

Клиническая эффективность и безопасность пульмозима (дорназа альфа) у детей раннего возраста, больных муковисцидозом

Т.А. Богданова, Н.Ю. Каширская, В.Д. Толстова, Н.И. Капранов

Clinical efficacy and safety of pulmozyme (dornase alpha) in infants with cystic fibrosis

T.A. Bogdanova, N.Yu. Kashirskaya, V.D. Tolstova, N.I. Kapranov

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Пульмозим оказывает мощное муколитическое, противовоспалительное и противомикробное действие и является лидером среди муколитиков. Исследована клиническая эффективность и безопасность длительного применения пульмозима у 112 детей разного возраста, больных смешанной формой муковисцидоза. Наилучшие ($p < 0,05$) показатели эффективности лечения отмечены у детей в возрасте 3 мес — 2 лет: улучшение нутритивного статуса в виде увеличения массо-ростового индекса с 89 до 101% после года лечения, уменьшение частоты респираторных эпизодов с 14,8 до 10,2 дня (после 6 мес лечения) в сочетании с уменьшением длительности курсов внутривенной антибактериальной терапии и снижением частоты принимаемых бронхолитиков, а также улучшение самочувствия у 79% пациентов с тяжелым течением заболевания через 3,2±0,75 нед терапии. Назначение пульмозима целесообразно с 3-месячного возраста детей, сразу после адаптации к ингаляционной терапии. Препарат может применяться при муковисцидозе во всех возрастных группах, но более эффективен у детей в возрасте до 5 лет. У 29,7% детей старше 6 лет и у 25,6% моложе 5 лет выявлены нежелательные реакции, не требующие отмены терапии и имевшие место только при пробном назначении препарата, что свидетельствует о хорошей переносимости пульмозима.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, муколитическая терапия, пульмозим.

Pulmozyme is a leader among mucolytic agents, which has a potent mycolytic effect and anti-inflammatory and antimicrobial activities. The clinical efficacy and safety of chronic administration of pulmozyme were studied in 112 детей of different age who had a mixed form of cystic fibrosis. The children aged 3 months to 2 years showed the best results ($p < 0,05$): nutritional improvement as an increase in the weight-height index from 89 to 101% an year after treatment, a reduction in the rate of respiratory episodes from 14,8 to 10,2 days (after 6-month therapy) along with a decrease in the duration of courses of intravenous antibacterial therapy and in the frequency of taken bronchodilators, and better health in 79% of patients with the severe course of the disease following 3,2±0,75 week therapy. Pulmozyme should be given at 3 months just after adaptation to inhalational therapy. The drug may be used in cystic fibrosis in all age groups, but it is more effective in children less than 5 years of age. Adverse reactions requiring no therapy discontinuance and occurring only in the challenge use of the agent were detected in 29,7% of children less than 6 years of age and in 25,6% of children aged above 5 years, which suggests that pulmozyme is well tolerated.

Key words: children, cystic fibrosis, mucolytic therapy, pulmozyme.

Муковисцидоз — частая моногенно наследуемая патология у детей, является важной медико-социальной проблемой большинства развитых стран. Социальная значимость, в первую очередь, связана с ранней инвалидизацией больных, дорогим лечением жизненно необходимыми лекарственными препаратами и трудностями диагностики.

Следует отметить, что муковисцидоз встречается на всех континентах и во всех этнических группах, однако преимущественно у представителей белой расы, с частотой от 1:600 до 1:25 000 новорожденных [1]. В последние 10 лет существенно увеличилась продолжительность и улучшилось качество

жизни данного контингента больных, и муковисцидоз из безусловно летального заболевания детей постепенно переходит в хроническую патологию взрослых. Средняя продолжительность жизни пациентов приближается к 37 годам (данные 2006 г.), а родившиеся после 2007 г. больные муковисцидозом смогут перешагнуть 60-летний рубеж [2].

Это заболевание всегда было в поле зрения не только врачей и научных работников в нашей стране, но и высших ее органов. Безусловно, войдет в историю РФ 2006 г. как определенный итог в успешном решении вопросов ранней диагностики, адекватного льготного лекарственного обеспечения, а также медико-социальной адаптации и реабилитации детей и взрослых с муковисцидозом. Беспрецедентное решение Правительства и приказ Минздравсоцразвития №185 о включении муковисцидоза в список наследственных болезней,

© Коллектив авторов, 2008

Ros Vestn Perinatol Pediat 2008; 4:35–42

Адрес для корреспонденции: 115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 4, 2008

подлежащих обязательному скринингу у новорожденных, следует признать поворотным пунктом в кардинальном решении данной проблемы.

