазы человека – природного внеклеточного фермента (гидролазы), который вырабатывается поджелудочной железой (рис. 1).

Лечебный эффект от других муколитиков протеолитического ферментного происхождения, таких как трипсин и химотрипсин, настолько минимален, а опасные побочные реакции в виде легочного кровотечения и кровохаркания, бронхоспазма и аллергических реакций настолько велики, что эти препараты с муколитической целью в виде ингаляций сегодня категорически не применяются [16].

Особо следует отметить, что у данного препарата, наряду с мощным муколитическим эффектом, есть еще два важных фактора: противовоспалительный и антибактериальный. Данные свойства обеспечиваются за счет снижения концентрации эластазы и интерлейкина 8 (IL-8) в мокроте, уменьшения процентного содержания нейтрофилов, снижения концентрации нейтрофильной эластазы и IL-8 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), разрушающего влияния на биопленки мукоидной формы синегнойной палочки, снижения содержания матриксных металлопротеиназ в ЖБАЛ, т. е. уменьшения вклада деструктивного компонента легочной ткани при воспалении [17, 18].

● **Рисунок 1.** Пространственная белковая структура фермента дорназы альфа

● **Figure 1.** Spatial protein structure of the dornase alfa enzyme



ФАРМАКОКИНЕТИКА

В исследованиях было доказано, что у животных и у человека ингаляции аэрозоля альфа-ДНКазы обладают малым системным эффектом (низким процентом системного всасывания). Очень важно отметить, что процент попадания препарата в желудочно-кишечный тракт во время ингаляции незначителен. Период полувыведения альфа-ДНКазы из легких равняется 11 ч. Достаточно высокая вдыхаемая доза в 40 мг альфа-ДНКазы в течение 6 дней не приводила к превышению нормальной концентрации ДНКазы в сыворотке крови [19].

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДОРНАЗЫ АЛЬФА

Стандартная доза для применения у большинства людей с МВ составляет 2,5 мг, которые содержатся в одной одноразовой ампуле по 2,5 мл неразведенного раствора дорназы альфа (2500 ЕД), вдыхаемой один раз в день с помощью джет-небулайзера компрессионного типа или сетчатого небулайзера. Ультразвуковые небулайзеры не подходят для введения дорназы альфа, так как они инактивируют ферментный препарат и вызывают недопустимые изменения в свойствах его аэрозоля. Препарат назначают всем больным, которые имеют либо легочно-кишечную форму заболевания (смешанная форма), либо преимущественно легочную форму МВ, независимо от возраста ребенка (с момента постановки диагноза), показателей функции внешнего дыхания, а также до начала клинических респираторных проявлений болезни [20].

В особых случаях препарат применяется в нестандартной дозировке – по 2 раза в день. Это необходимо предпринять при наличии у больного хронического полипозного риносинусита в виде второй ингаляции в придаточные пазухи носа через специальный компрессионный ингалятор с прерывистой подачей аэрозоля [21]. Двойная дозировка также применяется у тяжелых больных, у подростков и взрослых, при выраженном респираторном синдроме [1].

Учитывая, что дорназа альфа является ферментом, необходимо строго соблюдать правила использования лекарственного препарата. Важно помнить, что лекарственная форма дорназы альфа представляет собой водный раствор без буферных свойств, который нельзя разводить, нагревать (хранить при температуре от 2 до 8 °С) или смешивать с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера, что может приводить к изменению его структуры и (или) функции. Оптимальное время суток для проведения ингаляций с дорназой альфа выбирается индивидуально, но всегда желательно в одно и то же время [22].

Для дорназы альфа, как и для всех муколитиков, важно, чтобы последний прием был не позже 18:00. Это необходимо для выполнения эффективной кинезитерапии перед сном, так как при назначении дорназы альфа в обязательном порядке необходимо обеспечить пациенту полноценный дренаж бронхиального дерева (табл.).

Важно учитывать, что при несоблюдении правил использования эффективность препарата может снижаться.

