

62. *Stell I.M., Polkey M.I., Rees P.J. et al.* Inspiratory muscle strength in acute asthma. *Chest* 2001; 120: 757–764.
63. *Stefanutti D., Fitting J.W.* Sniff nasal inspiratory pressure. Reference values in Caucasian children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 107–111.
64. *Mills G.H., Kyroussis D., Hamnegard C.H. et al.* Unilateral magnetic stimulation of the phrenic nerve. *Thorax* 1995; 50: 1162–1172.
65. *Markand O.N., Kincaid J.C., Pourmand R.A. et al.* Electrophysiologic evaluation of diaphragm by transcutaneous phrenic nerve stimulation. *Neurology* 1984; 34: 604–614.
66. *Sarnoff S.J., Hardenberg E., Whittenberger J.L.* Electrophrenic respiration. *Science* 1948; 108: 482.
67. *Similowski T., Derenne J.P.* Stimulation phrenique. *Rev. Mal. Respir.* 1995; 12: 503–504.
68. *Similowski T., Fleury B., Launois S. et al.* Stimulation magnetique cervicale (SMC). Une nouvelle methode de stimulation phrenique bilaterale utilisable en clinique. *Rev. Mal. Respir.* 1988; 5: 609–614.
69. *Similowski T., Fleury B., Launois S. et al.* Cervical magnetic stimulation: a new painless method for bilateral phrenic nerve stimulation in conscious humans. *J. Appl. Physiol.* 1989; 67:1311–1318.
70. *Wragg S., Aquilina R., Moran J. et al.* Comparison of cervical magnetic stimulation and bilateral percutaneous electrical stimulation of the phrenic nerves in normal subjects. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1788–1792.
71. *Mills G., Kyroussis D., Hamnegard C. et al.* Bilateral magnetic stimulation of the phrenic nerves from an anterolateral approach. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1099–1105.
72. *Polkey M.I., Duguet A., Luo Y. et al.* Anterior magnetic phrenic nerve stimulation: laboratory and clinical evaluation. *Intensive Care Med.* 2000; 26: 1065–1075.
73. *Mills G.H., Ponte J., Hamnegard C.H. et al.* Tracheal tube pressure change during magnetic stimulation of the phrenic nerves as an indicator of diaphragm strength on the intensive care unit. *Br. J. Anesth.* 2001; 87: 876–880.
74. *Harnegard C.H., Wragg S., Kyroussis D. et al.* Mouth pressure in response to magnetic stimulation of the phrenic nerves. *Thorax* 1995; 50: 620–624.
75. *Hughes P.D., Polkey M.I., Kyroussis D. et al.* Measurement of sniff nasal and diaphragm twitch mouth pressure in patients. *Thorax* 1998; 53: 96–100.

Поступила 01.09.04

© ВОЛКОВ И.К., 2004

УДК 616.24-053.2-085.357

И.К.Волков

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОРНАЗЫ АЛЬФА (ПУЛЬМОЗИМ) В ДЕТСКОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИИ

НИИ педиатрии, Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

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

При различных патологических состояниях вязкость секрета, покрывающего слизистую дыхательных путей, может увеличиваться, что приводит к нарушению вентиляции периферических отделов легких, застою слизи; создаются благоприятные условия для персистенции патогенной микрофлоры. Воспалительный процесс, протекающий в бронхиальном дереве, усиливает вязкость секрета [1].

Вязкость бронхиального секрета обусловлена соотношением золовой и гелевой фаз и в, основном, содержанием двух макромолекул — мукоидных гликопротеидов и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Главным источником ДНК являются ядра распадающихся макрофагов, которые скапливаются в дыхательных путях, в ответ на бактериальную инфекцию [2].

Накопление чрезмерных количеств ДНК в дыхательных путях увеличивает вязкость слизи, существенно нарушая дренаж бронхов и еще больше благоприятствуя развитию инфекции. Это ведет к дальнейшему выбросу нейтрофилов и образованию еще больших количеств ДНК [3]. Расщепление ДНК способствует снижению вязкости мокроты.

ДНКазы человека — природный внеклеточный фермент-гидролаза, активно расщепляющий внеклеточную ДНК. ДНКазы вырабатываются поджелудочной железой и слюнными железами. Самые высокие концентрации фермента были найдены в пищеварительном тракте, где, прежде всего, происходит переваривание ДНК, присутствующей в пище. Попытки использования ДНКазы были начаты в 1950 г. в виде бычьей ДНКазы. В исследованиях *in vitro* было показано, что она может существенно снижать вязкость гнойного секрета легких [4].

