

И.К.Волков

Перспективы применения дорназы альфа в детской респираторной медицине

ГОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова", кафедра детских болезней:
119992, Москва, ул. Большая Пироговская, 19

I.K.Volkov

Perspectives for treatment with dornase-alfa in paediatric respiratory medicine

Key words: mucolytic treatment, dornase alfa, cough, bronchial mucus, cystic fibrosis.

Ключевые слова: муколитическая терапия, дорназа альфа, кашель, бронхиальный секрет, муковисцидоз.

Оптимальная вязкость биологических секретов является важной предпосылкой нормального функционирования организма. В респираторной системе секрет, покрывающий слизистую дыхательных путей, выполняет несколько функций. Среди них — увлажнение слизистой, защита от ингалированных частиц и бактерий, обеспечение нормальной подвижности цилиарного эпителия (основного механизма защиты легких).

Бронхиальный секрет (БС) представляет собой сложную систему (таблица) и на 89–95 % состоит из воды. В его состав входят также органические соединения и микроэлементы, появившиеся в БС как вследствие синтеза клеток респираторного эпителия и бронхиальных желез, так и из плазмы крови. В состав БС входят также различные клеточные элементы (цилиарный эпителий, макрофаги др.). Полагают, что БС, покрывающий поверхность респираторного эпителия, не является гомогенной структурой, а состоит из 2 слоев — более жидкого золь и более вязкого геля [1].

Реснички погружены в жидкий слой, покрывающий эпителиальную выстилку до основания ресничек и микроворсинок [2]. И только своей верхушкой они упираются в гелеобразный слой слизи. В участках, где слизь отсутствует, глубина жидкого слоя соответствует длине ресничек — 5–7 мкм, при наличии слизи его глубина бывает немного меньше. Перилиарная, или околореснитчатая, жидкость водной фазы — продукт экссудации воды из эпителиальных клеток выстилки воздухоносных путей. Этот процесс регулируется активностью секреции хлора и ионного транспорта, в частности Na^+ , в этих клетках [3].

Источником БС являются бронхиальные железы, клетки респираторного эпителия, клетки Кларка и плазматические клетки. Вязкость мокроты обусловлена соотношением зольной и гелевой фаз мокроты и в основном содержанием 2 макромолекул — мукоидных гликопротеидов и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Главным источником ДНК являются ядра распадающихся полиморфно-ядерных нейтро-

филов, которые скапливаются в дыхательных путях в ответ на хроническую бактериальную инфекцию (рис. 1) [4]. Накопление чрезмерного количества ДНК в дыхательных путях увеличивает вязкость слизи, существенно нарушая дренаж бронхов и еще больше способствуя развитию инфекции. Это ведет к дальнейшему выбросу нейтрофилов и образованию еще большего количества ДНК. В результате расщепления ДНК снижается вязкость мокроты [4].

ДНКаз человека — природный внеклеточный фермент-гидролаза, активно расщепляющий внеклеточную ДНК. ДНКаз вырабатывается поджелудочной железой и слюнными железами. Самая высокая концентрация этого фермента была обнаружена

Таблица
Состав бронхиального секрета (в норме) [4]

Вода – 89–95 %
Ионы Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} и др.
Высоко- и низкомолекулярные гликопротеины (муцины) – 2–3 %
Нейтральные (фукомицины)
Кислые (сиаломуцины и сульфомуцины)
Белки плазмы крови (альбумины, глобулины)
Плазматические гликопротеины
Иммуноглобулины классов А, G, Е – 2–3 %
Антипротеолитические ферменты – 1–2 %
Липиды (преимущественно фосфолипиды бронхиального и альвеолярного сурфактанта и небольшое количество глицеридов, холестерина и свободных жирных кислот – 0,3–0,5 %



Рис. 1. Источники ДНК в мокроте больных муковисцидозом

в пищеварительном тракте, где, прежде всего, происходит переваривание ДНК, присутствующей в пище. Попытки использования бычьей ДНКазы были предприняты еще в 1950-х гг. В исследованиях *in vitro* было показано, что она может существенно снижать вязкость гнойных секретов легких [5]. Клиническое применение бычьей панкреатической ДНКазы I (дорназы) было разрешено США в 1958 г. [6]. Однако вскоре появились сообщения о побочных реакциях. И бычья панкреатическая ДНКазы I вышла из употребления.

