

О.И. Симонова, Ю.В. Соловьева, Е.М. Васильева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

Муколитик с противовоспалительными свойствами для детей с муковисцидозом: дорназа альфа

Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-93-31

Статья поступила: 13.08.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

При муковисцидозе всегда имеет место хроническое воспаление дыхательных путей. Дорназа альфа, будучи мощным муколитическим средством, также обладает противовоспалительными и антибактериальными свойствами. В статье приведены собственные данные по изучению противовоспалительного действия дорназы альфа посредством оценки показателей системы протеолиза–антипротеолиза. Препарат целесообразно назначать сразу после постановки диагноза, а также при осложнениях (например, развитии хронического полипозного пансинусита). Для достижения полноценного лечебного эффекта препарата необходимо соблюдать правила по его использованию в сочетании с кинезитерапией. Строгое соблюдение предписаний по проведению медикаментозной части базисной терапии при муковисцидозе является залогом стабильности состояния пациента и повышения качества жизни, что способствует активной психологической и социальной адаптации.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, дорназа альфа, хроническое воспаление при муковисцидозе, противовоспалительные и антибактериальные свойства, муколитик, мукостаз, хронический бронхит, хронический полипозный пансинусит, схема применения.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 85–91)

85

ВВЕДЕНИЕ

Терапия муковисцидоза (МВ) на сегодняшний день хорошо известна — базисная терапия включает несколько обязательных компонентов, то есть является комплексной. Качество жизни больного МВ полностью зависит от корректного применения всех составляющих базисной терапии.

Заболевание характеризуется распространенной дисфункцией экзокринных желез, что ведет к широкому спектру проявлений и осложнений. Меняются физические свойства секрета слизистых желез в легких и желудочно-кишечном тракте, он становится необычно густым и вязким. В гене, который отвечает за продукцию секретов желез внешней секреции, возникают мутации (в настоящее время число установленных вариантов составляет

более 2000), что приводит к нарушению соотношения водной и электролитной фракции секретов в сторону увеличения содержания последней. Секрет становится очень вязким, затрудняется его отток, выводные протоки желез расширяются, впоследствии развивается атрофия железистой ткани и прогрессирует фиброз. Именно поэтому одно из основных направлений в терапии МВ — назначение муколитических препаратов [1, 2].

Муколитический эффект дорназы альфа давно знаком врачам, которые наблюдают пациентов с МВ. На протяжении 20 лет этот препарат успешно применяют за рубежом (в России — более 15 лет), и прежде всего как эффективный муколитик, расщепляющий внеклеточную ДНК в гнойной мокроте, нормализующий ее вязко-эластические свойства и улучшающий мукоцилиарный

O.I. Simonova, Y.V. Solovyeva, E.M. Vasilyeva

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

A mucolytic with antiinflammatory qualities for children suffered from cystic fibrosis: dornase alfa

Chronic inflammation of airways always takes place in case of cystic fibrosis. Being a powerful mucolytic, dornase alfa also has antiinflammatory and antibacterial qualities. The article gives the authors' own data on the study of the dornase alfa antiinflammatory action acquired by the assessment of the proteolysis–antiproteolysis system indicators. It is reasonable to prescribe the drug immediately after establishing diagnosis with preventive and medical purposes and in case of complications (e.g., in case of the chronic polypous pansinusitis development). It is necessary to abide by the standards of its application along with kinesitherapy in order to achieve a full-scale medical effect. Strict compliance with the instructions on how to conduct the drug part of baseline therapy in case of cystic fibrosis is an essential condition of patients' stability and improvement in quality of their life which favor active psychological and social adaptation.

Key words: children, mucoviscidosis, dornase alfa, chronic inflammation at mucoviscidosis, antiinflammatory and antibacterial qualities, mucolytic, mucostasis, chronic bronchitis, chronic polypous pansinusitis, dosage schedule.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 85–91)

клиренс [3, 4]. Введение дорназы альфа в базисную терапию МВ существенно снизило уровень смертности и увеличило выживаемость больных [3, 6, 7].