При условии многолетнего осуществления этой программы будет достигнуто снижение частоты муковисцидоза в нашей стране, что уже произошло в Италии, Франции, Англии. Кроме того, при продолжении действия национальной программы дополнительного лекарственного обеспечения жизненно важными медикаментами больных муковисцидозом будет повышено качество и средняя продолжительность их жизни.

Говоря о массовом скрининге новорожденных, следует заметить, что полученные предварительные результаты пока не вносят ясность в определение частоты муковисцидоза. Так, в Москве частота близка к 1:10 000 новорожденных, в Барнауле, Тюмени и Томске — от 1:2500 до 1:4000 новорожденных. Это свидетельствует о необходимости продолжать данную программу, так как только по установлению истинной частоты в регионах можно будет строить адресную организационно-методическую и медико-социальную работу с больными. В процессе реализации программы скрининга предстоит еще преодолеть ряд сложностей и вопросов как диагностики (транспортировка образцов, грамотное проведение потового теста, ДНК-анализ, регистр больных), так и лечения.

Лечение муковисцидоза комплексное и проводится при активном участии диетологов, физиотерапевтов (кинезитерапевтов), медицинских сестер, психологов и социальных работников. Базисные лечебные мероприятия — кинезитерапия, муколитическая, антибактериальная терапия, заместительная терапия ферментами поджелудочной железы. Наблюдение за больными следует проводить в специализированных региональных центрах, сеть которых в РФ неуклонно растет (сейчас организовано 42 центра).

Микробно-воспалительный процесс в бронхолегочной системе больных муковисцидозом развивается рано (обычно в первые недели или месяцы жизни ребенка), проявляясь гипертрофией бронхиальных слизистых желез и гиперплазией бокаловидных клеток. Результатом этих ранних изменений являются обтурация периферических дыхательных путей, нарушение мукоцилиарного клиренса, инфекция и воспаление [3].

Наиболее частыми микробными агентами у больных муковисцидозом являются *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa* (мукоидная и немуконидная формы). В последнее время возросла роль *Burkholderia cepacia*, для которой характерна полирезистентность к антибиотикам, *E. coli*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter anitratus*, *Alcaligenes* spp.

Патогенез хронической легочной инфекции *P. aeruginosa* при муковисцидозе классифицируется как III тип реакции гиперчувствительности, характеризующейся продукцией антител к большому числу бактериальных антигенов, иммунных комплексов и нейтрофилов. Изначально немуконидные штаммы вскоре трансформируются в мукоидные с формированием биофильма вокруг микроколоний, что делает их резистентными к фагоцитам и ограничивает пенетрацию антибиотиков. Хронической инфекции *P. aeruginosa* предшествуют месяцы и даже годы интермиттирующей или низкой степени колонизации, когда симптомов бактериальной инфекции нижних отделов дыхательных путей либо нет совсем, либо они слабо выражены.

Рост бактерий в бронхиальном дереве у больных муковисцидозом индуцирует значительный выброс нейтрофилов, и в ответ на воспаление возрастает экспрессия провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1В (ИЛ), фактора некроза опухолей- α , ИЛ-6, ИЛ-8 [4]. Повышенная экспрессия этих цитокинов сопровождается уменьшением экспрессии противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [5]. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов стимулирует мобилизацию нейтрофилов и их скопление в бронхолегочной системе. Дегриваты гибнущих нейтрофилов — эластаза, протеаза, оксидазы и цитокины могут непосредственно разрушать легочные структуры, воздействуя на эластин и структурные белки [6, 7]. Кроме того, нейтрофильная эластаза — потенциальный стимулятор продукции ИЛ-8 и бронхиального секрета [8]. Клиническим проявлением порочного круга — инфекция, воспаление и повреждение тканей легких — является прогрессирующее снижение функциональных показателей дыхания.

В развитии данного порочного круга большую роль играет бронхообструкция, патогенез которой сложен. Прежде всего, это гиперпродукция чрезмерно вязкого бронхиального секрета, который, прилипая к стенке мелких бронхов, сужает их просвет. Безусловно, важна и роль инфекции, развивающейся в условиях обструкции, при этом прослеживается определенная последовательность: *St. aureus*, *H. influenzae* и, наконец, присоединение синегнойной инфекции. Воспаление сопровождается морфофункциональными изменениями, вплоть до деструкции стенки бронхов, что, естественно, вносит существенный вклад в обструктивный синдром. Наконец, имеет место аллергический компонент в виде манифестной бронхиальной астмы или гиперреактивности бронхов. Так, по данным Ch. Rolles (1998), в Англии сочетание муковисцидоза и бронхиальной астмы наблюдается у 48% больных.