- **Таблица.** Варианты приема дорназы альфа
 ● **Table.** Dornase alfa intake options

ВАРИАНТ 1	Утро	Внутри муколитик (индивидуально)	Перед детским садом, школой, спортивной тренировкой, институтом, работой
		Через 30 мин ингаляционный бронходилататор	
		Кинезитерапия (дыхательная гимнастика, ПЭП-терапия, флаттер, аутогенный дренаж)	
		Ингаляция антибиотика	
	День	После легкого откашливания дорназа альфа	После школы
	Вечер	Внутри муколитик (индивидуально)	За 2 ч до сна
		Через 30 мин ингаляционный бронходилататор	
		Кинезитерапия (дыхательная гимнастика, ПЭП-терапия, флаттер, аутогенный дренаж)	
		Ингаляция антибиотика	
ВАРИАНТ 2	Утро	Бронходилататор (через небулайзер)	Перед детским садом, школой, спортивной тренировкой, институтом, работой
		Кинезитерапия (дыхательная гимнастика, ПЭП-терапия, флаттер, аутогенный дренаж)	
		Дорназа альфа	
	Вечер	Per os муколитик (индивидуально)	За 2 ч до сна
		Через 30 мин бронходилататор (через небулайзер)	
		Кинезитерапия (дыхательная гимнастика, ПЭП-терапия, флаттер, аутогенный дренаж)	
		Ингаляция антибиотика	

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОРНАЗЫ АЛЬФА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Была выполнена работа, направленная на определение связи применения дорназы альфа при МВ со снижением смертности и заболеваемости по сравнению с плацебо или другими лекарствами, улучшающими очистку дыхательных путей, и выявление любых побочных эффектов, связанных с ее применением. Проанализированы все рандомизированные контролируемые исследования, сравнивающие дорназу альфа с плацебо, стандартной терапией или другими препаратами, улучшающими очистку дыхательных путей. Поисковые запросы выявили 54 исследования, из которых 19 (включающие в общей сложности 2565 участников) соответствовали критериям включения. В 3 дополнительных статьях рассматривались расходы на здравоохранение в результате одного из клинических испытаний. В 15 исследованиях сравнивали дорназу альфа с плацебо или без лечения дорназой альфа (2447 участников); в 2 – ежедневную ингаляцию дорназы альфа с гипертоническим физиологическим рас-

твором (32 участника); в 1 – ежедневную дорназу альфа с гипертоническим физиологическим раствором и альтернативной дневной дозой дорназы альфа (48 участников); в 1 – дорназу альфа с маннитолом и комбинацией двух препаратов (38 участников). Продолжительность исследования варьировалась от 6 дней до 3 лет. По сравнению с плацебо ОФВ1 улучшился в группах вмешательства со значительными различиями через 1, 3, 6 мес. и 2 года. Также наблюдалось значительное улучшение индекса легочного клиренса через 1 мес.

В более длительных испытаниях наблюдалось уменьшение числа легочных обострений по сравнению с плацебо. Качество доказательств, полученных в плацебо-контролируемых исследованиях, варьировалось от умеренного до высокого в отношении динамики функции легких и числа легочных обострений. Одно исследование, в котором изучалась стоимость медицинской помощи, включая стоимость дорназы альфа, показало, что экономия от применения дорназы альфа компенсирует от 18 до 38% затрат на лекарства.

Результаты испытаний, сравнивающих дорназу альфа с другими препаратами, улучшающими клиренс дыхательных путей (гипертонический физиологический раствор или маннитол), были неоднозначными. При этом одно исследование показало более значимое улучшение ОФВ1 для дорназы альфа по сравнению с гипертоническим физиологическим раствором, а 3 других исследования не выявили никакой функциональной разницы между лекарствами. В единственном исследовании по оценке комбинации дорназы альфа с другим лекарственным средством по сравнению с одной только дорназой альфа не было отмечено никаких преимуществ от комбинации дорназы альфа и маннитола. Доказательства применения дорназы альфа по сравнению с другими лекарствами были ограниченными, а дизайн открытых (незаслепленных) исследований мог привести к предвзятости, поэтому качество доказательств было оценено как низкое. Дорназа альфа не вызывала значительно большего количества побочных эффектов, за исключением изменения голоса и появления сыпи [23].