Однако из-за выраженных побочных реакций от ее применения отказались. В 1988 г. фирмой "Дженентек, Лтд." США была клонирована и воспроизведена по рекомбинантной технологии точная копия природного человеческого фермента ДНКазы, который расщепляет внеклеточную ДНК — рекомбинантная человеческая ДНКазы, с 1992 г. начато ее производ-

ство. Этот препарат, дорназа альфа (Пульмозим®; фирма "Ф.Хоффманн-Ля Рош. Лтд.", Швейцария), представляет собой очищенный раствор рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы, вырабатываемый поджелудочной железой и другими тканями. В исследованиях дорназа альфа вызывала гидролиз внеклеточной ДНК в гнойной мокроте больных и значительно снижала ее вязкоэластические свойства и улучшала мукоцилиарный клиренс [4].

Основным показанием к использованию дорназы альфа является муковисцидоз. Хотя МВ — это полиорганная патология, главным признаком заболевания является накопление в бронхах вязкой густой слизи, которая нарушает функцию легких и способствует развитию рецидивирующей или хронической инфекции [5, 6]. Вязкость бронхиального секрета у больных муковисцидозом обусловлена, в значительной степени, повышенным содержанием ДНК. Главным источником ДНК являются ядра распадающихся полиморфноядерных нейтрофилов и, в меньшей степени, бактерии (стафилококки и синегнойная палочка), заселяющие дыхательные пути [4]. ДНК, выделяющаяся из гибнущих нейтрофилов, собирается в крупные нити, тем самым значительно увеличивая вязкость мокроты [7]. Высокая концентрация ДНК (а у больных МВ она достигает от 3 до 15 мг/мл мокроты) считается одним из основных факторов накопления патологически клейкого и вязкого инфицированного секрета бронхов, так как растворы ДНК в подобных концентрациях обладают высокой вязкостью [4].

С 1992 г. в мире проведен ряд клинических исследований оценки эффективности и безопасности этого фермента у больных муковисцидозом. Мультицентровые контролируемые исследования были проведены у более чем 2 000 больных в возрасте от 8 лет и старше. Выявлено существенное увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) (10–14 %) и форсированной жизненной емкости легких (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 уменьшаться. Отмечено улучшение качества жизни и более благоприятное течение болезни [6, 8, 9]. В этих исследованиях не было выявлено анафилактики, лекарственной аллергии, появления антител к дорназе альфа ни у одного из больных, однако при назначении дорназы альфа по сравнению с плацебо отмечались учащение изменения голоса, фарингит, диспепсия, отек лица. В исследованиях изучался и прерывистый режим дозирования (2 нед. терапии дорназой альфа, 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 Пульмозима проводились исследования III фазы, которые охватывали 51 центр США.

968 больных МВ были включены в рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами, продолжавшееся 24 нед.

Исследование показало, что дорназа альфа значительно улучшает ОФВ₁, по сравнению с плацебо, частота инфекций дыхательных путей уменьшалась даже у больных с минимальным улучшением функции легких, уменьшалась также длительность пребывания в стационаре или дома. У пациентов, получавших дорназу альфа, уменьшалась 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 возрасла [10].

К концу исследования антитела к дорназе альфа определялись у 3–4% больных, причем это были антитела класса IgG, антител класса IgE не было выявлено, и это не сказывалось на эффективности лечения, что соответствует данным о других препаратах, содержащих рекомбинантные белки человека (гормон роста, инсулин) [11].

Таким образом, была показана высокая эффективность и безопасность лекарственного средства. Препарат был рекомендован для длительного лечения больных муковисцидозом. Высокая эффективность дорназы альфа, выявленная у больных муковисцидозом, и рекомендации по его длительному применению предоставили возможность клиницистам использовать дорназу альфа и при других заболеваниях, протекающих с обструкцией дыхательных путей вязкой мокротой и гнойными процессами другой локализации, например при хронических воспалительных заболеваниях легких (ХВЗЛ) другой этиологии. Применение препаратов, способствующих разжижению мокроты, является важным компонентом комплексного лечения детей с ХВЗЛ. Особенностью течения этих заболеваний в детском возрасте является то, что методы элиминации мокроты, такие как лечебная гимнастика, дренаж, массаж менее эффективны, чем у взрослых или подростков. Это связано со сложностями выполнения, особенно детьми младшего возраста, специальных дыхательных маневров. 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. Проведение бронхоскопических санаций является необходимой процедурой для улучшения вентиляции легких. В связи с этим, повышение эффективности системы очищения бронхиального дерева играет важную роль. Применение эффективных муколитических средств в сочетании с энергичной кинезитерапией является одним из возможных решений данной проблемы [1, 12].