Терапия обструктивного синдрома при муковисцидозе включает применение бронхорасширяющих

средств (β_2 -агонисты, антихолинергические препараты и теофиллины) и муколитиков с обязательной кинезитерапией, а также противовоспалительные препараты, в том числе антибиотики, стероидные и нестероидные средства, макролиды и др. Кинезитерапия, основной целью которой является очищение бронхиального дерева от вязкой мокроты, блокирующей бронхи и предрасполагающей к инфекционному поражению легких, является одним из малозатратных, но важных и сложных компонентов терапии при муковисцидозе. Регулярная кинезитерапия помогает не только лечить обострения хронического бронхолегочного процесса, но и предупреждать их. Данные литературы [9, 10] и наши собственные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что следует поощрять физическую активность больных, так как физические упражнения и спорт (разумно дозируемый и контролируемый) способствуют наращиванию не только мышечной массы, но и физической работоспособности, что положительно влияет на показатели функции внешнего дыхания, нутритивный и эмоциональный статус, а следовательно, на качество жизни.

Эффективность туалета бронхиального дерева возрастает при комбинации кинезитерапии с бронхолитиками и муколитическими средствами. Среди муколитиков, безусловно, лидером является дорназа альфа (пульмозим, «Ф. Хоффманн — Ля Рош Лтд.», Швейцария), которая обладает мощным муколитическим, а также противовоспалительными и противомикробными свойствами. По мнению М. Hodson, пульмозим будет широко использоваться и при генотерапии муковисцидоза для предварительного очищения слизистой бронхов [9, 10, 11].

Вышеизложенное диктует необходимость дальнейших исследований клинической эффективности и безопасности длительного применения пульмозима у больных муковисцидозом детей разного возраста и с различной степенью поражения бронхолегочной системы, в том числе у больных с тяжелым течением заболевания.

Цель исследования: изучить клиническую эффективность и безопасность дорназы альфа (пульмозим) у детей младшей возрастной группы (до 5 лет), больных муковисцидозом.

Задачи исследования:

- изучить клинико-функциональные особенности изменений бронхолегочной системы при муковисцидозе у детей раннего возраста (до 5 лет);
- проанализировать возможности применения и сравнительную эффективность пульмозима у детей раннего возраста и старшего возраста, больных муковисцидозом.
- исследовать сравнительные клинико-функцио-

нальные показатели эффективности пульмозима у больных муковисцидозом;

- оценить частоту, характер и степень выраженности побочных эффектов пульмозима.

Характеристика детей и методы исследования

Работа выполнена в научно-клиническом отделе муковисцидоза Медико-генетического научного центра (МГНЦ) РАМН на базе отделения медицинской генетики Российской детской клинической больницы Росздрава и детской клинической больницы №13 им Н.Ф. Филатова Москвы. Исследование проводилось по правилам «Качественной клинической практики» (GCP) с разрешения этического комитета МГНЦ РАМН.

Ретроспективно были проанализированы данные из амбулаторных карт 112 детей с верифицированным диагнозом муковисцидоза, проживающих в Москве и Московской области. Из них в возрасте от 3 мес до 5 лет было 68 больных. Кроме того, были выявлены два пациента, которые не включились в дальнейшее исследование, с синдромом стойкой гипертермии и ларинготрахеитом, что потребовало отмены пульмозима. Клиническое обследование и специальные исследования проводились в течение 1 года. Срок применения пульмозима у детей был не менее 6 мес. Средний возраст начала применения пульмозима составил 3,2 мес, 2 детям лечение начали в возрасте 1,5 мес. Группу сравнения (44 пациента) составили дети, наблюдаемые с 1999 г. (А.Ю. Воронкова), когда им впервые был назначен пульмозим в возрасте от 2 лет и старше. В настоящее время средний возраст этих пациентов 11,8 лет.

У всех обследованных детей была смешанная форма заболевания. Диагноз муковисцидоза устанавливался на основании анамнестических данных, особенностей клинической картины с поражением бронхолегочной, гепатобилиарной систем, наличия экзокринной панкреатической недостаточности, оценки физического развития (массо-ростовой индекса), а также следующих дополнительных методов исследования: неонатального скрининга на муковисцидоз путем повторного определения в крови иммунореактивного трипсина (введен в РФ как обязательный для всех новорожденных с января 2007 г.), потового теста, ДНК-диагностики. Дополнительную информацию о диагнозе и состоянии больных получали по данным рентгенологического исследования грудной клетки и придаточных пазух носа, компьютерной томографии легких, результатам микробиологического исследования мокроты, определения уровня эластазы-1 в стуле, копрологического исследования (наличие нейтрального жира), ультразвукового исследования органов брюшной полости и сердца.