Дорназа альфа (ДНаза) — международное непатентованное название препарата, Пульмозим — торговое (компания-производитель «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария). Человеческая ДНаза (дезоксирибонуклеаза) I была частично очищена из поджелудочной железы, дуоденального сока, сыворотки и мочи человека. Рекомбинантная человеческая ДНаза — это гликопротеин, состоящий из 260 аминокислотных остатков, его структура на 77% гомологична бычьей ДНазе I. Препарат относится к группе так называемых ферментных (протеолитических) муколитиков (R05CB13), что позволяет использовать его в составе базисной терапии в постоянном режиме с момента постановки диагноза «Муковисцидоз» [6]. Применение дорназы альфа разрешено Управлением по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (FDA), где его успешно применяют с 1994 г.

Следует отметить, что из муколитиков протеолитического ферментного происхождения, разрешенных на сегодняшний день для лечения МВ, можно использовать только дорназу альфа. Такие ферменты, как трипсин и химотрипсин, в настоящее время не применяют, поскольку их лечебный эффект минимален по сравнению с выраженными опасными побочными реакциями в виде легочного кровотечения и кровохаркания, бронхоспазма и аллергических реакций.

Некоторые врачи воспринимают дорназу альфа только лишь как муколитик, хотя у препарата есть еще два бесценных свойства, которые необходимы в борьбе с МВ — противовоспалительный и антибактериальный. Именно эти три качества препарата делают его незаменимым [7].

Мукостаз как у здорового человека, так и у больных МВ нарушает очищение слизистой оболочки бронхиального дерева от пылевидных мелких частичек, дыма, газов, которые вдыхает человек из окружающей среды. Однако, микробы и вирусы из воздуха также задерживаются в мелких бронхах и легочной ткани. В свою очередь, сама вязкая слизь является благоприятной средой для колонизации микроорганизмов. Воспалительные процессы, связанные с застойными явлениями слизи и размножением патогенных микробов, постепенно ведут к дисфункции защитных систем в бронхиальной ткани. Нарушается структура эпителиальной ткани, строение и функция цилиарного эпителия. Как известно, в эпителиальной ткани находятся специальные защитные клетки, которые в норме секретируют в просвет бронхов иммуноглобулины класса А (IgA). Доказано, что при МВ содержание подобных белков значительно снижается. Под действием микроорганизмов и воспалительных реакций разрушается каркас бронхов, состоящий из упругой эластической ткани. Бронхи постепенно спадаются, их просвет сужается, что еще больше усугубляет застой слизи и способствует образованию колоний микроорганизмов.

По данным Н. И. Капранова и С. В. Рачинского, у больных МВ нарушены гуморальное звено местного иммунитета (низкий уровень секреторного IgA), снижены противовирусный иммунитет, интерферонообразование

и количество макрофагов и их функция («спящие макрофаги»), фагоцитарная функция лейкоцитов, особенно их микробиоцидное действие [8].

В мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа в большом количестве обнаруживают интерлейкин 8 (IL 8) (главный его источник — альвеолярные макрофаги), С3-компонент комплемента и лейкотриен В, а также цитокины (IL 1, 6; фактор некроза опухолей), играющие важную роль в развитии воспаления у больных МВ. Наряду с этим выявлен дефицит IL 10. В просвете бронхов накапливается большое число нейтрофилов, и разрушаемая нейтрофильная ДНК способствует увеличению вязкости мокроты. Известно о повреждающей роли экзо- (бактериальная флора, особенно синегнойная палочка) и эндогенной эластазы (одним из источников которой являются нейтрофилы).

Огромное количество нейтрофильной эластазы у больных МВ подавляет действие антипротеаз, позволяет им непосредственно и постоянно разрушать как эпителий, так и структурные элементы каркаса бронхиального дерева, что, в свою очередь, усугубляет нарушенную мукоцилиарную функцию и способствует формированию бронхоэктазов. Предполагают, что дефектный белок, кодируемый геном МВ, изменяет условия формирования и количественный состав «сахаров» на поверхности эпителиальной клетки в дыхательных путях, что создает благоприятные условия для адгезии ряда микробов, в частности синегнойной палочки.

Интересно, что аналогичные расстройства — первичные качественные и количественные нарушения секреции слизи — обнаруживают и у пациентов с хроническим бронхитом и бронхоэктазами различного происхождения, присущие больным МВ.