Человеческая ДНКазы I была выделена в конце 1970-х гг. из поджелудочной железы, дуоденального сока, сыворотки и мочи человека и частично очищена. Последующий прогресс в области молекулярной биологии сделал возможным клонирование и экспрессию гена человеческой ДНКазы. Полученный продукт — рекомбинантная человеческая ДНКазы (рчДНКазы) — представляет собой гликопротеин, содержащий 260 аминокислот, с молекулярной массой около 33 000–38 000 дальтон, с 1992 г. начато ее производство. Это препарат дорназы альфа (Пульмозим®, далее — ДА) компании "Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд" (Швейцария) — очищенный раствор рчДНКазы-I, вырабатываемой поджелудочной железой и другими тканями [5].

В исследованиях *in vitro* было показано, что ДА быстро и значительно уменьшает вязкость гнойной мокроты при муковисцидозе, превращая ее из нетекучего геля в жидкость (рис. 2) [7]. Механизм действия связан со способностью расщеплять высокомолекулярную ДНК в гнойном секрете дыхательных путей (рис. 2).

При исследовании в эксперименте было показано, что биодоступность фермента при ингаляционном введении у приматов составляет < 2 % вдыхаемой дозы. Не выявлено признаков системной



Рис. 2. Механизм действия дорназы альфа (объяснение в тексте)

кумуляции препарата [8]. Метаболические исследования проводились на грызунах для оценки роли связывающих белков в депонировании ДА. При более высоких дозах препарата этот комплекс, по-видимому, насыщался, а несвязанная ДА выводилась быстрее. Поэтому с учетом низкой сывороточной концентрации ДА после ингаляции (максимальный уровень — < 40 нг / мл), вероятно, что вся она будет находиться в сыворотке в связанной форме, которая, по имеющимся сообщениям, биологически неактивна [8].

Клинические исследования

Основным показанием для назначения ДА является муковисцидоз — заболевание, которое развивается при наследовании 2 патологических копий трансмембранного регуляторного гена муковисцидоза, расположенного на 7-й хромосоме. Болезнь характеризуется дисфункцией экзокринных желез, что приводит к целому ряду клинических проявлений и осложнений. Отделяемое слизистых желез легких и желудочно-кишечного тракта физически изменяется, становится чрезвычайно густым и вязким. Клинические осложнения, сопутствующие этим изменениям, включают в себя развитие хронического гнойного бронхита с разрушением ткани легких, а также формирование панкреатической недостаточности, сахарного диабета и патологии печени [9]. Нарушения функционирования органов дыхания — главная причина летальности и осложнений у больных муковисцидозом. Более 90 % из них умирают от поражения легких [9].

Патология легких характеризуется обструкцией дыхательных путей, вызванной накоплением густого гнойного отделяемого, повторными инфекциями дыхательной системы и прогрессирующим ухудшением функции легких. Секрет дыхательных путей постоянно колонизируется бактериями, при этом у больных чаще всего обнаруживаются *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. При бронхоскопическом исследовании больных муковисцидозом выявляется большое количество вязкой гнойной мокроты на стенках бронхов (рис. 3), которая приводит к обструкции дыхательных путей и нарушению вентиляции легких.

