

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-88-95>

Обзорная статья / Review article

Эффективность дорназы альфа в составе базисной терапии у детей с муковисцидозом в период пандемии COVID-19

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

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

А.С. Чернявская^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3068-762X>, ana.wazowski@yandex.ru

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

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

Резюме

В статье авторы представили обзор результатов международных клинических исследований и последние публикации, а также собственный опыт по использованию ферментного муколитика – дорназы альфа в терапии муковисцидоза и при других хронических бронхитах, протекающих с мукостазом. Показано, что у дорназы альфа есть еще два дополнительных немуколитических эффекта, особенно важный из них – это противовоспалительный. Именно противовоспалительный эффект играет важную роль у больных муковисцидозом, когда имеет место в патогенезе заболевания хроническое бактериальное воспаление и деструкция легочной ткани. Дорназа альфа противодействует нейтрофильной эластазе, снижая ее концентрацию в мокроте. Авторы акцентируют внимание на том, что при инфекции COVID-19 происходят такие же воспалительные реакции и что именно дорназа альфа действует с противовоспалительной целью у обычных пациентов, как и при муковисцидозе. Авторы делятся собственным опытом и приводят три клинических примера, которые демонстрируют не только хорошую переносимость и безопасность, но и клиническую эффективность дорназы альфы (Тигераза): у ребенка младшего возраста при постановке диагноза, у подростка с удачным переходом после длительного применения на биологический аналог препарата и у подростка с муковисцидозом, который благополучно перенес ковидную инфекцию при терапии данным препаратом. Авторы подчеркивают, что в настоящее время дорназа альфа является основным из компонентов базисной терапии больных муковисцидозом, а ее представитель Тигераза может активно применяться у детей различного возраста.

Ключевые слова: тигераза, муковисцидоз, дети, мукостаз, муколитическая терапия, хронический бронхолегочный процесс

Для цитирования: Симонова О.И., Горинова Ю.В., Чернявская А.С. Эффективность дорназы альфа в составе базисной терапии у детей с муковисцидозом в период пандемии COVID-19. *Медицинский совет.* 2022;16(19):88–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-88-95>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of dornase alfa as part of background therapy in children with cystic fibrosis during the COVID-19 pandemic

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

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

Anastasiya S. Chernyavskaya^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3068-762X>, ana.wazowski@yandex.ru

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

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

Abstract

In the article, the authors provided the overview of the results of international clinical studies and recent papers, as well as their own experience with the use of an enzyme mucolytic – dornase alpha in the treatment of cystic fibrosis and other chronic bronchitis affected by mucostasis. The dornase alfa has been shown to have two more non-mucolytic effects, the most important of them is anti-inflammatory one. It is the anti-inflammatory effect that plays an important role in patients with cystic fibrosis, when chronic bacterial inflammation and destruction of lung tissue take place in the pathogenesis of the disease. Dornase alpha counteracts neutrophil elastase, reducing its concentration in sputum. The authors emphasize on the fact that the same inflammatory reactions occur in covid infection and that it is dornase alfa that acts with an anti-inflammatory effect in ordinary patients, as well as in cystic fibrosis. The authors share their own experience and bring three clinical examples that demonstrate not only good tolerability and safety, but also the clinical efficacy of dornase alfa (Tigerase): in a young child when a diagnosis

was established, in a teenager with a successful transition to a biosimilar after a long-term administration, and in a teenager with mucoviscidosis, who successfully managed a covid infection during therapy with this drug. The authors emphasize that dornaza alfa is now the main component of the background therapy of patients with mucoviscidosis, and its representative Tigerase may be successfully used in variously-aged children.