Больные младшего возраста (до 5 лет), длительно получавшие пульмозим (68 детей), были разделены на две группы: 1-я группа — 14 детей в возрасте от 3 мес до 2 лет и 2-я группа — 54 ребенка от 2 до 5 лет. Кроме того, мы считали целесообразным разделить наблюдаемых больных на две подгруппы по тяжести течения бронхолегочного процесса на основании степени дыхательной недостаточности, результатов рентгенологического исследования легких, частоты обострений в год. В подгруппу 1А вошли 9 детей со среднетяжелым течением муковисцидоза, в подгруппу 1Б — 5 детей с тяжелым течением болезни. Подгруппу 2А составил 31 пациент со среднетяжелым течением бронхолегочного процесса, подгруппу 2Б — 23 больных с тяжелым течением заболевания.

Группу сравнения (3-ю) составили 44 пациента в возрасте от 6 до 13 лет (в среднем $11,84 \pm 1,09$ года). Группа сравнения была сопоставима с основной группой по тяжести течения муковисцидоза, полу. Эта группа также была разделена на две подгруппы в зависимости от тяжести течения бронхолегочного процесса.

Наблюдаемые нами больные постоянно получали базисную терапию. Для лечения бронхолегочной патологии применяли стандартные муколитики (препараты N-ацетилцистеина и амброксолгидрохлорида), бронхолитики, антибактериальные препараты с учетом высевы микробных агентов и их чувствительности к антибиотикам, проводили кинезитерапию. Для коррекции функции пищеварительной системы назначались микросферические панкреатические ферменты, урсодезоксихолевая кислота, жирорастворимые витамины. Некоторые дети получали постоянные курсы противовоспалительной терапии макролидами или глюкокортикоидной терапии альтернирующим курсом (0,3—0,5 мг/кг в сутки через день) в течение ряда лет (1—5 лет).

Обострение хронического бронхолегочного процесса регистрировалось при наличии 4 и более из 11 признаков обострения муковисцидоза — изменение характера и количества мокроты; увеличение одышки; лихорадка; анорексия и/или потеря массы тела; слабость и/или утомляемость; появление или усиление кровохаркания; усиление кашля; снижение показателей функции внешнего дыхания на 10% по сравнению с предыдущими исследованиями; изменение физикальной картины в легких; рентгенологические изменения, характерные для легочной инфекции; изменение отделяемого придаточных пазух и/или боль при пальпации придаточных пазух.

Оценка тяжести заболевания проводилась по шкалам Швахмана—Брасфильда в модификации С.В. Рачинского и Н.И. Капанова (1987), резуль-

татам рентгенологического обследования — рентгенологический индекс определяли по шкале Крипина—Нормана. Для оценки массы и роста использовали перцентильные графические стандарты, полученные Национальным центром по статистике здоровья (National Centre for Health Statistics — NCHS) и рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения. Все измерения длины и массы тела производили по общепринятой методике (R. Gibson, 1990), определяли процент отклонения их от нормы с учетом возраста и пола детей с подсчетом массо-ростового индекса: фактическая масса 100% (идеальная масса по росту и полу от 110 до 90%). Функция внешнего дыхания оценивалась на аппарате «Eutest-2». Регистрировали форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), пиковую скорость выдоха, минимальную объемную скорость на уровне 25%, 50%, 75% жизненной емкости легких.

Небулайзерные ингаляции с пульмозимом в дозе 2,5 мг у 72% пациентов всех возрастных групп проводились 1 раз в день с помощью компрессорного ингалятора фирмы ПАРИ (Германия). Вместе с компрессорными у 43% детей использовались струйные небулайзеры нового поколения — препарат распыляется сжатым воздухом по принципу Вентури, с возможностью доставки медикаментов в периферические отделы респираторного тракта. С целью повышения эффективности ингаляций пульмозима (с учетом его вязкой структуры) использовались небулайзеры с прерывателем для продления времени ингаляций до 6—7 мин. В зависимости от возраста детей применялись сменные насадки для различной депозиции препарата. У детей до 3—4 лет ингаляции проводились через маску, в том числе в комплектации с РЕР-системой для задержки дыхания на выдохе, что позволило пациентам сочетать ингаляции с одной из методик кинезитерапии.

При такой комплектации ингаляторов проблем с проведением ингаляций не было, детям грудного возраста на обучение респираторной технике при проведении ингаляций требовалось $1,6 \pm 0,3$ мес. Ингаляционная терапия стандартными муколитиками (ацетилцистеином, амброгексалом, физиологическим раствором) проводилась сразу после установления диагноза в среднем в возрасте 1,5 мес. Поэтому к трехмесячному возрасту больные были полностью адаптированы к ингаляционной терапии.

