

10. Kashiwabara K., Nakamura H., Kishi K. *et al.* Holter electrocardiogram monitoring as an indicator of cardiac involvement of sarcoidosis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1999; 37 (1): 45–50.
11. Kosmorsky G.S., Meisler D.M., Rice T.W. *et al.* Chest computed tomography and mediastinoscopy in the diagnosis of sarcoidosis-associated uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 1998; 126 (1): 132–134.
12. Loddenkemper R., Kloppenborg A., Schoenfeld N. Clinical findings in 715 patients with newly detected pulmonary sarcoidosis — results of a cooperative study in former West Germany and Switzerland: WATL Study Group. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1998; 15 (2): 178–182.
13. Okamoto H., Mizuno K., Ohtoshi E. Cutaneous sarcoidosis with cardiac involvement. *Eur. J. Dermatol.* 1999; 9 (6): 466–469.
14. Rizzato G. The role of thoracic surgery in diagnosing interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulmonol. Med.* 1999; 5 (5): 284–286.
15. Sekiguchi M., Yazaki Y., Morimoto S. Myocardial sarcoidosis. *Nippon Rinsho* 2000; 58 (1): 181–185.
16. Sunac J.P., Lesnik A., Vernhet H. *et al.* High resolution volumic CT in interstitial lung diseases: Preliminary results. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (suppl. 25): 13s, Ref. № 0210.
17. Wirnsberger R.M., de Vries J., Wouters E.F., Drent M. Clinical presentation of sarcoidosis in the Netherlands an epidemiological study. *Neth. J. Med.* 1998; 53 (2): 53–60.

Поступила 16.02.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24-036.12-053.2-085.355

*И.К.Волков, И.В.Давыдова, В.Г.Куличихин, О.И.Симонова,
А.М.Шаталова, О.Ф.Лукина*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОРНАЗЫ АЛЬФА (ПУЛЬМОЗИМ) У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Отдел пульмонологии НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, ИНХС РАН, Москва

EFFICACY OF DORNASE ALFA (PULMOZYME) IN CHILDREN WITH CHRONIC LUNG DISEASES

I.K.Volkov, I.V.Davydova, V.G.Kulichikhin, O.I.Simonova, A.M.Shatalova, O.F.Lukina

Summary

Effect of Pulmozyme is studied in 28 children aged 8 to 16 with chronic lung diseases (14 children with congenital bronchi defects, 6 ones with the Kartagener's syndrome, 2 ones with hypogammaglobulinemia, 6 ones with chronic pneumonia). The drug was given in the dose of 2.5 mg once a day by inhalation. The treatment course was 10 days. Eight children received endobronchial Pulmozyme during bronchoscopic procedure. The sputum viscosity was tested with a rotary viscometer Reotest 2.1 (Germany) using a cone — flat working joint under the standard temperature of 20°C.

The Pulmozyme therapy caused a positive clinical dynamics in all the children such as easier sputum expectoration due to reduction of its viscosity resulted in more effective bronchial drainage and improvement in the patients' general status. The study in vitro showed Pulmozyme to diminish the sputum viscosity and structuring from 10^4 to 10^3 – 10^2 mPa/s; the mucolytic effect of Pulmozyme kept for a day. The sputum viscosity in vitro was investigated before the drug inhalation, just after and in 4 and 8 hrs. The maximal viscosity decrease from 10^4 to 10^3 – 10^2 mPa/s was found 4 hrs after the inhalation followed by the viscosity growth up to the initial level 8 hrs after the inhalation. The adverse effect of Pulmozyme was noted in 1 patient (sore throat). The endobronchial delivery provided fast mucolytic effect and an improved expectoration after the bronchoscopic procedure.

Резюме

Действие пульмозима исследовано у 28 детей в возрасте от 8 до 16 лет с хроническими заболеваниями легких (14 детей с врожденными пороками развития бронхов, 6 с синдромом Картагенера, 2 с гипогаммаглобулинемией, 6 с хронической пневмонией). Препарат назначался в дозе 2,5 мг в ингаляции 1 раз в сутки. Курс лечения составлял 10 дней. 8 детям пульмозим вводился эндобронхиально при бронхоскопии. Вязкость мокроты исследована на ротационном вискозиметре Реотест 2.1 (Германия) с использованием рабочего узла конус–плоскость при стандартной температуре 20°C.