Keywords: tigerase, mucoviscidosis, children, mucostasis, mucolytic therapy, chronic bronchopulmonary process

For citation: Simonova O.I., Gorinova Y.V., Chernyavskaya A.S. Efficacy of dornase alfa as part of background therapy in children with cystic fibrosis during the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(19):88–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-88-95>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) сегодня считается одним из самых частых среди орфанных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, поражающим примерно одного из каждых 2300 живых новорожденных. В России в среднем распространенность заболевания составляет 1 : 10 000 и реже [1]. Современные представления о патогенезе МВ заключаются в следующем: продукт гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости – МБТР (CFTR – англ., Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) – белок CFTR – представляет собой по своей структуре собственно ионный (натрий-хлорный) канал, переносящий ионы хлора через клеточную мембрану. В результате мутации происходят нарушения баланса между секрецией жидкости и абсорбцией ионов натрия и хлора, сокращение объема поверхностной жидкости, что приводит к увеличению вязкости жидкого секрета экзокринных желез [2]. Генетический дефект приводит к нарушению работы всех желез экзокринной секреции и изменению функции практически всех органов и систем организма больного МВ, со временем полиорганная недостаточность нарастает и приводит к ранней инвалидизации и высокой смертности [3].

Люди с МВ наследуют аномалию в трансмембранном регуляторном белке муковисцидоза, приводящую к нарушению перемещения хлора и натрия, в том числе через эпителий дыхательных путей. Уменьшенная секреция хлора внутрь и чрезмерное поглощение натрия из жидкости приводят к уменьшению слоя жидкости на поверхности дыхательных путей. Следовательно, происходит снижение мукоцилиарного и кашлевого клиренса секретов дыхательных путей, развивается т. н. состояние мукостаза. Задержанные выделения из дыхательных путей способствуют развитию хронической эндобронхиальной инфекции и вызывают обильную нейтрофильную воспалительную реакцию. Большой приток нейтрофилов в дыхательные пути высвобождает протеолитические ферменты и окислители. Гибель нейтрофилов приводит к высвобождению большого количества дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), в результате чего мокрота становится очень густой и вязкой. Густые выделения приводят к закупорке дыхательных путей слизью и дальнейшему развитию инфекции и воспаления [4].

Имеются доказательства того, что начало значительного повреждения дыхательных путей происходит на ранних стадиях с обнаружением патогенных бактерий, воспаления дыхательных путей и изменений на томограмме у младенцев, диагностированных с помощью скрининга новорожденных [5].

Непрекращающаяся эндобронхиальная инфекция и нейтрофильное воспаление постепенно приводят к образованию необратимых бронхоэктазов и в конечном итоге развивается дыхательная недостаточность [6]. Логично, что для борьбы с мукостазом, помимо кинезитерапии (специального дренажа бронхиального дерева), применяются различные муколитические средства. Основным препаратом базовой муколитической терапии при МВ является дорназа альфа [7].

Дорназа альфа – это высокоочищенный раствор рекомбинантной дезоксирибонуклеазы человека, который снижает вязкость слизи в легких, способствуя улучшению выведения секрета. Рекомендованная стандартная доза для применения у большинства пациентов с МВ составляет 2,5 мг/2,5 мл (в одной пластиковой одноразовой ампуле). Раствор необходимо вводить с помощью компрессорного небулайзера 1 раз в день. Дорназа альфа всегда используется в сочетании с другими стандартными методами лечения МВ [8]. Возможно применение дозы, превышающей стандарт до 2 ампул в день: при наличии хронического полипозного риносинусита и при тяжелом процессе в легких у подростков и взрослых.

В многочисленных контролируемых исследованиях подчеркивается, что применение дорназы альфа улучшает функцию легких у больных МВ, в том числе при длительном применении у детей [9, 10].

Важно отметить, что для данного препарата наряду с неоспоримыми муколитическими свойствами характерны еще два очень важных для практики: противовоспалительное и антибактериальное. Данные свойства обеспечиваются за счет снижения концентрации эластазы и IL-8 в мокроте, уменьшения процентного содержания нейтрофилов, снижения концентрации нейтрофильной эластазы и IL-8 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), влияния на биопленки мукоидной синегнойной палочки, снижения содержания матриксных металлопротеиназ в ЖБАЛ, т. е. уменьшения вклада деструктивного компонента легочной ткани при воспалении [11–13].

В литературе представлен опыт использования дорназы альфа при лечении тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома, вызванного SARS-CoV-2 [14].

Кроме того, имеются сообщения о положительном эффекте при применении дорназы альфа в терапии тяжелых хроническим бронхитом, в т. ч. с синдромом Зиверта – Картагенера, хронической обструктивной болезнью легких, лобарным ателектазом и бронхоэктатической болезнью [15–20].