Сообщается об эффективном использовании дорназы альфа при лечении детей с хроническими воспали-

тельными заболеваниями легких (врожденные пороки развития легких, локальные пневмосклерозы с бронхоэктазами, первичной цилиарной дискинезией) [12]. Исследование вязкости мокроты, полученной от этих больных, после однократного воздействия Пульмозима *in vitro*, показало, что муколитический эффект препарата сохраняется в течение суток, что подтверждает ранее полученные данные в эксперименте [9]. Но при повторных исследованиях мокроты, полученной у больных после ингаляции лекарства, обнаружилось, что муколитический эффект достигает максимума к 4 ч после ингаляции и снижается к 8 ч, что авторы связывают с дополнительным поступлением вязкого секрета в просвет бронхов в течение 8 ч после ингаляции или элиминацией препарата из бронхиального дерева. Этот факт может служить основанием для рекомендации по 2–3-кратному применению препарата в течение суток (а не 1 раз в сутки), но требует дальнейшего подтверждения. В исследовании отмечено, что дорназа альфа является высокоэффективным муколитическим средством и может использоваться для муколитической терапии у детей с ХВЗЛ, сопровождающихся бронхореей с вязкой мокротой. Препарат может использоваться как в виде ингаляций, так и в виде эндобронхиальных инстилляций. Аллергических реакций отмечено не было. Побочный эффект в виде першения в горле отмечен у 1 больного. Положительный клинический эффект использования препарата сопровождался улучшением параметров функции внешнего дыхания.

О стимулирующем действии дорназы альфа на мукоцилиарный транспорт у больных хроническим бронхитом указывают *Puchelle E. et al.* [13]. Сообщается об эффективном применении дорназы альфа у больных с первичной цилиарной дискинезией [12, 14, 15]. 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, в последующем, бронхоэктазов. Современные методы терапии синдрома включают в себя кинезитерапию, антибактериальные препараты, бронходилататоры и применение муколитических средств. Применение дорназы альфа позволило получить положительный эффект у больных с этим заболеванием.

Опубликован опыт авторов о применении дорназы альфа при РС-вирусном бронхолите [16, 17]. Бронхолит представляет собой инфекционное воспаление бронхола [18]. Этот патологический процесс приводит к некрозу респираторного эпителия и сужению просвета воздухоносных путей. Развивается отек тканей, в просвете бронхола 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) [2]. Рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование 75 больных с РС вирусным бронхолитом показало, что дорназа альфа обеспечивает более выраженное улучшение показателей рентгенографии легких и улучшает состояние больных, по сравнению с плацебо [17]. В исследовании были включены дети младше 2 лет, госпитализированные по поводу РС-вирусного бронхолита. Препарат назначался в дозе 2,5 мг 1 раз в день в ингаляции в течение 5 дней. Побочных эффектов терапии авторами выявлено не было.

В последние годы появились публикации об эффективном использовании препарата при ателектазах, в том числе у недоношенных детей [19, 20]. 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 тела. [19, 20] использовали дорназу альфа 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 препарата 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 [21] и пластическом бронхите [22].

Основной путь введения дорназы альфа — ингаляционный через небулайзер. Вместе с тем, сообщается о введении лекарства в виде инстилляций. Например, *Bush A.* [23] отмечает возможность использования препарата при проведении бронхоскопии детям по экстренным показаниям, как больным муковисцидозом, так и с другими заболеваниями, например, вентилятор-ассоциированной пневмонией и ателектазах. *Slattery DM. et al.* сообщают о положительном эффекте эндобронхиального введения препарата у больных муковисцидозом с ателектазами, резистентными к терапии в течение 2 нед., и также сообщает о возможности использования дорназы альфа при бронхоскопических санациях у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких и астматическом статусе [24]. *Волков И.К. с соавт.* [12] приводят данные об эффективном применении дорназы альфа у детей с хроническими заболеваниями легких (врожденные пороки, синдром цилиарной дискинезии, локальные пневмосклерозы с бронхоэктазами) в виде эндобронхиальных инстилляций в дозе 2,5–5 мг на процедуру. Препарат вводился эндобронхиально, в процессе бронхоскопии больным с гнойным эндобронхитом. Побочных эффектов от эндобронхиального введения препарата не отмечено. Эндоплевральное введение дорназы альфа использовано *Simpson G. et al.* [25].

Положительный терапевтический эффект отмечен у больной с гнойным плевритом, до этого получавшей терапию стрептокиназой без эффекта.