Патоморфологические исследования материалов, полученных от новорожденных, погибших вследствие развития мекониевого илеуса (в 99% случаев имеет МВ-этиологию), свидетельствуют, что у больных в раннем постнатальном периоде легкие оказываются интактными. Одними из первых характерных морфологических изменений в бронхолегочной системе у больных МВ являются гипертрофия бронхиальных желез, закупорка протоков желез густой вязкой слизью и обструкция мелких бронхов. В последующем присоединяется вторичная инфекция с развитием бронхолита, хронического бронхита, бронхоэктазов и перибронхиального воспаления легочной ткани. Высвобождение бактериями и воспалительными клетками токсичных кислородных радикалов и протеолитических ферментов обуславливает прогрессирующее течение патологического процесса.

С одной стороны, при МВ активность системных специфических и неспецифических защитных механизмов даже повышена, с другой — имеются нарушения местных механизмов защиты легких.

При МВ в 100% случаев слизистую оболочку бронхиального дерева заселяют присущие этому заболеванию патогенные микроорганизмы (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia* и др.). Даже у новорожденных с МВ в посевах из бронхов можно обнаружить бактерии, поэтому заболевание всегда протекает с хроническим воспалением дыха-

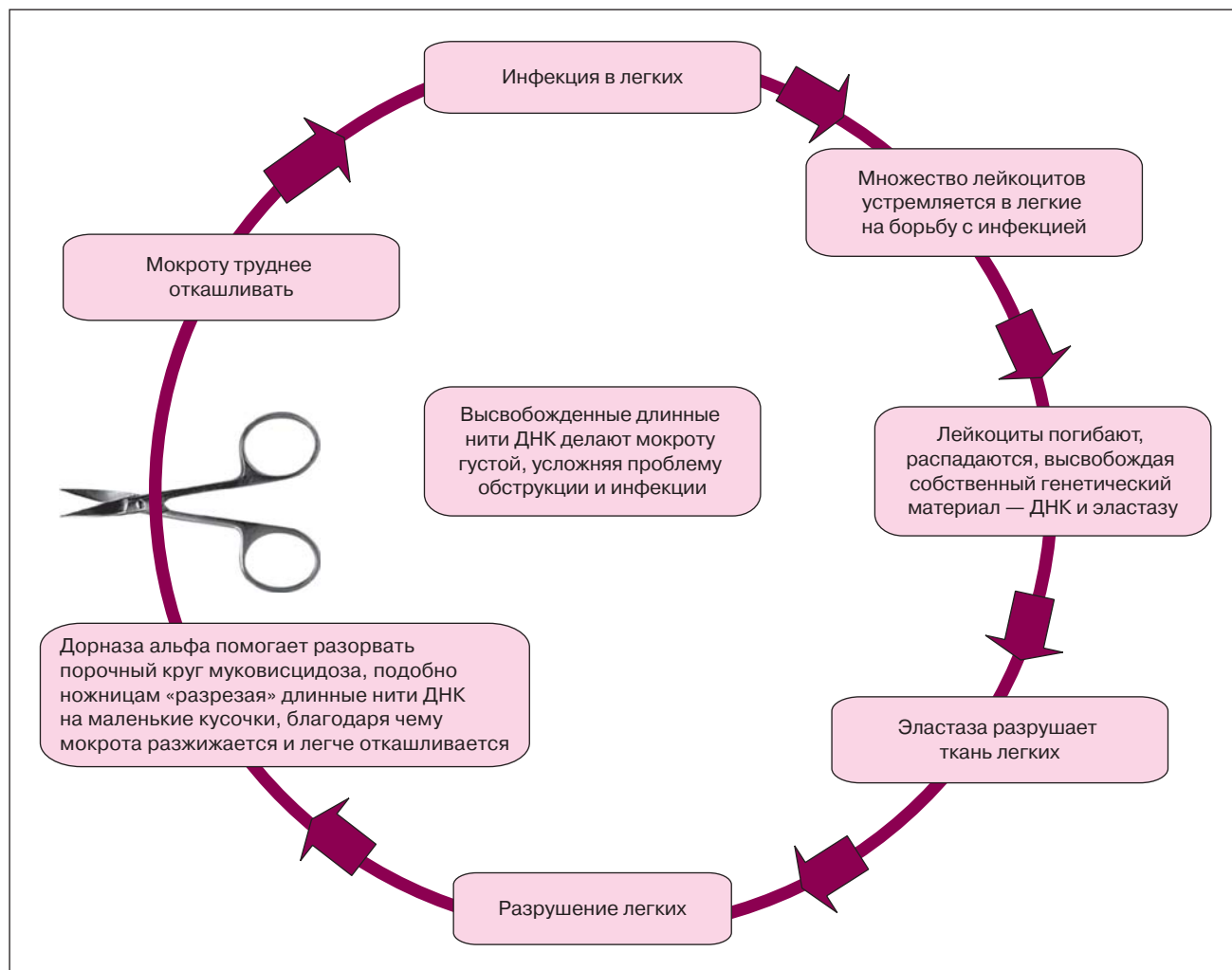
тельных путей, т.е. хроническим бронхитом с периодами обострения (по бронхитическому или пневмоническому типу). Перилиарный слой жидкости в клетках эпителия бронхов постепенно истощается, нарушается мукоцилиарный транспорт, вязкая мокрота застаивается в дыхательных путях [1, 9, 10]. Хроническая бактериальная инфекция сопровождается массивной нейтрофил-доминирующей воспалительной реакцией с высокими концентрациями провоспалительного цитокина IL 8 и высвобождением из гранул нейтрофилов ферментов, таких как эластаза и миелопероксидаза [6, 11–13].