Помимо бактерий в дыхательные пути попадает большое количество лейкоцитов, прежде всего — нейтрофилов. Эти нейтрофилы — преобладающий источник внеклеточной ДНК, которая высвобождается при их дегенерации. В гнойном легочном отделяемом ДНК накапливается в концентрациях, равных ~ 3–14 мг / мл, и составляет 3–4 % от общего количества плотного вещества в мокроте при муковисцидозе [10]. Показано, что растворы только ДНК в подобных концентрациях обладают высокой вязкостью. В легких детей, больных муковисцидозом, которые при рождении могут быть нормальными, инфекция развивается быстро. С возрастом дисбаланс вентиляции и перфузии прогрессирует, увеличивая гипоксию по мере нарастания инфекционных и воспалительных изменений. Это в конечном счете

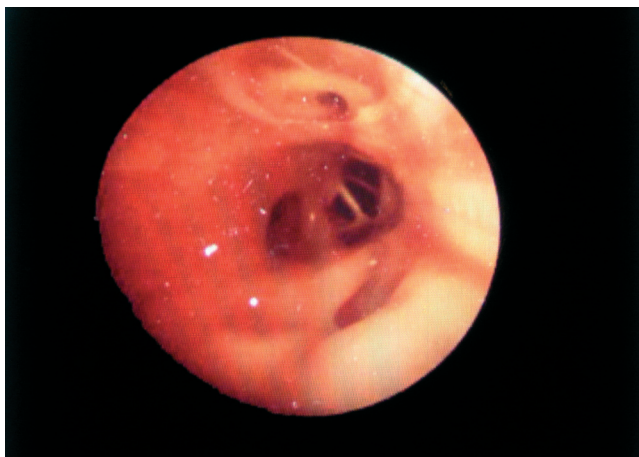


Рис. 3. Эндофото бронхиального дерева больного тяжелой формой муковисцидоза

приводит к легочной артериальной гипертензии, за которой следуют формирование хронического легочного сердца и дыхательная недостаточность.

Большая часть клинических исследований ДА проведена у больных муковисцидозом. В многочисленных исследованиях в нашей стране и за рубежом [9, 11–13] показана эффективность препарата у детей и взрослых и возможность его длительного применения. Действие ДА на мокроту больного муковисцидозом показано на рис. 4 [7].

В РЕИТ – 2-летнем рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании среди детей 6–10 лет с незначительными нарушениями функции дыхания (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – $> 70\%$ долж.), проведенном в 49 клинических центрах в 12 странах [14], было показано, что этот препарат эффективен по следующим параметрам:

- длительное улучшение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и особенно показателей средней объемной скорости при выдохе 25–75 % ФЖЕЛ и мгновенной объемной скорости при выдохе 50 % ФЖЕЛ, более точно отражающих обструкцию мелких бронхов;
- стойкое длительное снижение уровня обострений легочной патологии на $\sim 1/3$ [14], что может влиять на отдаленный прогноз заболевания [15]. Использование кривых выживаемости *Kaplan–Meier* (рис. 5) показало, что препарат обеспечивал эффективную профилактику обострений в течение всех 96 нед. исследования. На диаграмме представлен процент пациентов каждой группы без каких-либо признаков обострения легочной патологии за весь период исследования. Каждое первое обострение у пациентов из терапевтических групп показано на диаграмме снижением общего процента больных без обострений ("выжившие").

Полученные результаты подтверждают целесообразность ранней и активной терапии пациентов с муковисцидозом [14]. С 1992 г. в мире проведен ряд клинических исследований оценки эффективности и безопасности ДА у таких больных. В мультицент-

ровых контролируемых исследованиях участвовали $> 2\,000$ больных в возрасте ≥ 6 лет. Выявлено существенное увеличение ОФВ₁ (10–14 %) и ФЖЕЛ (10–12 %), по сравнению с исходным уровнем, уже на 10-й день от начала терапии, причем через 4 дня после прекращения лечения улучшение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) начинало спадать. Отмечено улучшение качества жизни и более благоприятное течение болезни [16, 17].