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 (включая в общей сложности 2 565 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 (2 447 участников), в 2 сравнивали ежедневную ингаляцию дорназы альфа с гипертоническим раствором поваренной соли (32 участника). В одном исследовании сравнивали применение ежедневной дорназы альфа с гипертоническим раствором поваренной соли и альтернативной дневной дозой дорназы альфа (48 участников).

В другом исследовании сравнивали дорназу альфа с маннитолом и комбинацией обоих препаратов (38 участников). Продолжительность исследования варьировала от 6 дней до 3 лет. По сравнению с плацебо объем форсированного выдоха за 1 с 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 плацебоконтролируемых исследованиях, варьировало 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 клинических испытаний, сравнивающих дорназу альфа с гипертоническим раствором или маннитолом, были разнородными. Одно испытание (43 ребенка) показало большее улучшение функции легких при применении дорназы альфа по сравнению с гипертоническим раствором. И еще в одном испытании (23 участника) сообщили об отсутствии различий в функции легких между дорназой альфа и дорназой альфа в сочетании с маннитолом. В испытании с 23 участниками показатели качества

жизни были лучше при использовании только дорназы альфа по сравнению с ее применением в сочетании с маннитолом; в других сравнениях лекарств не обнаружили различий в отношении качества жизни. Ни в одном из испытаний и сравнений разных видов лечения не было различий между группами в числе легочных обострений. Дорназа альфа не вызывала значительно большего количества побочных эффектов, за редким исключением изменения голоса и появления сыпи [21].

В РФ разработан биоаналогичный препарат дорназы альфа под торговым наименованием Тигераза® («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 не менее 40% от нормы [22]. Были успешно проведены необходимые исследования клинической эффективности и безопасности препарата Тигераза®, где препарат продемонстрировал профиль безопасности, схожий с профилем безопасности препарата Пульмозим® у взрослых пациентов [23, 24].

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 Тигераза®. Чаще всего встречались НР со стороны дыхательной системы. Среди них преобладали кашель, отмеченный у 24 (3,4%) пациентов, и повышенная вязкость бронхиального секрета у 10 (1,4%) пациентов. Среди всех включенных в исследование доля пациентов, у которых 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%) ($p = 0,30$) [25].

МУКОВИСЦИДОЗ И COVID-19

Важное свойство фермента дорназа альфа, которое сыграло значимую роль при воспалении на фоне инфекции COVID-19, – это противовоспалительный эффект данной молекулы. Основными маркерами хронического воспалительного процесса при МВ являются нейтрофилы. Инфильтрация нейтрофилами дыхательных путей приво-

дит к повреждению легочной ткани и обструктивным изменениям. Цитокиновое воспаление также характерно для МВ [2, 26]. Таким образом, для МВ, как и для COVID-19, характерны нейтрофильное воспаление и цитокиновый выброс, которые определяют тяжесть поражения дыхательного тракта и сосудистой системы [27].

Для ликвидации внеклеточных ловушек, расщепления внеклеточной ДНК, содержащейся в большом количестве в вязком бронхиальном секрете, при МВ традиционно используется дорназа альфа. Именно с этой же целью рассматривается возможность применения дорназы альфа в комплексной терапии COVID-19 [28].

Удивительным наблюдением оказалось, что нейтрофильные внеклеточные ловушки (НЛ), которые имеются при МВ, обнаружены у обычных людей, которые болели ковидной инфекцией. Слизистое содержимое, обнаруженное в дыхательных путях у пациентов с COVID-19, напоминает идентичное содержимое, характерное для пациентов с МВ [29, 30].

Причина и происхождение этого содержимого в настоящий момент неясны. Однако известно, что при МВ слизистое содержимое нарушает газообмен и, как было показано, содержит внеклеточную ДНК в большом количестве, частично происходящую из НЛ, высвобождаемых в ответ на персистирующие бактериальные и вирусные легочные инфекции.

Кроме того, показано, что чрезмерное образование НЛ с повышенным содержанием нейтрофильной эластазы делает слизь особенно густой и чрезмерно вязкой, что не только резко ухудшает вентиляцию, но и способствует колонизации бактерий [31].