На фоне лечения пульмозимом у всех больных была отмечена положительная клиническая динамика, выражавшаяся в легком откашливании мокроты за счет уменьшения ее вязкости, что приводило к эффективному дренажу трахеобронхиального дерева и улучшало общее состояние пациентов. При исследованиях *in vitro* показано, что добавление пульмозима приводит к снижению

вязкости и степени структурирования мокроты с 10^4 до 10^3 – 10^2 мПа/с; муколитический эффект пульмозима сохраняется в течение суток. *In vivo* вязкость мокроты исследована до ингаляции, сразу после и через 4 и 8 ч. Максимальное снижение вязкости с 10^4 до 10^3 – 10^2 мПа/с отмечено через 4 ч после ингаляции с последующим нарастанием вязкости практически до исходного уровня через 8 ч после ингаляции. Побочный эффект отмечен у 1 больного (першение в горле). При эндобронхиальном введении отмечен быстрый муколитический эффект и улучшение экспекторации после бронхоскопии.

Лечение детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких (ХВЗЛ) представляет серьезную терапевтическую и социальную проблему. Комплексная терапия этих больных включает использование антибактериальных средств, мероприятий по улучшению вентиляции легких, профилактику обострений и реабилитацию. Одной из наиболее важных составляющих лечения является применение средств, способствующих снижению вязкости мокроты и, следовательно, улучшению ее эвакуации из трахеобронхиального дерева [4]. Гиперсекреция в поврежденных бронхах является следствием морфологических и воспалительных изменений в трахеобронхиальном дереве. Скопление вязкого бронхиального секрета ухудшает вентиляцию легких, способствует колонизации бронхов патогенной микрофлорой, снижает эффективность защитных механизмов, таких как мукоцилиарный транспорт и кашель. Для улучшения дренажной функции легких используется ряд мероприятий, включающих достаточную гидратацию, кинезитерапию и применение лекарственных средств, способствующих снижению вязкости бронхиального секрета [3,4].

Вязкость мокроты обусловлена соотношением зольной и гелевой фаз мокроты и в основном содержанием двух макромолекул — мукоидных гликопротеидов и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Главным источником ДНК являются ядра распадающихся полиморфно-ядерных нейтрофилов, которые скапливаются в дыхательных путях, в ответ на хроническую бактериальную инфекцию [7]. 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 [1,2]. Расщепление ДНК способствует снижению вязкости мокроты.

Препарат "дорназа альфа" (Пульмозим®) фирма "Ф.Хоффманн-Ля Рош" (Швейцария) представляет собой очищенный раствор рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы I, вырабатываемый поджелудочной железой и другими тканями. В исследованиях *in vitro* дорназа альфа вызывала гидролиз внеклеточной ДНК в гнойной мокроте больных и значительно снижала ее вязкоэластические свойства [9]. С 1992 г. проведен ряд клинических исследований для оценки эффективности и безопасности этого рекомбинантного фермента у взрослых и детей, больных муковисцидозом (МВ), показавших высокую эффективность и безопасность лекарственного

средства [2,5,6,8–10]. Препарат был рекомендован для длительного лечения больных МВ. Однако ряд других хронических заболеваний легких у детей и подростков, таких как распространенные пороки развития бронхов, иммунодефицитные состояния, синдром цилиарной дискинезии и некоторые другие, также протекают с хроническим гнойным эндобронхитом, а традиционные методы лечения не всегда дают нужный эффект. Необходимость поиска новых методов лечения, направленных на улучшение вязкоэластических свойств секрета слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, является актуальной задачей. В связи с этим применение в педиатрической практике препарата "Пульмозим" в комплексной терапии хронических бронхолегочных заболеваний представляет научно-практический интерес.

Цель исследования — определить эффективность дорназы альфа (пульмозима) у детей с ХВЗЛ.

Материалы и методы

Эффективность пульмозима определялась у 28 детей в возрасте от 8 до 16 лет с хроническими заболеваниями легких. Среди обследованных больных были 14 детей с врожденными пороками развития бронхов, 6 с синдромом Картагенера, 2 с гипогаммаглобулинемией, 6 с хронической пневмонией (локальный пневмосклероз с бронхоэктазами).