В этих исследованиях не было выявлено анафилактики, лекарственной аллергии, появления антител к ДА ни у одного из больных, однако при назначении этого препарата, по сравнению с плацебо, отмечалось учащение изменения голоса, фарингита, диспепсии, отека лица. В исследованиях изучался и прерывистый режим дозирования (2 нед. – терапия ДА, 2 нед. – перерыв). Каждый раз, когда больной получал терапию при прерывистом режиме дозирования, показатели ФВД улучшались, однако через короткое время после отмены препарата они возвращались к прежнему уровню.

Для оценки среднесрочных и долгосрочных эффектов назначения ДА проводились исследования



Рис. 4. Действие дорназы альфа на мокроту больного муковисцидозом

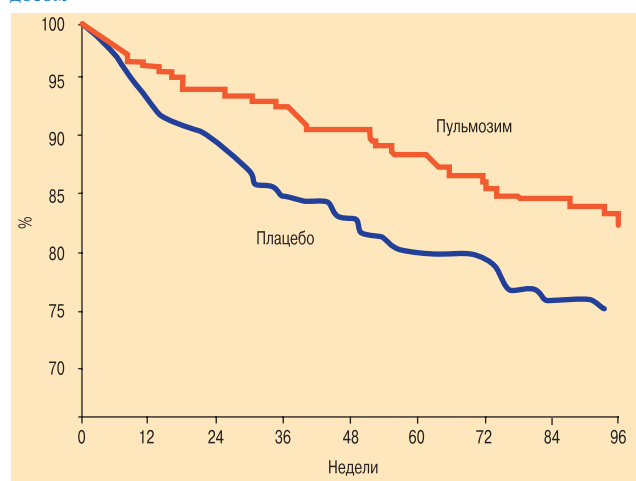


Рис. 5. Больные без обострения (%) во время исследования РЕИТ: кривые выживаемости *Kaplan–Meier*

III фазы, которые охватили 51 центр в США. 968 больных муковисцидозом были включены в рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами, продолжавшееся 24 нед. Было показано, что ДА значительно улучшает ОФВ₁, по сравнению с плацебо. Частота инфекций дыхательных путей снижалась даже у больных с минимальным улучшением функции легких, уменьшалась также длительность пребывания в стационаре или дома. У пациентов, получавших ДА, снижалась одышка, улучшалось самочувствие. Применение препарата не вызывало аллергии или анафилаксии, частота летальных исходов, основных осложнений со стороны дыхательных путей (пневмоторакс, кровохаркание), по сравнению с плацебо, не возрастала [18]. К концу исследования антитела к ДА определялись у 3–4 % больных, причем это были антитела класса иммуноглобулина G (IgG). Антител класса IgE выявлено не было, и это не сказывалось на эффективности лечения, что соответствует данным о других препаратах, содержащих рекомбинантные белки человека (гормон роста, инсулин) [19]. Таким образом, была продемонстрирована высокая эффективность и безопасность лекарственного средства. Препарат был рекомендован для длительного лечения больных муковисцидозом.

Сообщается также об успешном лечении синусита у больных муковисцидозом с помощью ДА [20].

Вопрос о том, когда более эффективно применение ДА — до или после физиотерапии, — остается открытым. Систематический обзор, посвященный этой проблеме, не дает однозначных рекомендаций, но отмечено, что в отношении проходимости мелких бронхов у детей с высокими показателями ФВД ингаляция ДА до процедуры кинезитерапии более эффективна, чем после нее [21].

Некоторые результаты применения ДА отражены в систематическом обзоре, охватывающем 43 исследования, в которые были включены 2 469 пациентов. По мнению авторов, применение ДА в течение 1 мес. у больных муковисцидозом приводит к улучшению функции легких, применение препарата в течение 6 мес. также приводит к положительному эффекту. Терапия в течение 2 лет значительно улучшает функцию легких (ОФВ₁) и снижает частоту обострений. Единственные побочные эффекты, о которых сообщается, — сыпь и изменение голоса [22].