Нейтрофилы разрушаются с высвобождением больших количеств внутриклеточной ДНК. У больных МВ бронхиальное отделяемое содержит от 3 до 15 мг ДНК в 1 мл мокроты. У подавляющего большинства пациентов наблюдались хроническая колонизация патогенными бактериями и хроническое воспаление слизистой оболочки дыхательных путей с выраженным преобладанием нейтрофилов у детей разного возраста (младше 6 мес) и взрослых даже с легким течением МВ и нормальной функцией внешнего дыхания. Результаты исследования показали, что воспаление в нижних дыхательных путях начинается на ранних этапах патологического процесса в легких, т.е. задолго до появления клинической симптоматики. Высвободившаяся ДНК повышает вязкость

секрета дыхательных путей, что существенно нарушает дренаж бронхов и создает условия для размножения бактерий. Вновь развивается инфекция с привлечением в очаг воспаления большого количества нейтрофилов, и высвобождается еще большее количество ДНК. Формируется «порочный круг», разорвать который возможно, только расщепив ДНК и тем самым снизив вязкость мокроты. Этим свойством и обладает дорназа альфа. Препарат действует как молекулярные «ножницы», как бы «разрезая» лишнюю ДНК, содержащуюся в густой мокроте, выстилающей дыхательные пути больных МВ, что ведет к ее разжижению и улучшению дренажа бронхов. У некоторых детей пневмофиброз формируется быстро, уже с раннего возраста. Это еще одна причина назначать данное лекарственное средство как можно раньше — с момента постановки диагноза, не только с лечебной, но и профилактической целью.

Противовоспалительное и антибактериальное действие дорназы альфа реализуется за счет снижения концентрации нейтрофильной эластазы и IL 8 в мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа; уменьшения числа нейтрофилов в последнем; влияния на биофильм мукоидной *P. aeruginosa*; снижения активности матричных металлопротеиназ в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, т.е. уменьшает деструктивный компонент легоч-

Рис. Комплексное действие дорназы альфа



ной ткани при воспалении (рис.) [14, 15]. А профилактика раннего распада легочной ткани и возможность сохранить как можно дольше объем функционирующего легкого — и есть главная цель при лечении МВ.