Препарат рекомендован для применения с 5-летнего возраста. Однако опубликованы клинические наблюдения по применению дорназы альфа у детей грудного возраста [16, 19, 20].

Побочные эффекты

Серьезных побочных эффектов терапии дорназой альфа отмечено не было. Сообщается о возможности появления фарингита, ларингита, ринореи, бронхоспазма и гипертермии. Частота побочных эффектов зависит от длительности терапии и колеблется от единичных случаев [12, 17, 27] до 3–16 % [6, 28, 29, 32]. Обычно побочные эффекты имеют преходящий характер и редко требуют отмены терапии [31, 32].

Таким образом, дорназа альфа является эффективным муколитическим средством, может использоваться как в виде ингаляций, так и инстилляций. Эффективность препарата детально исследована у больных муковисцидозом и в меньшей степени при другой патологии, но предварительные данные и результаты клинических наблюдений открывают возможности использования препарата и при других заболеваниях легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Таточенко В.К.* (ред.). Практическая пульмонология детского возраста. М; 2001.
2. *Picot R., Das I., Reid L.* Pus desoxyribonucleic acid and sputum viscosity. *Thorax* 1978; 33: 235–242.
3. *Christopher F., Chase D., Steink K., Milne R.* rhDNase therapy for the treatment of cystic fibrosis patients with mild to moderate lung disease. *J. Clin. Pharmacol. Ther* 1999; 24: 415–426.
4. *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.
5. *Капранов Н.И., Волков И.К., Зоирова Р.* Исследование вязкости мокроты для оценки эффективности муколитической терапии детей больных муковисцидозом. *Вопр. охр. мат.* 1985; 2: 35–39.
6. *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.
7. *Potter J.L., Spector S., Mattheus L.W., Lemni J.* Studies on pulmonary secretions. 3. The nucleic acids in whole pulmonary secretions from patients with cystic fibrosis, bronchoectasis, and laryngectomy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1969; 99: 909–916.
8. *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.
9. *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.
10. *Hodson M.E., Shah P.L.* Dnase trials in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1786–1791.
11. *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.
12. *Волков И.К., Давыдова И.В., Куличихин В.Г., Симонова О.И. и др.* Эффективность дорназы альфа (Пульмозим) у детей с хроническими заболеваниями легких. *Пульмонология* 2003; 3: 79–82.
13. *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.
14. *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.
15. *Yoo Y., Koh Y.Y.* Current treatment for primary ciliary dyskinesia conditions. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2004; 5 (2): 369–377.
16. *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.
17. *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.
18. *Spencer H.* Pathology of the lung. Oxford: Pergamon Press; 1985. 131–165.
19. *Kupeli S., Teksam O., Dogru D., Yurdakok M.* Use of recombinant human DNase in a premature infant with recurrent atelectasis. *Pediatr. Int.* 2003; 45: 584–586.
20. *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.
21. *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.
22. *Manna S.S., Shaw J., Tibby S.M., Durward A.* Treatment of plastic bronchitis in acute chest syndrome of sickle cell disease with intratracheal rhDNase. *Arch. Dis. Childh.* 2003; 88: 626–627.
23. *Bush A.* Bronchoscopy in pediatric intensive care. *Pediatr. Respir. Rev.* 2003; 4 (1): 67–73.
24. *Slattery D.M., Waltz D.A., Denham B. et al.* Bronchoscopically administered recombinant human DNase for lobar atelectasis in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 1 (5): 383–388.
25. *Simpson G., Roomes D., Reeves B.* Successful treatment of empyema thoracis with human recombinant deoxyribonuclease. *Thorax* 2003; 58: 363–366.
26. *Christopher F., Chase D., Steink K., Milne R.* rhDNase therapy for the treatment of cystic fibrosis patients with mild to moderate lung disease. *J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 24: 415–426.
27. *Conway S.P.* Evidence-based medicine in cystic fibrosis: how should practice change? *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34: 242–247.
28. *Quan J.M., Tiddens H.A., Sy J.P. 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.
29. *Sun F., Tai S., Lim T. et al.* Additive effect of dornase alfa and Nacystelyn on transportability and viscoelasticity of cystic fibrosis sputum. *Can. Respir. J.* 2002; 9 (6): 401–406.
30. *Robinson P.J.* Dornase alfa in early cystic fibrosis lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34 (3): 237–241.
31. *Ramsey B.W., Dorkin H.L.* Practical applications of Pulmozyme. *Pediatr. Pulmonol.* 1994; 17: 404–408.
32. *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.

Поступила 20.09.04