Через 1 ч, после получения муколитического эффекта от пульмозима проводилась кинезитерапия. Формы кинезитерапии определялись индивидуально с учетом возраста пациентов, их физиологических, функциональных и психоэмоциональных особенностей.

Все дети были обследованы в динамике. Проводилось углубленное общеклиническое обследование каждые 3 мес: анализ периферической крови, биохимическое исследование крови, включая протеинограмму, общий анализ мочи, копрология, посев мокроты на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, рентгенография грудной клетки и придаточных пазух носа, электрокардиография и эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, исследование функции внешнего дыхания. Детям из первых двух групп назначался пробный курс лечения пульмозимом на 2 нед с целью выявления аллергических реакций на препарат. В этот период исключалось введение новых продуктов питания и лекарственных препаратов, использование в квартире новой бытовой химии и др.

Главными критериями эффективности применения пульмозима в нашем исследовании были следующие: частота, длительность и тяжесть обострений хронического бронхолегочного процесса (респираторных эпизодов), динамика массо-ростового индекса, объективные изменения в легких (по данным перкуссии, аускультации, рентгенологического исследования), сатурация крови. В группе старших детей и у части детей 2-й группы оценивалась динамика показателей функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ и ОФВ₁). Показатели оценивались ретроспективно до получения пульмозима и в течение года терапии с определенными интервалами (через 1, 3, 6, 12 мес) на фоне лечения препаратом. Кроме того, учитывали самочувствие ребенка, эффективность кинезитерапии (время процедуры, количество мокроты, возможность ее откашливания, что затруднено у многих больных муковисцидозом детей в возрасте до 3 лет из-за отсутствия навыка сплевывать мокроту после дренажа из полости рта).

Для проведения клинического и статистического анализа была создана база данных с использованием пакета прикладных программ для эпидемиологических исследований — Epi Info, а также Statistica for Windows, Version 5, “Stat. Tutorial” в оболочке Microsoft EXCEL. Расчет корреляции между динамикой симптомов муковисцидоза на фоне приема пульмозима и длительностью терапии у больных производили согласно ранговой корреляции Спирмана (R). Использовали параметрический критерий Стьюдента, критерий Фишера, метод χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика групп

Среди наблюдаемых нами больных отмечено незначительное преобладание мальчиков (51,1%).

Первыми клиническими проявлениями муковисцидоза у 12 (10,7%) детей был меконияльный илеус. Кишечный синдром на 1-ом году развития у 82% больных, у 36 (27%) в последующем встречались эпизоды частичной кишечной непроходимости, у 17 (15,5%) — выпадение прямой кишки.

Изменения бронхолегочной системы на 1-ом году жизни появились у 86% детей. В этом же возрасте у 44% больных были отмечены эпизоды бронхообструкции. У 8% детей раннего возраста (1-я группа) в посеве мокроты на флору инфекция не была обнаружена, у 6% выявлены различные грибы, у 3,1% — *Haemophilus influenzae*; наиболее часто (у 66,8%) высеивался золотистый стафилококк (*S. aureus*), затем — *P. aeruginosa* (16,1%). У пациентов 2—5 лет (2-я группа) превалировала *P. aeruginosa* (52,4%), причем ее мукоидная форма. У пациентов 3-й группы высеивали мультирезистентную флору: *B. cepacia* — у 19%, *P. aeruginosa* — у 71,4%, нередко в ассоциации с другими микробными агентами (*S. maltophilia*, *A. xylosoxidans*), грибы, включая *Aspergillus*, *nontuberculous mycobacteria*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas pseudoalcaligenes*, *Ralstonia pickettii*, *Streptococcus pneumoniae*, *Alcaligenes xylosoxidans/xylosoxidans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas mendocina*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Acinetobacter* sp. (у 9,6%).

При объективном осмотре перкуторно над легкими практически у всех (83%) больных имелся коробочный оттенок легочного звука. При аускультации в большинстве случаев (61%) на фоне жесткого дыхания, местами ослабленного, выслушивались влажные разнокалиберные, преимущественно средне- и мелкопузырчатые хрипы над всей поверхностью легких, с преимущественной локализацией справа (у 41%), у большинства — в верхней доле. У 18% больных с признаками дыхательной недостаточности на фоне резко ослабленного дыхания выслушивались крепитация и мелкопузырчатые хрипы.