Серьезной ошибкой является достаточно часто встречающаяся ситуация, когда врач, назначая дорназу альфа только лишь как муколитик, после получения хорошего разжижающего эффекта через несколько дней отменяет препарат, тем самым исключая его дальнейшее противовоспалительное и антибактериальное воздействие. Еще раз необходимо отметить, что является ошибочным не назначать дорназу альфа при так называемой изолированной кишечной форме МВ. Во-первых, изолированных форм при МВ не бывает. Патологические процессы на слизистой оболочке бронхального дерева развиваются при МВ рано, задолго до появления респираторных симптомов и жалоб. Во-вторых, чем раньше начаты профилактические мероприятия, тем меньше разовьется осложнений. В-третьих, при МВ всегда имеет место хронический пансинусит вплоть до развития полипов, поэтому раннее назначение дорназы альфа также важно для профилактики обострений. И, наконец, в-четвертых, максимальный клинический эффект терапии наступает спустя 1 мес непрерывного приема, поэтому начинать оценивать действие лекарства следует не раньше этого срока и, соответственно, не стоит спешить его отменять.

Чтобы полноценно использовать все три свойства дорназы альфа — муколитическое, противовоспалительное и антибактериальное, необходимо соблюдать правила хранения и применения препарата. Важно помнить, что лекарственное средство представляет собой водный раствор без буферных свойств и не должно разводиться или смешиваться с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера. Смешивание с другими препаратами может привести к нежелательным структурным и/или функциональным изменениям дорназы альфа или другого компонента смеси. Наибольшего и стабильного эффекта удастся достичь только при постоянном ежедневном применении препарата и регулярном проведении кинезитерапии. Оптимальное время суток для проведения ингаляций выбирают индивидуально для каждого больного в зависимости от режима дня и отдыха пациента, но всегда строго в одно и то же время [16, 17].

Стандартная доза для одной ингаляции обычно составляет 2500 ЕД (2,5 мг; 1 однократная ампула) 1 раз в сут (иногда в тяжелых случаях у взрослых — 2 раза в день) через специальный компрессорный небулайзер. Все содержимое одной ампулы следует перелить в емкость небулайзера. Для проведения процедур с помощью ингалятора «PARI Sinus» потребуется дополнительно еще 1 ампула в сутки.

Ограничений по возрасту у препарата нет. При необходимости начинать терапию можно уже с рождения.

Проводить ингаляции следует только с помощью джет-небулайзеров, также можно использовать электронный небулайзер мембранного типа (инновационная система). Доказано, что в биохимически неизмененном виде в организм больного препарат можно доставить

с помощью этих приборов. Ультразвуковые небулайзеры категорически не подходят для введения дорназы альфа, поскольку они могут инактивировать препарат или вызывать недопустимые изменения в свойствах аэрозоля.

Эффективность лекарственного средства доказана в длительных наблюдениях за больными как в России, так и за рубежом [6, 18].

Цель исследования: изучить противовоспалительные свойства дорназы альфа при муковисцидозе у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

В отделении пульмонологии и аллергологии ФГБУ «НЦЗД» РАМН в течение 2 лет проводилось исследование по изучению противовоспалительных свойств дорназы альфа (Пульмозима). Под наблюдением находились 64 ребенка с МВ легочно-кишечной формы. Группу сравнения составили 30 здоровых детей.

Методы исследования

Каждому пациенту помимо стандартных биохимических показателей впервые проводили исследование плазмы крови, обогащенной нейтрофилами, с целью определения содержания и активности нейтрофильной эластазы и активности антител к эластазе. Содержание и активность нейтрофильной эластазы определяли иммуноферментным методом на анализаторе «Multiskan» (LabSystems, Финляндия) стандартными наборами фирмы «Bender Medsystems» и «Orgentec», исследовали содержание нейтрофильной эластазы, активность антител к эластазе с использованием стандартных наборов фирмы. Активность нейтрофильной эластазы определяли спектрофотометрически по интенсивности расщепления N-metoxysuccinyl-ALA-ALA-PRO-VAL-L-Nitroanilide при длине волны $\lambda = 440$ нм.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась параметрическими методами с использованием программы Statistica. Коэффициент корреляции определяли по Пирсону. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение содержания активности нейтрофильной эластазы и антиэластазы было впервые проведено в плазме крови у детей с МВ, до этого определение нейтрофильной эластазы проводили у детей раннего возраста с МВ в мокроте [19]. В ряде исследований было показано, что препарат оказывает как муколитическое, так и немукотическое действие в виде снижения содержания нейтрофильной эластазы в мокроте и снижения числа нейтрофилов, содержания нейтрофильной эластазы в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, а также тормозит формирование биопленки *P. aeruginosa*, снижает частоту высева бактериальных культур, в особенности *S. aureus* [20–22].