Все международные консенсусы по МВ содержат показания для назначения дорназы альфа по различным схемам. В России дорназа альфа включена в список препаратов государственной программы «14 высокозатратных нозологий», по которой каждый россиянин с МВ (ребенок или взрослый) гарантированно обеспечивается препаратом.

В РФ разработан биоаналогичный препарат дорназы альфа под торговым наименованием Тигераза® (АО «Генериум», Россия, регистрационное удостоверение ЛП-005537), прошедший исследования в соответствии с международными требованиями и зарегистрированный как средство для симптоматической терапии в комбинации со стандартной терапией МВ у пациентов со значением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) не менее 40% от нормы [24].

Проводились необходимые исследования препарата Тигераза®, где был продемонстрирован профиль эффек-

тивности и безопасности, сопоставимый с оригинальным препаратом в популяции взрослых пациентов [25].

Также для оценки переносимости терапии препаратом Тигераза® была проведена неинтервенционная «Российская многоцентровая научная программа постмаркетингового применения препарата Тигераза®» (протокол DRN-CFR-R от 05.10.2020). В исследовании приняли участие 10 клинических центров (Москва, Московская область, Красноярский край, Самарская область, Новосибирская область, Омская область, Пермский край, Волгоградская область, Чувашская Республика, Республика Крым). Данное исследование было ретроспективным открытым неконтролируемым сравнительным многоцентровым сплошным. По данным исследования терапию препаратом Тигераза® хорошо переносили 668 (93,4%) из 715 включенных в исследование пациентов. У 47 (6,6%) пациентов было зарегистрировано 127 нежелательных реакций (НР), связанных с применением препарата. Чаще всего встречались НР со стороны дыхательной системы. Среди них преобладал кашель, отмеченный у 24 (3,4%) пациентов, и повышенная вязкость бронхиального секрета у 10 (1,4%) пациентов. Среди всех включенных в исследование пациентов доля тех, у кого НР были зарегистрированы на основании клинических проявлений (3,9%), статистически значимо не отличалась от доли пациентов, у которых НР были зарегистрированы на основании только жалоб (2,8%) ($p = 0,30$) [20].

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДОРНАЗЫ АЛЬФА

Поскольку современные дети с МВ в составе базисной терапии получают дорназу альфа в 100% случаев, провести сравнительное исследование с группой контроля (без дорназы альфа) по этическим нормам не представляется возможным. На базе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» (НМИЦ здоровья детей) Минздрава России провели сравнение параллельно в двух группах детей от 6 до 18 лет

с различной степенью тяжести течения МВ, оцененных по шкале Швахмана – Брасфильда (индекс ШБ, баллы):

- 1) не получавших дорназу альфа (до внедрения в клиническую практику этой терапии, 1995–1998) – $n = 53$;
- 2) получающих дорназу альфа длительное время (обследованных в 2018–2021) – $n = 51$.

Все пациенты получали стандартную базисную терапию.

Сравнение групп происходило по показателям спирометрии, так как известно, что при контроле над препаратами применяются объективные и субъективные критерии. К субъективным критериям относятся клинические симптомы: уменьшение одышки, количество отделяемого из нижних дыхательных путей, глубина дыхания, частота кашля, хрипы в легких и др. К объективным критериям в первую очередь относятся показатели функции внешнего дыхания по данным спирометрии.

При сравнении тяжести течения заболевания была выявлена тенденция к увеличению количества пациентов с легким течением заболевания во 2-й группе (рис. 2).