Рентгенологическая картина легких зависела от длительности болезни, тяжести состояния и фазы заболевания. Наиболее характерным рентгенологическим признаком была гиперинфляция, которая наблюдалась у 17% детей младшей возрастной категории и у 28% детей старшего возраста. Она сочеталась с мелкобуллезными вздутиями, утолщением стенок бронхов, кольцевых и линейных образований, кист на фоне двустороннего усиления и деформации легочного рисунка. Инфильтративные тени были выявлены в 16% случаев в 1-й и 2-й группах, в 22% случаев — в 3-й группе. Ателектазы чаще возникали у детей первого года жизни (у 8,1%), однако встречались и в более старшем возрасте (у 2,4%). На основании балльной оценки рентгенологический индекс по шкале

Криспина—Нормана в среднем по двум младшим группам (1-я и 2-я) равнялся $9,72 \pm 1,41$, по старшей группе — $14,72 \pm 1,29$ балла.

Измерение функции внешнего дыхания производилось у детей начиная с 5—6-летнего возраста (рост более 100 см), имевших достаточные навыки выполнения экспираторного маневра. В ходе статистической обработки достоверными и наиболее информативными были показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁. Скоростные параметры нами были проанализированы, но поскольку оказались недостоверными, в данной публикации не приводятся. Во 2-й группе функция внешнего дыхания была оценена у 11 детей, из них у половины показатели были в норме, у остальных выявлены обструктивные изменения. У 1 пациента младшей группы в начале исследования наблюдались смешанные (обструктивно-рестриктивные) нарушения бронхиальной проводимости. В старшей группе в большинстве случаев (29,1%) была выявлена смешанная форма (обструктивно-рестриктивная) и реже рестриктивная (10,1%), генерализованные крайне тяжелые нарушения функции внешнего дыхания (ОФВ₁-40%) были у 21,2% детей.

Побочные эффекты при применении пульмозима

Нами регистрировались все признаки безопасности применения пульмозима.

При пробном назначении препарата 68 больным младше 5 лет, вошедшим в исследование, у 33 были отмечены следующие нежелательные явления: фарингит, ларингит, ринорея, гипертермия, бронхоспазм. Пациентам с нежелательными явлениями проводилась симптоматическая терапия в течение 5—10 дней, имевшиеся симптомы были купированы и не потребовали отмены препарата. Все побочные эффекты имели место в начале лечения Пульмозимом при пробном курсе, в первые 2 недели терапии.

В дальнейшем нежелательных явлений при длительном применении выявлено не было. Исследование закончили все пациенты. Отдаленных последствий применения ингаляций пульмозима мы не наблюдали. Таким образом, применение пульмозима на протяжении всего исследования характеризовалось его хорошей переносимостью.

Ранее, по данным А.Ю. Воронковой, побочные эффекты при назначении пульмозима отмечались у 29,34% больных МВ. Причем у 8,8% потребовалась его отмена из-за невозможности купирования тяжелых осложнений [12]. По нашим данным, как уже указывалось выше, лишь в 2 случаях из 112 (1,8%) проанализированных амбулаторных карт потребовалась отмена применения пульмозима.

Полученные нами данные соответствуют результатам Европейского регистра за 1994—2000 гг.

По сведениям регистра дети моложе 5 лет (3486 человек) переносят дорназу-альфа по крайней мере столь же хорошо, как и больные более старшего возраста (10 876 человек) [11].

Динамика клинико-функциональных показателей в группах больных

При анализе клинико-функциональных показателей за период наблюдения за пациентами были получены следующие данные. У детей 1-й группы (в возрасте от 3 мес до 2 лет), получавших пульмозим, после года лечения препаратом произошло достоверное увеличение массо-ростового индекса (с 89 до 101%). Частота респираторных эпизодов снизилась уже после полугодового периода терапии ($p < 0,003$) параллельно с уменьшением длительности курсов внутривенной антибактериальной терапии с 14,8 до 10,2 дня. Частота приема бронхолитиков в возрастной дозе после 6 мес лечения также имела достоверное снижение. Предположительно, это связано с улучшением бронхиальной проводимости на фоне патогенетического действия пульмозима на бронхообструктивный синдром, в частности отек, гиперсекрецию слизи. По нашему мнению, полученные результаты указывают на стойкую положительную динамику в легких через полгода лечения пульмозимом. При этом доза β_2 -агонистов не увеличивалась, тогда как вероятность повышения дозы на фоне вирусной инфекции у больных с бронхообструктивным синдромом, по разным источникам, составляет в среднем 86% (табл. 1).

Наши результаты подтвердили данные, полученные ранее А.Ю. Воронковой [12] и свидетельствующие об уменьшении частоты респираторных эпизодов и улучшении самочувствия и состояния детей раннего возраста, что мы склонны связывать с улучшением дренажной функции легких на фоне эффективного дренажа мокроты. Однако недостаточно эффективно разжижить мокроту, нужно эффективно ее вывести, проводя качественную кинезитерапию.