Такая бактериальная колонизация дополнительно способствует привлечению нейтрофилов и образованию НЛ, еще больше повышая вязкость слизи и, следовательно, снижая дыхательную функцию у пациента. Если слизистое содержимое при COVID-19 содержит НЛ, то они могут играть ту же роль, что и при МВ: нарушать газообмен и способствовать развитию вторичных инфекций. Логично, что в борьбе с таким явлением в терапию тяжелых больных была введена дорназа альфа с положительным эффектом.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТИГЕРАЗЫ (ДОРНАЗА АЛЬФА) НА КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРАХ

В пульмонологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России был проведен анализ по оценке эффективности дорназы альфа [32].

Авторы отметили, что показатели ОФВ-1, МОС-50, МОС-75 и ПСВ были достоверно выше ($p < 0,05$) в группе пациентов, которые получают в базисной терапии дорназу альфа, а также за последние 10 лет наблюдений зафиксированы только единичные случаи нежелательных явлений (эпизод бронхоспазма – 2, приступ сухого кашля – 4, элементы контактного дерматита в области носогубного треугольника – 2, чувство першения в гортань – 12, осиплость голоса – 11).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Девочка Н., 17 лет. С 3 лет в анамнезе отмечались рецидивирующие бронхиты. С 5-летнего возраста появились жалобы на затруднение носового дыхания, гнойно-слизистое отделяемое из носовых ходов, храп во время сна, частые респираторные вирусные инфекции. Диагноз «Гипертрофия аденоидов II–III степени, в 6 лет – лазерная аденотомия».

В 7 лет перенесла острую правостороннюю пневмонию, подтвержденную рентгенологически.

11 лет: в ходе подготовки к повторной аденотомии при проведении рентгенографии органов грудной клетки были выявлены очаговые изменения в проекции верхней доли правого легкого. Проводилась КТ ОГК, на которой были обнаружены инфильтративные изменения и множественные бронхоэктазы. Поступила для диагностики в НМИЦ.

Во время обследования по данным КТ подтверждено наличие цилиндрических бронхоэктазов правого легкого на фоне деформации легочного рисунка. На КТ околоносовых пазух выявлены признаки хронического полипозного риносинусита с ремоделированием медиальных стенок верхнечелюстных пазух, деформации перегородки носа, аденоидных вегетаций 2–3-й степени. По данным бронхоскопии выявлен гнойно-слизистый трахеобронхит, была исключена первичная цилиарная дискинезия.

Потовый тест на аппарате Нанодакт, результат – 28 ммоль/л. Потовый тест по методу Гибсона и Кука (пилокарпиновый электрофорез) – результат №1 (навеска пота = 373 мг): хлориды пота 142,2 ммоль/л, результат №2 (навеска пота = 372 мг): хлориды пота 142,0 ммоль/л. Результат положительный.

Панкреатическая эластаза-1 в кале составила 308 мкг/г (норма). Молекулярно-генетическое исследование: обнаружены мутации в гене CFTR [генотип: с.1545_1546delTA/с.274G>A], что подтвердило диагноз «Муковисцидоз, легочно-кишечная форма. Генотип с.1545_1546delTA/с.274G>A. Хронический бронхит. Хронический полипозный пансинусит».

Комплексная базовая терапия начата с марта 2016 г. (возраст 12 лет): дорназа альфа в дозе 1 ампула в сут. через небулайзер (до 2020 г. препаратом Пульмозим), с 2020-го перевод на биоаналог Тигераза, урсодезоксихолевая кислота, комплекс жирорастворимых витаминов. В сентябре 2017 г. впервые в микробиологическом анализе трахеобронхиального аспирата получен рост синегнойной палочки, в связи с чем назначалась длительная антибактериальная терапия с учетом чувствительности флоры в виде ингаляций раствором тобрамицина 300 мг 2 раза в сут.

В дальнейшем госпитализация в ФГАУ «НМИЦ ЗД» Минздрава России носила регулярный характер. Переносимость препарата дорназы альфа (Тигераза®) хорошая, регулярно проводился контроль флоуметрии (табл. 1).

Самочувствие девочки хорошее, получает всю необходимую базисную терапию и выполняет кинезитерапию. Ежедневно ингалирует 1 ампулу (2,5 мг/2,5 мл) дорназы альфа (Тигераза®).