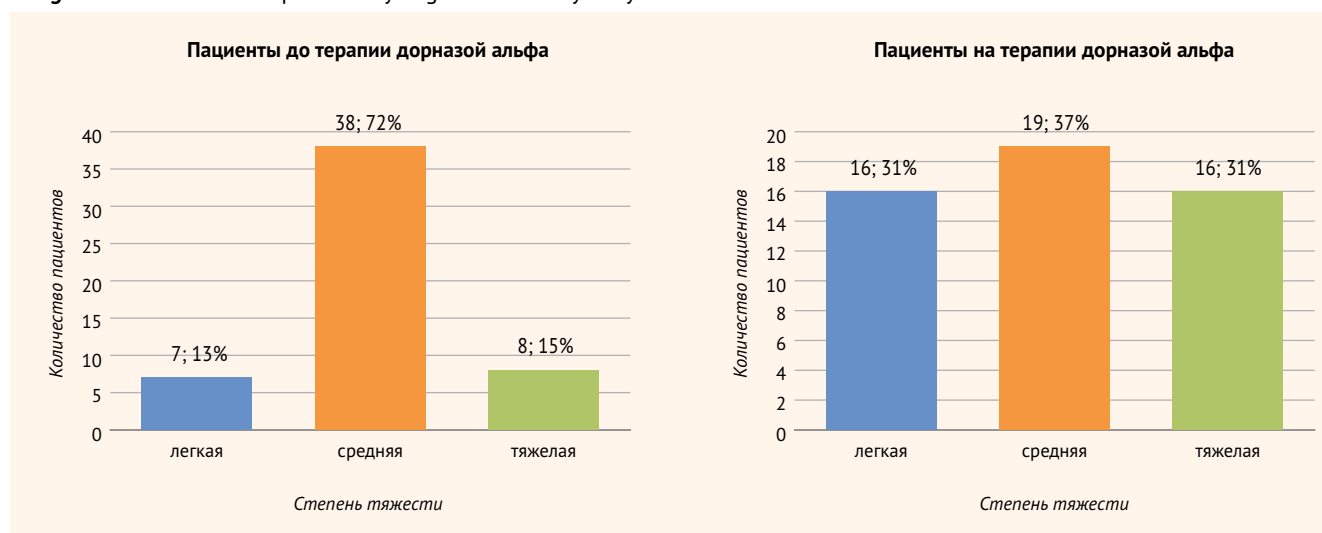
У детей с легким течением МВ показатель ОФВ1 %Д (% от должного) был достоверно ниже в 1-й группе ($n = 7$) ($M = 88,2 \pm 5,4$), чем во 2-й ($n = 16$) ($M = 96,0 \pm 3,8$), $p = 0,004$.

У детей с течением МВ средней степени тяжести (ИШБ = $51,2 \pm 4,8$) показатель ОФВ1 %Д был значимо ниже в 1-й группе ($n = 38$) ($M = 69,7 \pm 3,0$) чем во 2-й ($n = 19$) ($M = 75,0 \pm 3,24$), $p = 0,0001$; также индекс Тиффно (ИТ) %Д (ТТ) в 1-й группе ($M = 92,3 \pm 1,9$) был ниже, чем во 2-й ($M = 94,0 \pm 1,8$), $p = 0,001$.

При сравнении двух групп детей с МВ с тяжелым течением заболевания (ИШБ = $37,8 \pm 2,6$) также выявлено, что показатель ОФВ1 %Д в 1-й группе ($n = 8$) был значимо ниже ($M = 37,7 \pm 5,1$), чем во 2-й ($n = 16$) ($M = 44,0 \pm 3,5$), $p = 0,006$. При сравнении других показателей также выявлена закономерность: максимальная объемная скорость (МОС) воздуха на уровне выдоха 50% ФЖЕЛ – МОС 50 %Д в 1-й ($M = 21,0 \pm 4,6$) и во 2-й группе ($M = 29,0 \pm 5,5$), $p = 0,001$; МОС 75 %Д в 1-й ($M = 15,3 \pm 2,3$)

● **Рисунок 2.** Распределение пациентов по степени тяжести течения муковисцидоза

● **Figure 2.** Distribution of patients by degree of severity of cystic fibrosis



и во 2-й группе ($M = 18,0 \pm 3,1$), $p = 0,010$; пиковая скорость выдоха (ПСВ) %Д в 1-й ($M = 61,0 \pm 4,7$) и во 2-й группе ($M = 69,7 \pm 9,2$), $p = 0,028$.

При сравнении в вышеуказанных группах по остальным показателям спирометрии не выявлено достоверности различий.

Таким образом, было отмечено, что ОФВ1 у пациентов с легким, средним и тяжелым течением был значим выше в группе детей, получающих дорназу альфа. Также выявлено, что показатели МОС 50, МОС 75 и ПСВ у пациентов с тяжелым течением были значимо выше в группе пациентов, которые получают в базисной терапии дорназу альфу.