Применение ДА при других заболеваниях

Высокая эффективность ДА, показанная у больных муковисцидозом, и рекомендации по ее длительному применению позволяют клиницистам использовать этот препарат и при других заболеваниях, протекающих с обструкцией дыхательных путей, вязкой мокротой и гнойными процессами другой локализации, — например, при хронических воспалительных заболеваниях легких (ХВЗЛ) иной этиологии [23].

Применение препаратов, способствующих разжижению мокроты, является важным компонентом комплексного лечения детей с ХВЗЛ. Особенность течения этих заболеваний в детском возрасте заклю-

чается в том, что методы элиминации мокроты (лечебная гимнастика, дренаж, массаж) менее эффективны, чем у взрослых или подростков. Это связано с затруднениями в выполнении специальных дыхательных маневров, особенно у детей младшего возраста. Скопление вязкого секрета в периферических бронхах приводит к их закупорке, нарушению вентиляции соответствующих субсегментов легких и длительному, несмотря на антибактериальную терапию, течению обострения бронхолегочного процесса. Бронхоскопическая санация является необходимой процедурой для улучшения вентиляции легких. В связи с этим большое значение приобретает повышение эффективности системы очищения бронхиального дерева. Применение эффективных муколитических средств в сочетании с энергичной кинезитерапией является одним из возможных решений данной проблемы [24].

Сообщается об эффективном использовании ДА при лечении детей с такими ХВЗЛ, как врожденный порок развития легких, локальный пневмосклероз с бронхоэктазами, первичная цилиарная дискинезия [24]. Исследование вязкости мокроты, полученной от этих больных, после однократного воздействия ДА *in vitro* показало, что муколитический эффект препарата сохраняется в течение суток, что подтверждает ранее полученные данные в эксперименте [17]. Но при исследовании повторных порций мокроты, полученных у пациентов после ингаляции лекарства, было показано, что муколитический эффект достигает максимума к 4 ч после ингаляции и снижается к 8 ч. Этот эффект объясняется дополнительным поступлением вязкого секрета в просвет бронхов в течение 8 ч после ингаляции или элиминацией препарата из бронхиального дерева. Данный факт может служить основанием для рекомендации по 2- и 3-кратному применению ДА в течение суток (а не 1 раз в сутки), но требует дальнейшего подтверждения. В исследовании отмечено, что ДА является высокоэффективным муколитическим средством и может использоваться для муколитической терапии у детей с ХВЗЛ, сопровождающихся бронхореей с вязкой мокротой. Препарат может применяться в форме как ингаляции, так и эндобронхиальной инстилляцией. Аллергических реакций не было отмечено. Побочный эффект — першение в горле — зарегистрирован у 1 больного. Положительный клинический эффект использования препарата сопровождался улучшением параметров ФВД.

О стимулирующем действии ДА на мукоцилиарный транспорт у больных хроническим бронхитом указывают *E. Puchelle et al.* [25]. Сообщается об эффективном применении ДА у пациентов с первичной цилиарной дискинезией [26]. Первичная цилиарная дискинезия, как и муковисцидоз, является хроническим легочным заболеванием, при котором повреждение ткани легких связано с задержкой мокроты. Нарушение мукоцилиарного транспорта приводит к развитию хронического синусита, хронического бронхита, и впоследствии — бронхоэктазов. Современные методы терапии синдрома включают

в себя кинезитерапию, применение антибактериальных препаратов, бронходилататоров и муколитических средств. Применение ДА позволило получить положительный эффект у пациентов с этим заболеванием.