● **Таблица 1.** Флоуметрия пациентки в динамике наблюдения 2016–2021 гг.

● **Table 1.** Changes in the parameters measured by flowmetry in a patient at different periods of observation in 2016-2021

Время наблюдения	ОФВ1, %Д	ФЖЕЛ, %Д
29.03.2016	96	94
07.03.2017	83	81
13.03.2018	118	110
20.03.2019	111	101
2020 г. – не наблюдалась		
13.10.2021	110	108

В данном клиническом наблюдении показано, что даже после длительного приема одного препарата при замене его на полный биологический аналог (в данном случае на Тигеразу) эффективность терапии сохраняется.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Мальчик М., 2 года. У ребенка с месячного возраста отмечался жирный обильный зловонный стул до 10–20 раз в день, плохая прибавка в весе. Данные неонатального скрининга получены родителями только в трехмесячном возрасте ребенка: ИРТ = 123,61 мкг/л, ретест – ИРТ = 157,78 мкг/л. Консультирован генетиком, потовая проба – хлориды пота 126 ммоль/л, исследование кала на содержание панкреатической эластазы-1 выявило значительное снижение данного показателя до 15 мкг/г (норма больше 200 мкг/г) – тяжелая степень панкреатической недостаточности.

Молекулярно-генетическое исследование: генотип пациента 1677delTA/1677delTA (в гомозиготном состоянии с.1545_1546delTA/ с.1545_1546delTA).

В возрасте 4 мес. начата базисная терапия в виде ингаляций дорназой альфа (Тигераза®), панкреатические ферменты, урсодезоксихолевая кислота, жирорастворимые витамины.

Впервые госпитализирован в ФГАУ «НМИЦ ЗД» Минздрава России в 4 мес., учитывая обострение бронхолегочного процесса, симптомы интоксикации, электролитные нарушения, в ларинготрахеальном аспирате выявлена *P.aeruginosa*, проведена антибактериальная терапия: меропенем, амикацин, инфузионная и симптоматическая терапия.

После проведенной антибактериальной терапии рост *P.aeruginosa* в микробиологическом посеве ларинготрахеального аспирата не отмечался.

Ребенок за период наблюдения с октября 2020 г. по октябрь 2022 г. прибавил в весе 6 кг, состояние стабильное, отмечаются редкие обострения, требующие назначения антибактериальных препаратов. Переносимость базисной терапии удовлетворительная. Ингаляции с препаратом Тигераза® переносит хорошо, никаких нежелательных реакций не выявлено. Во время кинезитерапии хорошо откашливается.

Назначение дорназой альфа в виде препарата Тигераза® у маленького пациента (с 4 мес. жизни) сразу при постановке диагноза оказывается не только безопасным, но и эффективным.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Девочка К., 16 лет, наблюдается каждые полгода в пульмонологическом отделении ФГАУ «НМИЦ ЗД» Минздрава России с июня 2018 г. с диагнозом: «Муковисцидоз (кистозный фиброз), [генотип: F508del/F508del], легочно-кишечная форма, тяжелое течение. Хронический бронхит. Пневмофиброз С5 правого легкого, С4, 5, 8 левого легкого. Цилиндрические бронхоэктазы С2, 3 справа; С3, 4, 6 левого легкого. Мукостаз. Дыхательная недостаточность 1-й степени. Хронический полипозный риносинусит. Аплазия лобных пазух. Деформация перегородки носа. Цирроз печени (функциональный класс А по Чайльд – Пью). Внутривенная портальная гипертензия. Состояние после наложения спленоренальной анастомоза от 13.04.2018. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Нарушение толерантности к глюкозе».