За последние 10 лет наблюдения пациентов, проходящих обследование и лечение в пульмонологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (в среднем ежегодно госпитализируются 350 детей с МВ), нежелательные явления на фоне приема дорназы альфа встречались в единичных случаях: у 2 пациентов отмечался эпизод бронхоспазма, у 4 – приступ сухого кашля, у 2 – элементы контактного дерматита в области носогубного треугольника, у 12 – першение в горле, у 11 – осиплость голоса. Все эти явления устранялись самостоятельно в течение короткого времени.

ПРИМЕНЕНИЕ ДОРНАЗЫ АЛЬФА ПРИ ДРУГИХ ПАТОЛОГИЯХ

В современных условиях пандемии можно особо отметить, что в литературе был представлен успешный опыт использования дорназы альфа при другой патологии – в лечении тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома, вызванного SARS-CoV-2 [26]. Кроме того, имеются сообщения о положительном эффекте при применении дорназы альфа при хроническом бронхите [27], синдроме Картагенера [28], хронической обструктивной болезни легких [29], лобарном ателектазе [30, 31], бронхоэктатической болезни [32].

XXI век считается судьбоносным в борьбе с МВ. Больные МВ получили долгожданную возможность

использовать так называемую таргетную терапию – патогенетическую терапию. Но ее применение показано сегодня не всем пациентам с МВ, а определенному генотипу. Круг мутаций, для которых созданы таргетные препараты-модификаторы (потенциаторы и корректоры), пока ограничен. Это только начало пути. Поэтому базисная медикаментозная терапия и комплексный подход к мероприятиям для больных МВ сохраняют и сегодня свою актуальность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокий лечебный эффект эндонуклеатического фермента дорназы альфа обусловлен не только мощным муколитическим воздействием, но и двумя дополнительными факторами – противовоспалительным и антибактериальным, что является убедительным аргументом для назначения препарата в составе базисной терапии МВ на постоянной основе.

Дорназу альфа целесообразно назначать сразу после установления диагноза МВ с целью профилактики (в т. ч. при отсутствии респираторных симптомов). Препарат применяется как для лечения нижних дыхательных путей (хронического обструктивного бронхита / бронхиолита), так и верхних (хронического полипозного риносинусита) у пациентов с МВ.

Для объективной оценки эффективности препарата необходимо применять функциональные тесты.

Эффективность препарата зависит от строгого соблюдения правил по его использованию. Постоянное применение дорназы альфа в сочетании с кинезитерапией в составе базисного лечения позволяет минимизировать прогрессирование деструкции легочной ткани и ухудшение респираторных функций, способствует контролю над заболеванием, положительно влиянию на комплексную адаптацию пациентов с МВ.



Поступила / Received 09.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 23.03.2022

Принята в печать / Accepted 24.03.2022

Список литературы / References

- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е.В., Белевский А.С. *Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2.
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kutsev S.I., Avdeev S.N., Polevichenko E.V., Belevsky A.S. *Cystic fibrosis (mucoviscidosis): clinical guidelines*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2.
- Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Ашерова И.К. (ред.). *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 г.* М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2021. 68 с. Режим доступа: https://mukoviscidosis.org/doc/register/site_Registre_2019.pdf.
- Kashirskaya N.Yu., Kondratieva E.I., Krasovsky S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Asherova I.K. (eds.). *Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2019*. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2021. 68 p. (In Russ.) Available at: https://mukoviscidosis.org/doc/register/site_Registre_2019.pdf.
- Sherman V.D., Kondratieva E.I., Voronkova A.Yu., Kashirskaya N.Yu., Shabalova L.A., Nikonova V.S. et al. Influence of neonatal screening for cystic fibrosis by the example of patients of the Moscow region. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(18):124–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-124-128>.
- Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. (ред.). *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2021. 679 с.
- Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. (eds.). *Cystic fibrosis*. Moscow: Medpraktika-M; 2021. 679 p. (In Russ.).
- Flume P.A., O'Sullivan B.P., Robinson K.A., Goss C.H., Mogayzel P.J. Jr, Willey-Courand D.B. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(10):957–969. <https://doi.org/10.1164/rccm.200705-664OC>.
- Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранова Н.И. (ред.). *Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»*. 2-е изд. М.: БОРГЕС; 2019. 356 с. Режим доступа: <https://mukoviscidosis.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf>.