Опубликованы результаты приема ДА при бронхиолите, вызванном респираторно-синцитиальным вирусом (РС-вирусном бронхиолите) [27]. Бронхиолит представляет собой инфекционное воспаление бронхиол диаметром от 75 до 300 нм. Этот патологический процесс приводит к некрозу респираторного эпителия и сужению просвета воздухоносных путей. Развивается отек тканей, в просвете бронхиол формируются плотные слизистые пробки, которые полностью или частично закупоривают просвет, что ведет к задержке воздуха, или формированию ателектаза. Вследствие разрушения воспалительных клеток в слизистых пробках накапливается большое количество ДНК (3–14 мг / мл). Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование у 75 больных с РС-вирусным бронхиолитом показало, что ДА обеспечивает более выраженное улучшение показателей рентгенографии легких и улучшает состояние больных по сравнению с плацебо [28]. В нем участвовали дети младше 2 лет, госпитализированные по поводу РС-вирусного бронхиолита. Препарат назначался в дозе 2,5 мг 1 раз в день в форме ингаляции, период терапии составил 5 дней. Побочных эффектов выявлено не было.

В последние годы появились публикации об эффективном использовании препарата при ателектазах, в т. ч. у недоношенных детей [29–31]. Обструкция дыхательных путей слизистыми пробками часто встречается у пациентов неонатальных реанимационных отделений. При неэффективности стандартной терапии бронхоскопическое удаление мукозных пробок не всегда возможно у недоношенных детей грудного возраста в связи с малым размером их респираторной системы. *S.Kupeli et al.* и *N.O.El Hassan et al.* [29, 30] использовали ДА для улучшения выведения мокроты и очищения просвета дыхательных путей в связи с неэффективностью стандартной терапии и невозможностью бронхоскопии из-за малого размера тела пациента. Препарат вводился в виде ингаляций. Побочных эффектов выявлено не было, но авторы обращают внимание на необходимость эффективной аспирации секрета для предотвращения повторной обструкции дыхательных путей.

Сообщается также о клинических наблюдениях эффективности препарата при астматическом статусе [32] и пластическом бронхите [33].

Основной путь введения ДА — ингаляционный, через небулайзер. В качестве средства доставки рекомендуется компрессионный ингалятор. Единичные сообщения о возможности применения распылителей на основе меш-технологии требуют дальнейшего подтверждения [34].

Вместе с тем сообщается о введении лекарства в виде инстилляций, например при бронхоскопии. *A.Bush* отмечает возможность использования препарата при проведении бронхоскопии по экстрен-

ным показаниям детям как с муковисцидозом, так и с другими заболеваниями, например вентилятор-ассоциированной пневмонией и ателектазами [35]. *D.M.Slattery et al.* сообщают о положительном эффекте эндобронхиального введения ДА больным муковисцидозом с ателектазами, резистентными к терапии, в течение 2 нед. и о возможности использования препарата при бронхоскопических санациях у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких и статусе астматикус [36]. *И.К.Волков и др.* приводят данные об эффективном применении ДА в виде эндобронхиальных инстилляций в дозе 2,5–5,0 мг на процедуру у детей с хроническими заболеваниями легких (врожденные пороки, синдром цилиарной дискинезии, локальный пневмосклероз с бронхоэктазами) [24]. Препарат вводился эндобронхиально в процессе бронхоскопии больным с гнойным эндобронхитом. Побочных эффектов не отмечено. Эндоплевральное введение ДА использовали *G.Simpson et al.* [37]. Положительный терапевтический эффект получен у больной с гнойным плевритом, которую до этого безрезультатно лечили стрептокиназой [37].

У детей в возрасте до 5 лет препарат следует применять с осторожностью. Опубликованы клинические наблюдения по применению ДА у детей грудного возраста [29, 30].

Побочные эффекты

Серьезных побочных эффектов терапии ДА отмечено не было. Сообщается о возможном развитии фарингита, ларингита, ринореи, бронхоспазма и гипертермии. Частота побочных эффектов зависит от длительности терапии и колеблется от единичных случаев до 3–16 % [9, 14, 24, 28]. Обычно побочные эффекты имеют преходящий характер и редко требуют отмены терапии [39].