В нашем исследовании из 64 детей с МВ 47 находились на длительной терапии дорназой альфа (в течение

Таблица. Показатели системы протеолиза–антипротеолиза у детей с муковисцидозом на фоне терапии дорназой альфа

Группа	Показатель			
	Активность нейтрофильной эластазы, ЕД/мл	Содержание нейтрофильной эластазы, нг/мл	Активность антиэластазы, ЕД/мл	Антиэластаза / активность нейтрофильной эластазы
Муковисцидоз ($n = 64$) на базисной терапии	$53,7 \pm 4,0$ $n = 47$ ($p_1 > 0,05$) ($p_2 < 0,05$)	$84,9 \pm 5,0$ $n = 32$ ($p < 0,01$)	$398,7 \pm 24,0$ $n = 41$ ($p > 0,05$)	$7,3 \pm 0,69$ $n = 41$ ($p < 0,05$)
Муковисцидоз фаза обострения	$187,2 \pm 12,6$ $n = 13$ ($p_{1,2} < 0,01$)	$1314,4 \pm 282,1$ $n = 5$ ($p < 0,01$)	$1513,0 \pm 362,0$ $n = 6$ ($p < 0,01$)	$47,8 \pm 6,6$ $n = 7$ ($p < 0,01$)
Группа сравнения ($n = 30$)	$45,4 \pm 7,3$	$127,5 \pm 13,5$	$331,4 \pm 18,0$	$12,3 \pm 1,6$

Примечание. Значения представлены в виде $M \pm m$, n — число наблюдаемых. Достоверность различий: p_1 — по сравнению с группой сравнения, p_2 — по сравнению с фазой обострения.

2–7 лет). Показатели активности нейтрофильной эластазы у этих больных не отличались от показателей в группе сравнения.

13 из 64 пациентов были обследованы в период обострения болезни. Оказалось, что показатели нейтрофильной эластазы у этих больных были высокими по сравнению с таковыми в группе сравнения и показателями у детей без обострения бронхолегочного процесса, которые длительно получали препарат (табл.).

Содержание нейтрофильной эластазы у детей, находившихся на лечении дорназой альфа, было снижено по сравнению с группой сравнения ($p < 0,01$) и составило 84,9 ЕД/мл.

Активность антиэластазы у 41 ребенка из 64, находившихся на лечении изучаемым препаратом, была выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), в то время как у 6 детей без лечения активность антиэластазы почти в 5 раз превышала таковые в группе сравнения. Соотношение активности антиэластазы и собственно активности нейтрофильной эластазы у детей, находившихся на лечении дорназой альфа, было в 1,7 раз ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), а у 7 детей в периоде обострения почти в 4 раза превышало значения в группе сравнения.

Таким образом, было еще раз доказано противовоспалительное действие дорназы альфа у российских детей с МВ, впервые с помощью показателей системы протеолиза–антипротеолиза. Лекарственный препарат способствует снижению воспалительной активности в легких, что подтверждается нашими данными (снижение активности и содержания нейтрофильной эластазы, $p < 0,01$; снижение активности антиэластазы, $p < 0,01$). Было также отмечено, что соотношение антиэластазы и активности нейтрофильной эластазы достоверно снижается на фоне применения данного средства ($p < 0,01$), что еще раз подтверждает его противовоспалительный эффект и объясняет необходимость раннего включения в базисную терапию, больше с профилактической целью.

Кроме того, по нашим данным, нежелательные явления, приведшие к полному прекращению лечения дорназой альфа, наблюдались менее, чем у 3% пациентов, что согласуется с данными других исследователей [4, 7].

Как правило, это были незначительные явления фарингита и изменение голоса, иногда ларингит и кожная сыпь (с зудом или без).

Препарат хорошо совместим с разными лекарственными средствами (антибиотиками, бронходилататорами, глюкокортикоидами, анальгетиками или другими муколитиками), что является ценным свойством при проведении комплексного лечения.