- Kondratieva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranova N.I. (eds.). *National Consensus "Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria, Therapy"*. 2nd ed. Moscow: BORGES; 2019. 356 p. (In Russ.) Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramma.pdf>.
7. Симонова О. Возможности применения дорназы альфа в педиатрической практике. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(4):145–152. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/659/0>. Simonova O. Opportunities of dornase alfa in pediatrics. *Current Pediatrics*. 2011;10(4):145–152. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/659/0>.
 8. Sly P.D., Brennan S., Gangell C., de Klerk N., Murray C., Mott L. et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(2):146–152. <https://doi.org/10.1164/rccm.200901-00690C>.
 9. Dodge J.A., Morison S., Lewis P.A., Colest E.C., Geddes D., Russell G. et al. Cystic fibrosis in the United Kingdom, 1968–1988: incidence, population and survival. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1993;7(2):157–166. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.1993.tb00390.x>.
 10. Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Поляков Д.П., Петров А.С., Кудлай Д.А. Дорназа альфа в терапии больных муковисцидозом. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2019;98(6):111–117. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-6-111-117>. Voronkova A.Yu., Kondratyeva E.I., Sherman V.D., Polyakov D.P., Petrov A.S., Kudlay D.A. Dornase alfa in treatment of patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2019;98(6):111–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-6-111-117>.
 11. Dodge J.A., Morison S., Lewis P.A., Colest E.C., Geddes D., Russell G. et al. Cystic fibrosis in the United Kingdom, 1968–1988: incidence, population and survival. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1993;7(2):157–166. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.1993.tb00390.x>.
 12. Robinson P.J. Dornase alfa in early cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(3):237–241. <https://doi.org/10.1002/ppul.10136>.
 13. Quan J.M., Tiddens H.A., Sy J.P., McKenzie S.G., Montgomery M.D., Robinson P.J. et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr*. 2001;139(6):813–820. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.118570>.
 14. Shak S., Capon D.J., Hellmiss R., Marsters S.A., Baker C.L. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(23):9188–9192. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.23.9188>.
 15. George P.M., Banya W., Pareek N., Bilton D., Cullinan P., Hodson M.E., Simmonds N.J. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ*. 2011;342:d1008. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1008>.
 16. Симонова О.И., Лукина О.Ф. Дорназа альфа в России: 15 лет спустя. Эффективность препарата в базисной терапии у детей с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(2):132–139. <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.226>. Simonova O.I., Lukina O.F. Dornase alfa in Russia: 15 years later. efficacy of the drug in the basic treatment in children with cystic fibrosis. *Current Pediatrics*. 2012;11(2):132–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.226>.
 17. Jones A.P., Wallis C.E. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD001127. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001127>.
 18. Dentice R., Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD007923. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007923.pub6>.
 19. Симонова О. Дорназа альфа: три клинических эффекта. *Педиатрическая фармакология*. 2008;5(2):26–32. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/872>. Simonova O. Dornase alfa: three clinical effects. *Pediatric Pharmacology*. 2008;5(2):26–32. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/872>.
 20. Кондратьева Е.И., Шадрина В.В., Фурман Е.Г., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Жекайте Е.К. и др. Оценка переносимости применения лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) по результатам многоцентровой научной программы постмаркетингового применения препарата. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(3):218–226. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-3-218-226>. Kondratyeva E.I., Shadrina V.V., Furman E.G., Voronkova A.Yu., Sherman V.D., Zhekaite E.K. et al. Estimation of possibility of application of Tigerase® (Dornase alfa) drug on the results of a multicenter scientific program of post-marketing use of the drug. *Pediatrics*. 2021;100(3):218–226. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-3-218-226>.