Диагнозы устанавливали на основании клинко-лабораторного исследования и при необходимости подтверждали методами бронхологической диагностики (бронхоскопия, бронхография).

Пульмозим назначали в дозе 2,5 мг в ингаляции — 1 ингаляция в сутки. Курс лечения составлял 10 дней. Для ингаляций использовался небулайзер *Pariboy* фирмы "Pari" (Германия).

Помимо лечения пульмозимом, у всех больных применяли методы кинезитерапии, направленные на элиминацию мокроты из трахеобронхиального дерева.

Препарат назначали эндобронхиально 6 детям в процессе бронхоскопии. После осмотра трахеобронхиального дерева и аспирации содержимого пульмозим вводили эндобронхиально в дозе 2,5 мг, разведенный в 5 мл физиологического раствора.

Исследование вязкости мокроты: вязкость определяли на ротационном вискозиметре Реотест 2.1 (Германия) с использованием рабочего узла конус-плоскость при стандартной температуре 20°C. Вычисление реологических параметров проводилось по формулам.

Сдвигающее напряжение: $\tau = c \cdot \alpha$, где τ — сдвигающее напряжение (10^{-1} Па); c — постоянная кону-

са (10^{-1} Па) деления шкалы; α — отсчитываемое деление шкалы на индикаторном приборе (деление шкалы).

Скорость сдвига:

$$D_k = D \frac{v}{50},$$

где D_k — скорректированное значение скорости сдвига (c^{-1}), D — скорость сдвига согласно таблице ступеней (c^{-1}), v — частота сети, Гц. По измеренному сдвигающему напряжению τ и скорости сдвига D вычислялась динамическая вязкость

$$\eta = \frac{\tau}{D} \cdot 100,$$

где η — динамическая вязкость (мПа·с), D — скорость сдвига, c^{-1} .

Для неньютоновских жидкостей по данному уравнению получается так называемая эффективная вязкость.

При использовании коэффициента пересчета $f = 100 \cdot D^{-1}$ вязкость рассчитывали по следующей формуле: $\eta = \tau \cdot f$. Коэффициент с учетом корректировки по частоте имеет следующее значение: $f_k = f \cdot 50 / \eta$.

Исследование вязкости мокроты проводили следующим образом.

1. Проведено исследование реологических свойств мокроты *in vitro* до и после добавления 0,6 мл препарата к образцу мокроты равному 1 мл у 5 пациентов.

2. Исследована мокрота до ингаляции пульмозима, сразу после, через 4 ч и 8 ч после ингаляции препарата.

3. Исследована вязкость мокроты до начала терапии пульмозимом и после окончания 10-дневного курса терапии по 1 ингаляции 2,5 мл 1 раз в день.

Наряду с реологическими свойствами определялась динамика клинических симптомов и функциональных параметров легких. Данные оценивались в % к должным величинам. В качестве должных величин использованы стандарты, разработанные лабораторией функциональной диагностики НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, Москва.

Результаты

На фоне лечения пульмозимом у всех больных была отмечена положительная клиническая динамика, выражавшаяся в легком откашливании мокроты за счет уменьшения ее вязкости, что в свою очередь приводило к эффективному дренажу трахеобронхиального дерева и сопровождалось улучшением общего состояния.

Эффект расценен как хороший и очень хороший у всех больных. Аллергических реакций на фоне 10-дневного курса лечения пульмозимом отмечено не было. Побочный эффект в виде першения в горле отмечен у одного больного.

Реологические исследования мокроты показали, что субстрат представляет собой сильно структурированную тиксотропную вязкоупругую жидкость. Степень структурированности мокроты может быть охарактеризована так называемой петлей гистерези-



Рис. Динамика показателей ФЖЕЛ, ОФВ₁, МОС₂₅ (% должных величин) до и после курса лечения пульмозимом ($n=20$).

са, отражающей скорость восстановления вязкости после интенсивного механического воздействия.

При исследованиях *in vitro* в 4 образцах мокроты было показано, что добавление пульмозима приводит к существенному снижению вязкости и степени структурирования мокроты с 10^4 до 10^3 – 10^2 мПа/с, причем муколитический эффект пульмозима сохранялся в течение суток.