Необходимо соблюдать правильную технику ингаляции дорназы альфа и в обязательном порядке обеспечить пациенту полноценный дренаж бронхиального дерева с помощью специальных дыхательных упражнений, вибромассажа, откашливания (методы кинезитерапии) [22, 23]. При обострении инфекции дыхательных путей на фоне лечения данным лекарственным средством, его применение можно продолжать без какого-либо риска для больного.

В некоторых случаях (при выраженном обострении бронхолегочного процесса, тяжелом состоянии, особенно у подростков и взрослых) дорназу альфа назначают 2 раза в день по 1 ампуле.

Препарат может быть применен по усмотрению лечащего врача при хроническом бронхите другой этиологии, например при синдроме Зиверта–Картагенера с явлениями тотального мукостаза и выраженного воспаления, как при МВ, но коротким курсом (не более 1 нед) [24].

Как совместить ингаляцию дорназы альфа и кинезитерапию? Существует два ответа на этот вопрос.

- С муколитической целью целесообразно применять дорназу альфа перед кинезитерапией. Мокрота станет более жидкой и будет хорошо отходить во время дренажа.
- Однако, с целью достижения противовоспалительного и антибактериального эффекта необходимо, чтобы препарат задержался на стенках бронхов. Именно поэтому иногда целесообразно ингалировать препарат после активного дренирования, чтобы он попал сразу на бронхиальную стенку и как можно дольше задержался на ней.

Таким образом, кинезитерапевт или лечащий врач должны индивидуально планировать комплексное лече-

ние у каждого пациента, рекомендуя ту или иную схему. К примеру, можно провести ингаляцию утром, а вечером сделать дренаж; можно перенести ингаляцию на вечер и совместить ее с кинезитерапией — схемы могут быть разными. Главное при этом, чтобы все три свойства препарата были использованы в полной мере.

Эффективное терапевтическое воздействие дорназа альфа оказывает также при консервативной терапии хронического полипозного синусита у больных МВ. С этой целью следует использовать дополнительно еще 1 ампулу (2,5 мг) для ингаляции с помощью специально небулайзера [25, 26].

В настоящее время во всем мире МВ становится не педиатрической, а терапевтической проблемой. Все больше пациентов благополучно доживают до возраста 18 лет и переходят под наблюдение к терапевту. В связи с этим изменились и задачи педиатра: необходимо не только вовремя поставить правильный диагноз, но и сразу подобрать эффективную базисную терапию, благодаря которой ребенок будет хорошо себя чувствовать, больше времени проводить дома