 21. Ушакова С., Белавина П., Симонова О., Карнеева О. Новый метод консервативной терапии хронического риносинусита у детей с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2010;9(5):72–79. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/952>. Ushakova S., Belavina P., Simonova O., Karneeva O. New method of conservative treatment of chronic rhinosinusitis in children with cystic fibrosis. *Current Pediatrics*. 2010;9(5):72–79. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/952>.
 22. Хрущев С.В., Симонова О.И. *Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания*. М.: Академия; 2006. 304 с. Khrushchev S.V., Simonova O.I. *Physical culture of children with respiratory diseases*. Moscow: Academiya; 2006. 304 p. (In Russ.).
 23. Yang C., Chilvers M., Montgomery M., Nolan S.J. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD001127. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub3>.
 24. Иванов Р., Секарева Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2014;1(1):21–36. Режим доступа: <https://www.pharmacokinetic.ru/jour/article/view/138>. Ivanov R., Sekareva G., Kravtsova O., Kudlay D., Lukyanov S., Tikhonova I. et al. Guidelines of research biosimilar drugs. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2014;1(1):21–36. (In Russ.) Available at: <https://www.pharmacokinetic.ru/jour/article/view/138>.
 25. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Абдулганиева Д.И., Ашерова И.К., Зильбер И.Е., Тришина С.В. и др. Эффективность и безопасность биоаналогического лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы. *Пульмонология*. 2019;29(6):695–706. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706>. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Abdulganieva D.I., Asherova I.K., Zilber I.E., Trishina S.V. et al. Efficacy and safety of the biosimilar medicinal product Tigerase® (dornase alfa) in long-term symptomatic treatment of patients with cystic fibrosis: results of a phase III clinical trial. *Pulmonologiya*. 2019;29(6):695–706. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706>.
 26. Weber A.G., Chau A.S., Egeblad M., Barnes B.J., Janowitz T. Nebulized in-line endotracheal dornase alfa and albuterol administered to mechanically ventilated COVID-19 patients: a case series. *Mol Med*. 2020;26(1):91. <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00215-w>.
 27. Hudson T.J. Dornase in treatment of chronic bronchitis. *Ann Pharmacother*. 1996;30(6):674–675. <https://doi.org/10.1177/106002809603000616>.
 28. Desai M., Weller P.H., Spencer D.A. Clinical benefit from nebulized human recombinant DNase in Kartagener's syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 1995;20(5):307–308. <https://doi.org/10.1002/ppul.1950200509>.
 29. Sheils C.A., Käs J., Travassos W., Allen P.G., Janmey P.A., Wohl M.E., Stossel T.P. Actin filaments mediate DNA fiber formation in chronic inflammatory airway disease. *Am J Pathol*. 1996;148(3):919–927. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1861734/>.
 30. Shah P.L., Scott S.F., Hodson M.E. Lobar atelectasis in cystic fibrosis and treatment with recombinant human DNase I. *Respir Med*. 1994;88(4):313–315. [https://doi.org/10.1016/0954-6111\(94\)90063-9](https://doi.org/10.1016/0954-6111(94)90063-9).
 31. Merkus P.J., de Hoog M., van Gent R., de Jongste J.C. DNase treatment for atelectasis in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur Respir J*. 2001;18(4):734–737. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/18/4/734.long>.
 32. Wills P.J., Wodehouse T., Corkery K., Mallon K., Wilson R., Cole P.J. Short-term recombinant human DNase in bronchiectasis. Effect on clinical state and in vitro sputum transportability. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(2 Pt 1):413–417. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.2.8756815>.

Информация об авторах:

Симонова Ольга Игоревна, д.м.н., заведующая пульмонологическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; oisimonova@mail.ru

Быстрова Серафима Григорьевна, лаборант лаборатории редких наследственных болезней у детей, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; аспирант кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; Cerafima.bystrova@yandex.ru

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

Information about authors:

Olga I. Simonova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Pulmonology Department, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; oisimonova@mail.ru

Serafima G. Bystrova, Laboratory Assistant, Laboratory of Rare Hereditary Diseases in Children, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; Postgraduate Student, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Serafima.bystrova@yandex.ru

Yulia V. Gorinova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Rare and Hereditary Diseases in Children, Pulmonologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ygorinova@yandex.ru