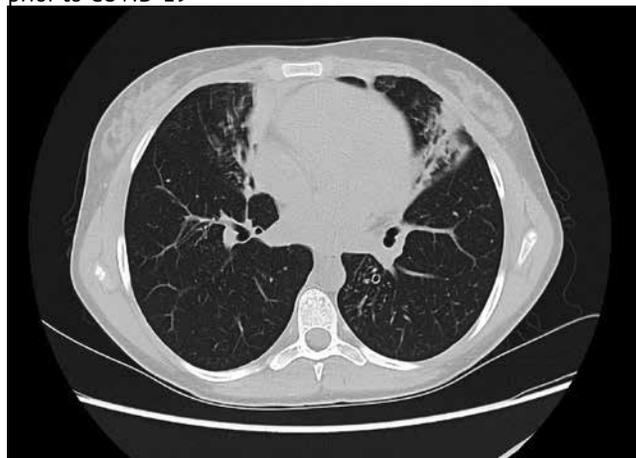
Диагноз «Муковисцидоз» установлен в 2 г. 3 мес. на основании молекулярно-генетического исследования. Обострения до 8–10 раз в год, хронический высев MRSA, регулярно проводится коррекция антибактериальной терапии по результатам посевов, базисная терапия ингаляционным ферментным муколитиком дорназой альфа (с 2020 г. Тигераза®).

По данным КТ органов грудной клетки (рис. 1, 2) множественные бронхоэктазии, кистозно-фиброзные элементы, пневмофиброз.

В октябре 2020 г. перенесла COVID-19 (ПЦР-подтвержденный) в легкой форме, наблюдалась амбулаторно, отмечался кашель, нарастание продукции мокроты

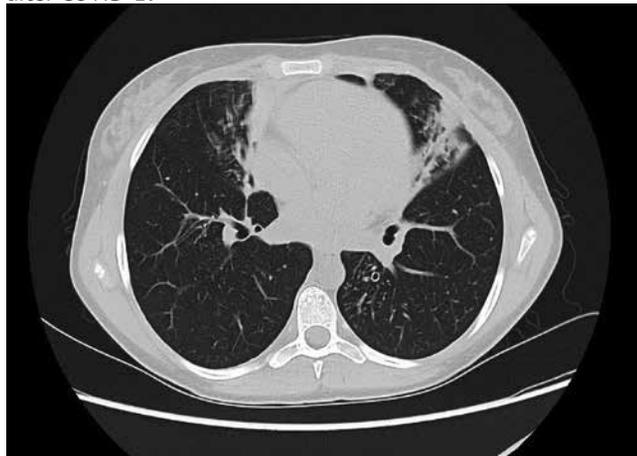
● **Рисунок 1.** КТ-картина муковисцидоза у пациентки К. за 9 мес. до COVID-19

● **Figure 1.** CT picture of mucoviscidosis in patient K. 9 months prior to COVID-19



КТ-признаки муковисцидоза, хронического бронхита, пневмофиброза S5 правого легкого, S4, 5, 8 левого легкого, цилиндрические бронхоэктазы S2, 3 правого легкого, S3, 4, 6 левого легкого. CT signs of mucoviscidosis, chronic bronchitis. Pneumofibrosis in the right lobe S5 segment, the left lobe S4, 5, 8 segments. Cylindrical bronchiectasis in the right lobe S2, 3 segments, the left lobe S3, 4, 6 segments.

- **Рисунок 2.** КТ-картина муковисцидоза у пациентки К. через 2 мес. после COVID-19
- **Figure 2.** CT picture of mucoviscidosis in patient K. 2 months after COVID-19



КТ-признаки муковисцидоза, хронического бронхита, пневмофиброз S5 правого легкого и S3,4,5,8 левого легкого, цилиндрические бронхоэктазы S2,3,4,5,8 правого легкого и S3,4,5,6,8 левого легкого
 CT signs of mucoviscidosis, chronic bronchitis. Pneumofibrosis in the right lobe S3 segment and the left lobe S3,4,5,8 segments. Cylindrical bronchiectasis in the right lobe S2,3,4,5,8 segments, the left lobe S3,4,5,6,8 segments.

в течение 3 дней. Базисную терапию МВ не меняли (ингаляции с препаратом Тигераза® проводились 2 раза в день постоянно). КТ в остром периоде инфекции и специфическое лечение по месту жительства не проводились.

В постковидном периоде, через 2 мес. после перенесенной коронавирусной инфекции, при плановой госпитализации в отделение отмечалась отрицательная динамика по данным КТ органов грудной клетки (рис. 2), однако показатели функции внешнего дыхания оставались в пределах нормальных значений (табл. 2).