При исследовании детей младше 5 лет, включенных в регистр больных муковисцидозом и получавших лечение ДА, выявлено, что потенциально серьезные побочные эффекты регистрировались у 0,38 % пациентов из 6 829. Авторы заключают, что дети младшего возраста переносят ДА так же хорошо, как и пациенты старшей возрастной группы [40].

Таким образом, ДА является эффективным муколитическим средством и может использоваться как в форме ингаляции, так и инстилляций. Эффективность препарата детально исследована у пациентов с муковисцидозом и в меньшей степени — при другой патологии, но предварительные данные и результаты клинических наблюдений открывают возможности использования ДА и при других заболеваниях легких.

Литература

1. *Lucas A.M., Douglas L.C.* Principles underlying ciliary activity in the respiratory tract. II. A comparison of nasal clearance in man, monkey and other mammals. *Arch. Otolaryngol.* 1934; 20: 518–541.
2. *Sleigh M.* Mucus propulsion. In: *Crystal R.G., West J.B. et al., eds. The lung: scientific foundations.* New York: Raven Press Ltd.; 1991; vol. 1: 189–197.

3. Nadel J.A. New approaches to regulation of fluid secretion in airways. *Chest* 1981; 80 (Suppl): 849–851.
4. Picot R., Das I., Reid L. Pus desoxyribonucleic acid and sputum viscosity. *Thorax* 1978; 33: 235–242.
5. Stutts M.J., Canessa C.M., Olsen J.C. et al. CFTR as a cAMP-dependent regulator of sodium channels. *Science* 1995; 269: 847–850.
6. Lieberman J. Dornase aerosol effect on sputum viscosity in cases of cystic fibrosis. *J.A.M.A.* 1968; 205: 312–313.
7. Shak S., Capon D.J., Hellmiss R. et al. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1990; 87: 9188–9192.
8. Pinder J.C., Gratzner W.B. Investigation of the actin-deoxyribonuclease I interaction using a pyreneconjugated actin derivative. *J. Biochem. (Tokyo)* 1982; 21: 4886–4890.
9. Anselmo M.A., Lands L.C. Cystic fibrosis. In: *Pediatric respiratory medicine*. St. Louis; 2008. Mosby; 845–907.
10. Matthews L.W., Spector S., Lemm J., Potter J.L. The overall chemical composition of pulmonary secretions from patients with cystic fibrosis, bronchiectasis, and laryngectomy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1963; 88: 199–204.
11. Rozov T., de Oliveira V.Z., Santana M.A. et al. Dornase alfa improves the health-related quality of life among Brazilian patients with cystic fibrosis – a one-year prospective study. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45 (9): 874–882.
12. Капранов Н.И., Гембицкая Т.Е., Симонова О.И. и др. Опыт длительного применения нового муколитического препарата "Пульмозим" у больных муковисцидозом. *Тер. арх.* 2001; 1: 55–58.
13. Волков И.К. Возможности использования дорназы альфа (пульмозим) в детской пульмонологии. *Пульмонология* 2004; 4: 113–117.
14. Quan J.M., Tiddens H.A.W.M., Sy J.P. et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis and mild lung function abnormalities. *J. Pediatr.* 2001; 139: 813–820.
15. Liou T.G., Adler F.R., Fitz Simmons S.C. et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am. J. Immunol.* 2001; 153: 345–352.
16. Shah P.L., Conway S., Scott S.F. et al. A case-controlled study with dornase alfa to evaluate impact on disease progression over a 4 year period. *Respiration* 2001; 68: 160–164.
17. Hodson M.E., McKenzie S., Harms H.K. et al. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2003; 36 (5): 427–432.
18. Hodson M.E., Shah P.L. Dnase trials in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1786–1791.
19. Fuchs H.J., Borowitz D.S., Christiansen D.H. et al. Effect of aerosolized recombinant human Dnase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary functions in patients with cystic fibrosis: the Pulmozyme study group. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 637–642.