Динамика вязкости мокроты исследована в образцах мокроты у 6 больных до ингаляции, сразу после ингаляции, через 4 и 8 ч после ингаляции. Максимальное снижение вязкости мокроты с 10^4 до 10^3 – 10^2 мПа/с было отмечено через 4 ч после ингаляции с последующим нарастанием вязкости практически до исходного уровня через 8 ч после ингаляции.

У 4 пациентов оценивалось изменение вязкости трахеобронхиального секрета после 10-дневного курса ингаляции пульмозима в дозе 2,5 мг. У всех больных отмечено снижение вязкости секрета с 10^4 до 10^3 мПа/с.

Динамика функциональных параметров легких представлена в таблице и на рисунке. Данные отражают динамику параметров функции внешнего дыхания до лечения пульмозимом и после 10-дневного курса терапии и показывают улучшение функции внешнего дыхания у всех исследованных пациентов, причем ФЖЕЛ увеличилась на 18,2%, ОФВ₁ — на 22,4% и МОС₂₅ — на 38,9% (см. рисунок), что свидетельствует об улучшении бронхиальной проходимости и вентиляции легких.

Наряду с ингаляционным использовано эндобронхиальное введение препарата. Пульмозим вводили в бронхи в процессе бронхоскопии, которая выполнялась 8 больным по лечебно-диагностическим показаниям в дозе 2,5–5 мг на одну инстилляцию. Эндобронхиальное введение пульмозима в виде болюсных инстилляций показало, что препарат быстро разжижает вязкий гнойный секрет и способствует эффективной аспирации содержимого. Побочных эффектов эндобронхиального введения пульмозима отмечено не было.

Динамика показателей функции внешнего дыхания у 20 детей с хроническими заболеваниями легких на фоне лечения пульмозимом

Показатель	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ИТ	ПСВ	МОС ₂₅	МОС ₅₀	МОС ₇₅
До лечения	61,75±10,6	60,25±10,2	100,0±6,7	60,25±8,2	56±9,2	51,75±8,3	45,25±10,3
После лечения	73,0±12,6	73,75±11,6	102,8±4,7	76,25±11,6	77,8±11,3	67,25±8,0	53,0±7,6

Обсуждение

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 этой связи 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 [4].

В проведенных ранее исследованиях было показано, что дорназа альфа способствует улучшению или стабилизации состояния больных МВ [2,5,6,8,9], улучшая дренаж мокроты из бронхиального дерева. Нами препарат использовался у детей с врожденными пороками развития бронхов, синдромом цилиарной дискинезии, иммунодефицитными состояниями и хронической пневмонией. Следует отметить, что эти пациенты наряду с больными МВ представляют наиболее тяжелый контингент больных с ХВЗЛ, госпитализируемых в пульмонологический стационар. Пульмозим назначали этим больным в связи с недостаточной эффективностью муколитической терапии, применяемой ранее.

Исследование вязкости мокроты после однократного воздействия пульмозима *in vitro* показало, что муколитический эффект препарата сохраняется в течение суток, что подтверждают ранее полученные данные в эксперименте [10]. Но исследование повторных порций мокроты, полученных у больных после ингаляции лекарства, показало, что муколитический эффект достигает максимума к 4-м часам после ингаляции и исчезает к 8-ми часам. Возможно, это связано с дополнительным поступлением вязкого се-

крета 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.

Наши данные показали, что препарат 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 у одного больного был незначительным и не потребовал прекращения курса лечения. Положительный клинический эффект использования препарата сопровождался улучшением параметров функции внешнего дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И., Волков И.К., Зоирова Р. Исследование вязкости мокроты для оценки эффективности муколитической терапии детей больных муковисцидозом. Вopr. oхp. мат. 1985; 2: 15–18.
2. 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.
3. Овчаренко С.И. Муколитические (мукоурегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких. Рус. мед. журн., 2002; 10 (4).
4. Тамоченко В.К. (ред.) Практическая пульмонология детского возраста. М.; 2001.
5. Picot R., Das I., Reid L. Pus desoxyribonucleic acid and sputum viscosity. Thorax 1978; 33: 235–242.
6. 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.
7. 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.
8. Conway S.P. Evidence-based medicine in cystic fibrosis: How should practice change? Pediatr. Pulmonol. 2002; 34: 242–247.
9. 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.
10. 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.

Поступила 08.05.03