Позитивным было отмечено и то, что при проведении оценки состояния через 1 год после перенесенной инфекции COVID-19 по опроснику ISARIC персистирующих симптомов, ухудшения эмоционального благополучия и качества жизни не отмечалось по сравнению с периодом до заболевания. Девочка оценивала свое здоровье в целом не хуже, чем до перенесенного COVID-19 (50 баллов по 100-балльной шкале, где 0 – наихудшее состояние здоровья, 100 – наилучшее состояние здоровья) и считала себя полностью восстановившейся от инфекции.

Нетяжелое течение острого периода COVID-19 и отсутствие персистирующих симптомов у пациентки с тяже-

- **Таблица 2.** Показатели функции внешнего дыхания пациентки с муковисцидозом в динамике до COVID-19 и через 2 мес. после COVID-19
- **Table 2.** Changes in indices of the pulmonary function test in a patient with mucoviscidosis prior to COVID-19 and 2 months after COVID-19

Показатель	За 9 мес. до COVID-19	Через 2 мес. после COVID-19
ФЖЕЛ, %Д	109	108
ОФВ1, %Д	108	104

лым течением муковисцидоза может быть обусловлено многолетней регулярной базисной терапией, направленной на профилактику воспаления и деструкции в легочной ткани, в частности проведение ежедневных ингаляций с дорназой альфа (Тигераза®).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дорназа альфа была зарегистрирована на территории Российской Федерации в 1998 г. Ее внедрение в клиническую практику было сопряжено с рядом сложностей: новизна препарата для пациентов и их родителей, отсутствие уверенности в эффективности ее использования, необходимость проведения дополнительных ежедневных ингаляций. Тем не менее дорназа альфа прочно вошла в базисную терапию муковисцидоза, доказав на практике свою эффективность не только как муколитик, но и как противовоспалительный препарат. Такие эффекты достигаются именно благодаря ее регулярному использованию, что подтверждается в рутинной практике использования препарата на протяжении более 20 лет. Терапию дорназой альфа целесообразно назначать после постановки диагноза «Муковисцидоз» не только с лечебной целью, но и с профилактической, даже у детей раннего и младшего возраста. Появление ее биоаналога – под торговым наименованием Тигераза®, доказавшего свою безопасность и эффективность, как в исследовании 3-й фазы, так и в реальной практике, позволяет обеспечить максимальное количество пациентов, нуждающихся в терапии. 

Поступила / Received 01.10.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 16.10.2022
 Принята в печать / Accepted 16.10.2022

Список литературы / References

- Шерман В.Д., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Шабалова Л.А., Никонова В.С. и др. Влияние неонатального скрининга на течение муковисцидоза на примере групп пациентов Московского региона. *Медицинский совет*. 2017;(18):124–128. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-124-128>.
- Sherman V.D., Kondratieva E.I., Voronkova A.Y., Kashirskaya N.Y., 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., Кондратьева Е.И. *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2021. 679 с. Режим доступа: <https://mukoviscidoz.org/news/279-vishla-monografiya-mukoviscidoz.html>.
- Kashirskaya N.Y., Kapranov N.I., Kondratieva E.I. *Cystic fibrosis*. Moscow: Medpraktika-M; 2021. 679 p. (In Russ.) Available at: <https://mukoviscidoz.org/news/279-vishla-monografiya-mukoviscidoz.html>.
- Flume P.A., O'Sullivan B.P., Robinson K.A., Goss C.H., Mogayzel Jr. P.J., Willey-Courand D.B. et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;(176):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://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf>.
- Kondratieva E.I., Kashirskaya N.Y., Kapranov 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-rentgenogramm.pdf>.