и в школе и меньше — в больнице, сможет вести активный образ жизни и быть полноценным членом общества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неуклонное соблюдение предписаний медикаментозной части базисной терапии в полном объеме при МВ — залог стабильности состояния пациента и повышения качества его жизни, оно способствует активной психологической и социальной адаптации. Ключевым моментом базисной терапии при МВ является Пульмозим, который необходимо использовать не только как муколитик, но и как противовоспалительное и антибактериальное средство. В профилактических и лечебных целях его целесообразно назначать сразу после постановки диагноза, а также при развитии осложнений в виде хронического полипозного пансинусита. Для достижения полноценного лечебного эффекта препарата необходимо соблюдать правила по его использованию и рационально сочетать с кинезитерапией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Красовский С.А., Романова Л.К., Симонова О.И., Черняев А.Л., Чикина С.Ю. Мукоактивная терапия. Под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. М.: Атмосфера. 2006. С. 104–124.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В. Муковисцидоз. Достижения и проблемы на современном этапе. *Медицинская генетика*. 2004; 9: 398–412.
3. Симонова, О.И., Лукина О.Ф. Дорназа альфа в России: 15 лет спустя. Эффективность препарата в базисной терапии у детей с муковисцидозом. *Вопр. совр. педиатрии*. 2012; 11 (2): 132–139.
4. Капранов Н.И., Гембицкая Т.Е., Симонова О.И., Амелина Е.Л. Опыт длительного применения нового муколитического препарата Пульмозим у больных муковисцидозом. *Тер. архив*. 2001; 1: 55–58.
5. George P.M., Banya W., Pareek N., Bilton D., Cullinan P., Hodson M.E., Simmonds N.J. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ*. 2011; 342: d1008.
6. Pallav L. Shah P, Conway S., Scott S. et al. A case-controlled study with Dornase Alfa to evaluate impact on disease progression over a 4 year period. *J. Respiration*. 2001; 68: 160–164.
7. Симонова О.И. Дорназа альфа: три клинических эффекта. *Педиатрическая фармакология*. 2008; 5 (2): 26–32.
8. Капранов Н.И., Рачинский С.В. Муковисцидоз. Монография. М. 1996. 226 с.
9. Worlitzsch D., Tarran R., Ulrich M. et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of CF patients. *J. Clin. Invest.* 2002; 109 (3): 317–325.
10. Matsui H., Grubb B.R., Tarran R. et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of CF airways disease. *Cell*. 1998; 95: 1005–1015.
11. Sun F., Tai S., Lim T. et al. Additive effect of Dornase Alfa and Nacystelyn on transportability and viscoelasticity of CF sputum. *Can. Respir. J.* 2002; 9 (6): 401–406.
12. Konstan M.W., Berger M. Current understanding of the inflammatory process in CF: onset and etiology. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 24: 137–142.
13. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В. Особенности воспаления при муковисцидозе — мифы и реальность. *Сб. статей и тез. Нац. конгресса по муковисцидозу. Воронеж*. 2005. С. 69–71.
14. Симонова О.И. Возможности применения Пульмозима в педиатрической практике. *Вопр. совр. педиатрии*. 2011; 4: 145–152.
15. Симонова О.И. Комплексная терапия детей с муковисцидозом: рекомендации для педиатра. *Педиатрическая фармакология*. 2006; 3 (6): 44–50.
16. Хрущев С.В., Симонова О.И. Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания: уч. пос. для студентов ВУЗов. М.: Академия. 2006. 304 с.
17. Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., Симонова О.И., Томилова А.Ю. Комплексная помощь детям с муковисцидозом в условиях НЦЗД РАМН. Муковисцидоз. Актуальные вопросы организации помощи. С-Петербург. 2011. С. 8–9.
18. Воронкова А.Ю. Клиническая эффективность и безопасность дорназы альфа в лечении бронхолегочного процесса у детей, больных муковисцидозом. Автореф. ... дис. канд. мед. наук. М. 2004. 23 с.
19. Шелепнева Н.Е., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Шерман В.Д., Никонова В.С. Клиническое значение Пульмозима в комплексной терапии детей раннего возраста, больных муковисцидозом. *Мат-лы 9-го Нац. конгресса по муковисцидозу: «Муковисцидоз у детей и взрослых»*. МО. 2009. 88 с.
20. Ratjen F., Paul K., van Koningsbruggen S. et al. DNA concentrations in BAL fluid of cystic fibrosis patients with early lung disease: influence of treatment with dornase alpha. *Pediatr. Pulmonol.* 2005; 39 (1): 1–4.
21. Frederiksen B., Pressler T., Hansen A., Koch C., Hoiby N. Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. *Acta. Paediatr.* 2006; 95 (9): 1070–1074.
22. Капранов Н.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю. и др. Комплексное лечение муковисцидоза у детей раннего возраста: клиническое значение дорназы альфа. *Клиницист*. 2007; 2: 60–65.
23. Симонова О.И. Ингаляционная терапия: от чего зависит ее эффективность? *Вопр. совр. педиатрии*. 2008; 7 (4): 126–131.
24. Namazova-Baranova L.S., Surkov A.N., Tomilova A.Yu., Simonova O.I., Torshkoeva R.M. Capabilities of liver ultrasound elastography in children with cystic fibrosis. *The 35th European Cystic Fibrosis Conference*, 2012.
25. Mainz J.G., Koitchev A. Management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *J. Cystic. Fibrosis*. 2009; 8: 10–14.
26. Ушакова С.Г., Белавина П.И., Симонова О.И., Карнеева О.В. Новый метод консервативной терапии хронического риносинусита у детей с муковисцидозом. *Вопр. совр. педиатрии*. 2010; 9 (5): 72–79.