Пациенты обучались кинезитерапии по индивидуальной программе. На протяжении всего исследования проводилась коррекция и расширение кинезитерапевтических методик с учетом способностей родителей и детей. Самочувствие больных значительно улучшилось, особенно у детей с тяжелым течением бронхолегочного процесса. У 79% этих детей улучшение самочувствия в среднем наблюдалось через $3,2 \pm 0,75$ нед терапии, в то же время как у 21% пациентов со среднетяжелым течением муковисцидоза улучшение самочувствия, согласно субъективным показателям, наступило только через $3,83 \pm 0,81$ мес. Выраженность этого показателя определялась в быстром купировании

Таблица 1. Динамика клинико-функциональных показателей в 1-й группе ($M \pm m$)

Показатель	Исходные данные	Срок наблюдения			
		1 мес	3 мес	6 мес	12 мес
МРИ, %	89 $\pm$ 1,3	89 $\pm$ 1,1	89 $\pm$ 1,4	91 $\pm$ 2,0	101,3 $\pm$ 1,8*
ЧРЭ в год	3,1 $\pm$ 1,0	3,2 $\pm$ 1,3	3,0 $\pm$ 1,0	2,5 $\pm$ 1,6*	2,0 $\pm$ 0,26*
Дни АТ за год	14,8 $\pm$ 3,4	15,1 $\pm$ 3,5	14,5 $\pm$ 3,4	17,5 $\pm$ 2,8*	10,2 $\pm$ 2,8*
Сатурация, %	96,9 $\pm$ 1,1	97 $\pm$ 0,8	96,8 $\pm$ 1,2	97,1 $\pm$ 0,77	98,3 $\pm$ 0,32*
ЧИБ за месяц	114,9 $\pm$ 0,6	114,5 $\pm$ 0,7	113,8 $\pm$ 1,3	98,4 $\pm$ 1,5*	95,1 $\pm$ 1,6

Примечание. Здесь и в табл. 3 и 4: МРИ — массо-ростовой индекс; ЧРЭ — частота респираторных эпизодов; АТ — внутривенная антибактериальная терапия; ЧИБ — частота использования бронхолитиков. * — Достоверные показатели ($p < 0,05$) в сравнении с исходными данными.

активного кашля, который появлялся только при обострении заболевания.

Динамика клинико-функциональных данных во 2-й группе (дети в возрасте от 2 до 5 лет) выявила тенденцию к повышению параметров ФЖЕЛ и ОФВ₁ у 11 пациентов. Повышение показателей было зафиксировано в течение 2,2 $\pm$ 0,6 мес назначения препарата в подгруппе 2Б (ОФВ₁ — на 4,21%, ФЖЕЛ — на 2,29%). В дальнейшем эти показатели оставались стабильными в течение всего периода наблюдения, что говорит о стабилизации бронхолегочного процесса (табл. 2).

В этой группе положительная динамика массо-ростового индекса (6%) была в 2 раза меньше, чем в 1-й группе. Частота респираторных эпизодов за время наблюдения, наоборот, продемонстрировала достоверное уменьшение (64%). Поскольку дети получали идентичную терапию, можно сделать вывод, что возраст от 2 до 5 лет является самым благополучным по течению муковисцидоза. В целом в период наблюдения после назначения пульмозима не было отмечено отрицательной динамики по изучаемым параметрам у детей 2 групп.

При анализе показателей состояния бронхолегочной системы в динамике в группе детей старше 6 лет с тяжелым (подгруппа 3Б) и среднетяжелым течением бронхолегочного процесса (подгруппа 3А) было выявлено прогрессирование заболевания с постепенным снижением функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ и ОФВ₁) за весь анализируемый период (табл. 3).

ВЫВОДЫ

1. Тяжесть бронхолегочных нарушений при муковисцидозе нарастает с возрастом и коррелирует со степенью снижения функции внешнего дыхания (ОФВ₁, ФЖЕЛ), нутритивного статуса (массо-ростовой индекс), наличием мукоидной формы *Ps. aeruginosa* и выраженностью воспаления.
2. Пульмозим обладает выраженным муколитическим и противовоспалительным действием, достоверно улучшая клинико-функциональные показатели течения заболевания у больных муковисцидозом.