20. Mainz J.G., Schiller I., Ritschel C. et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa in CF: A double-blind placebo-controlled cross-over pilot trial. *Auris Nasus Larynx* 2011; 38 (2): 220–227.
21. Dentice R., Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 5: CD007923.
22. Jones A.P., Wallis C.E. Dornase alpha for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 3: CD001127.
23. Kristensen K. Recombinant human DNase in conditions other than cystic fibrosis. *Ugeskr. Laeg.* 2010; 172 (8): 616–619.
24. Волков И.К., Давыдова И.В., Куличихин В.Г. и др. Эффективность дорназы альфа (пульмозим) у детей с хроническими заболеваниями легких. *Пульмонология* 2003; 3: 79–82.
25. Puchelle E., Zahm J.M., de Bentzmann S. et al. Effects of rhDNase on purulent airway secretions in chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1996; 9 (4): 765–769.
26. Berge M., Brinkhorst G., Kroon A.A., Jongste J.C. DNase treatment in primary ciliary dyskinesia-assessment by nocturnal pulse oximetry. *Pediatr. Pulmonol.* 1999; 27: 59–61.
27. 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.
28. Nasr S.Z., Strouse P.J., Soskolne E. et al. Efficacy of recombinant human deoxyribonuclease I in the hospital management of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest* 2001; 120: 203–208.
29. Kupeli S., Teksam O., Dogru D., Yurdakok M. Use of recombinant human DNase in a premature infant with recurrent atelectasis. *Pediatr. Intern.* 2003; 45: 584–586.
30. El Hassan N.O., Chess P.R., Huysman M. et al. Rescue use of DNase in critical lung atelectasis and mucus retention in premature neonates. *Pediatrics* 2001; 108: 468–471.
31. Hendriks T., de Hoog M., Lequin M.H. et al. DNase and atelectasis in non-cystic fibrosis pediatric patients. *Crit. Care* 2005; 9 (4): R35–R356.
32. Durward A., Forte V., Shemie S.D. Resolution of mucus plugging and atelectasis after intratracheal rhDNase therapy in a mechanically ventilated child with refractory status asthmaticus. *Crit. Care Med.* 2000; 28 (2): 560–562.
33. Manna S.S., Shaw J., Tibby S.M. A Durward treatment of plastic bronchitis in acute chest syndrome of sickle cell disease with intratracheal rhDNase. *Arch. Dis. Child.* 2003; 88: 626–627.
34. Scherer T., Geller D.E., Owyang L. et al. A technical feasibility study of dornase alfa delivery with eFlow® vibrating membrane nebulizers: aerosol characteristics and physicochemical stability. *J. Pharm. Sci.* 2011; 100 (1): 98–109.
35. Bush A. Bronchoscopy in paediatric intensive care. *Paediatr. Respir. Rev.* 2003; 4 (1): 67–73.
36. Slattery D.M., Waltz D.A., Denham B. et al. Bronchoscopically administered recombinant human DNase for lobar atelectasis in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 31 (5): 383–388.
37. Simpson G., Roomes D., Reeves B. Successful treatment of empyema thoracis with human recombinant deoxyribonuclease. *Thorax* 2003; 58: 363–366.
38. Conway S.P. Evidence-based medicine in cystic fibrosis: how should practice change? *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34: 242–247.
39. Капранов Н.И., Воронкова А.Ю., Шабалова Л.А. и др. Клиническое значение рекомбинантной человеческой ДНКазы (Пульмозим) в комплексной терапии больных муковисцидозом. *Рос. педиатр. журн.* 2001; 3: 26–31.
40. McKenzie S.G., Chowdhury S., Strandvik B., Hodson M.E. Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42 (10): 928–937.

Информация об авторе

Волков Игорь Константинович – д. м. н., проф. кафедры детских болезней Первого Московского медицинского университета им И.М.Сеченова; тел.: (499) 248-42-66; e-mail: pulm1@yandex.ru

Поступила 31.09.11

© Волков И.К., 2011

УДК 616.2-053.2-085.23