5. Sly P, 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):146–52. <https://doi.org/10.1164/rccm.200901-00690C>.
6. 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>
7. 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., Belevskiy A.S. *Cystic fibrosis (cystic fibrosis): clinical guidelines*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2.
8. Fuchs H.J., Borowitz D.S., Christiansen D.H., Morris E.M., Nash M.L., Ramsey B.W. et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637–642. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409083311003>.
9. 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>.
10. Quan J.M., Tiddens H.A., Sy J.P., McKenzie S.G., Montgomery M.D., Robinson P.J. et al. Pulmozyme Early Intervention Trial Study Group. 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>.
11. 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.pub2>.
12. 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>.
13. Симонова О.И. Дорназа альфа: три клинических эффекта. *Педиатрическая фармакология*. 2008;5(2):26–32. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/872>.
Simonova O.I. Dornase alpha: three clinical effects. *Pediatric Pharmacology*. 2008;5(2):26–32. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/872>.
14. 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. *Med*. 2020;26(1):91. <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00215-w>.
15. Hudson T.J. Dornase in treatment of chronic bronchitis. *Ann Pharmacother*. 1996;30(6):674–675. <https://doi.org/10.1177/106002809603000616>.
16. 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>.
17. Sheils C.A., Kas 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://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8774146/>.
18. 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).
19. 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://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11716180/>.
20. 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):413–417. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.2.8756815>.
21. 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>.
22. 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):21–36. Режим доступа: <https://www.pharmacokinetica.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):21–36. (In Russ.) Available at: <https://www.pharmacokinetica.ru/jour/article/view/138>.
23. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Абдулганиева Д.И., Ашерова И.К., Зильбер И.Е., Тришина С.В. и др. Эффективность и безопасность биоаналогичного 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>.
24. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Акхтыямова-Гивировская Н.Е., Каширская Н.Ю., Абдулганиева Д.И., Ашерова И.К. et al. Comparison of biosimilar Tigerase and Pulmozyme in long-term symptomatic therapy of patients with cystic fibrosis and severe pulmonary impairment (subgroup analysis of a Phase III randomized open-label clinical trial (NCT04468100)). *PLoS ONE*. 2021;16(12):e0261410. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261410>.
25. 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 имени 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. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-3-218-226>.
26. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Пухальская Д.Д. Особенности воспалительного процесса у больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2006;(Прил.):81–83.
Pukhalskiy A.L., Shmarina G.V., Pukhalskaya D.D. Features of the inflammatory process in patients with cystic fibrosis. *Pulmonologiya*. 2006;(Suppl.):81–83. (In Russ.)
27. Глыбочко П.В., Фоминов В.В., Авдеев С.Н., Моисеев С.В., Яворовский А.Г., Бровко М.Ю. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(2):21–29. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>.
Glybochko P.V., Fomin V.V., Avdeev S.N., Moiseev S.V., Yavorovskiy A.G., Brovko M.Y. et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;29(2):21–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>.
28. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A., Borczuk A., Cools-Lartigue J., Crawford J.M. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2020;217(6):e20200652. <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>.
29. Mao Y., Lin W., Wen J., Chen G. Clinical and pathological characteristics of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): a systematic reviews. *Med Rxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.20.20025601>.
30. Mart'inez-Alem'an S.R., Campos-Garc'ia L., Palma-Nicolas J.P., Hernandez-Bello R., Gonzalez G.M., Sanchez-Gonzalez A. Understanding the Entanglement: Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Cystic Fibrosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;(7):104. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00104>.
31. Manzenreiter R.F., Kienberger F., Marcos K.V., Schilcher K., Krautgartner W.D., Obermayer A. et al. Ultrastructural characterization of cystic fibrosis sputum using atomic force and scanning electron microscopy. *J Cyst Fibros*. 2012;11(2):84–92. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2011.09.008>.
32. Симонова О.И., Быстрова С.Г., Горинова Ю.В. Клинико-функциональный контроль муколитической терапии у детей с муковисцидозом. *Медицинский совет*. 2022;(4):120–127. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-120-127>.
Simonova O.I., Bystrova S.G., Gorinova Yu.V. Clinical and functional control of mucolytic therapy in children with cystic fibrosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(4):120–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-120-127>.

Информация об авторах:

Симонова Ольга Игоревна, д.м.н., заведующая пульмонологическим отделением, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии 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

Горина Юлия Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории редких и наследственных болезней у детей, врач-пульмонолог, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; ygorinova@yandex.ru
Чернявская Анастасия Сергеевна, врач-педиатр приемно-диагностического отделения, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; аспирант, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ana.wazowski@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

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

Anastasiya S. Chernyavskaya, Pediatrician of the Admission and Diagnostic Department, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; Postgraduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ana.wazowski@yandex.ru