Таблица 2. Динамика клинико-функциональных показателей во 2-й группе ($M \pm m$)

Показатель	Исходные данные	Срок наблюдения			
		1 мес	3 мес	6 мес	12 мес
ОФВ ₁ , %	75,1 $\pm$ 3,3	80,1 $\pm$ 2,2	81,4 $\pm$ 3,1	80,9 $\pm$ 3,43	81,2 $\pm$ 3,5*
ФЖЕЛ, %	80,6 $\pm$ 1,7	84,82 $\pm$ 2,6	87,1 $\pm$ 2,0*	87,6 $\pm$ 2,9	87,3 $\pm$ 2,8
МРИ, %	93,3 $\pm$ 2,8	93,7 $\pm$ 3,0	92,8 $\pm$ 2,5	93,4 $\pm$ 2,2	99,1 $\pm$ 3,2*
ЧРЭ за год	2,9 $\pm$ 0,2	2,5 $\pm$ 0,7	2,69 $\pm$ 0,29	2,2 $\pm$ 0,5*	1,7 $\pm$ 0,1*
Дни АТ за год	10,8 $\pm$ 3,9	12 $\pm$ 2,7	12,6 $\pm$ 1,5	9,0 $\pm$ 2,4	8,7 $\pm$ 1,1*
Сатурация, %	97,1 $\pm$ 1,1	97 $\pm$ 0,8	96,8 $\pm$ 1,2	97,1 $\pm$ 0,77	98,1 $\pm$ 0,4*
ЧИБ за месяц	68,4 $\pm$ 0,7	71,1 $\pm$ 1,0	70,3 $\pm$ 1,2	61,4 $\pm$ 1,5*	60,9 $\pm$ 1,4

Таблица 3. Динамика клинико-функциональных показателей в 3-й группе ($M \pm m$)

Показатель	Исходные данные	Срок наблюдения			
		1 год	3 мес	6 мес	12 мес
ОФВ ₁ , %	73,5±3,4	75,9±2,1	73,1±3,5	71,3±3,3	68,3±3,2*
ФЖЕЛ, %	84,9±2,8	81,2±2,8	83,1±2,63	81,6±2,96	78,1±2,2
МРИ, %	93,3±2,8	93,7±3,0	92,8±2,5	93,4±2,2	99,1±3,2*
ЧРЭ за год	2,9±0,2	2,5±0,7	2,69±0,29	2,2±0,5*	1,7±0,1*
Дни АТ за год	10,8±3,9	12±2,7	12,6±1,5	9,0±2,4	8,7±1,1*
Сатурация, %	97,1±1,1	97±0,8	96,8±1,2	97,1±0,77	98,1±0,4*
ЧИБ за месяц	131,3±0,7	71,1±1,0	70,3±1,2	61,4±1,5*	60,9±1,4

3. Результаты проведенных исследований и клинических наблюдений свидетельствуют о том, что пульмозим может применяться при муковисцидозе у больных всех возрастных групп, причем у детей младшего возраста его эффективность наиболее выражена.
4. Дети моложе 5 лет переносят дорназу-альфа по крайней мере столь же хорошо, как и больные более старшего возраста, что соответствует данным Европейского регистра за 1994—2000 гг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hodson M.E. Dornase in treatment of chronic bronchitis. Ann Pharmacotherapy 1996; 30: 6: 674—675.
2. Dodge J.A., Lewis P.A., Stanton M. et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the United Kingdom, 1947 to 2003. Eur Res J 2006; 20: 4—51.
3. Koch C., Hoiby N.S. Pathogenesis of cystic fibrosis. Lancet 1993; 341: 1065—1069.
4. Massion P.P., Inou H., Richman-Eisenstat J. et al. Novel Pseudomonas product stimulates interleukin-8 production in airway epithelial cells in vitro. J Clin Invest 1994; 93: 26—32.
5. Ruef C., Jefferson D.M., Schlegel-Hauter S.E., Sueter S. Regulation of cytokine secretion by cystic fibrosis airway epithelial cells. Eur Respir J 1993; 6: 1429—1436.
6. Shmarina G.V., Pukhalsky A.L., Kokarovtseva S.N. et al. Tumor necrosis factor- α /interleukin-10 balance in normal and cystic fibrosis children. Mediators of Inflammation 2001; 10: 191—197.
7. Berger M., Sorensen R.U., Tosi M.F. et al. Complement receptor expression on neutrophils at an inflammatory site the pseudomonas-infected lung in cystic fibrosis. J Clin Invest 1989; 84: 1303—1313.
8. Regnis J.A., Robinson M., Baileu D.L. Mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis and in normal subjects. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 66—71.
9. Hodson M.E., Duncan M.G. Cystic Fibrosis. Hodder Headline Group, London, UK 2000; 477.
10. Lands L. Exercise and Physical Activity in CF. SVB, ACFCQ 2007; 31: 28—30.
11. 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.
12. Воронкова А.Ю. Клиническая эффективность и безопасность дорназы альфа в лечении хронического бронхолегочного процесса у детей, больных муковисцидозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2004; 25.

Поступила 25.06.08