

О.И. Голубцова, С.А. Красовский, С.Л. Кожевникова, Н.И. Капранов

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары

Клинические особенности поражения органов дыхания у детей с муковисцидозом в Чувашской Республике

Контактная информация:

Голубцова Ольга Игоревна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова, заведующая отделением пульмонологии БУ «Республиканская детская клиническая больница» МЗСР ЧР

Адрес: 428020, Чебоксары, ул. Гладкова, д. 27, тел.: (352) 56-03-34, e-mail: vakcina2007@mail.ru

Статья поступила: 27.07.2012 г., принята к печати: 03.08.2012 г.

Муковисцидоз — часто встречающееся наследственно обусловленное заболевание, характеризующееся полиорганной дисфункцией, в т. ч. ранним и тяжелым поражением органов дыхания. Причина заболевания — мутация гена *MBTP* (муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости). Поражение органов дыхания — основной фактор, определяющий прогноз, смертность, качество жизни и инвалидизацию больных. Генетическое обследование детей Чувашии с муковисцидозом показало, что 53,5% хромосом больных — носители мутации *E92K*. С точки зрения генетической эпидемиологии муковисцидоза, чувашская национальность является уникальной, т. к. именно здесь распространенность мутации *E92K* почти в 2 раза превышает частоту самой известной «тяжелой» мутации в мире — *F508del*. Значительное доминирование *E92K* определило клиническую картину муковисцидоза в исследуемой группе, поскольку *E92K* — т. н. мягкая мутация. Ключевым моментом в лечении данной патологии является воздействие на вязкость мокроты. Здесь себя, безусловно, зарекомендовал препарат дорназа альфа, преимущество которого состоит в улучшении реологических свойств мокроты и обусловлено не только уникальными муколитическими свойствами, но и оказываемым противовоспалительным и антибактериальным эффектом.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, хронические неспецифические болезни легких, молекулярно-генетическое исследование, «мягкая» мутация *E92K*, «тяжелая» мутация *F508del*, дорназа альфа.

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз — одно из частых наследственных обусловленных заболеваний, характеризующихся полиорганной дисфункцией, в т. ч. ранним и тяжелым поражением органов дыхания. Частота встречаемости муковисцидоза в Европе в среднем составляет 1:3000–1:3500 новорожденных, в России, по разным оценкам, — от 1:4900 до 1:12 000. Причина

заболевания — мутация гена *MBTP*, расположенного на хромосоме 7. В результате мутации гена секрет, вырабатываемый экзокринными железами, становится чрезмерно вязким, что обуславливает его скопление в просвете бронхов, протоков поджелудочной железы, печени, их полную или частичную обструкцию и вызывает развитие дальнейших патологических процессов [1].

O.I. Golubtsova, S.A. Krasovskiy, S.L. Kozhevnikova, N.I. Kapranov

Chuvash State University name of I.N. Ulyanov, Cheboksary

Clinical characteristics of respiratory involvement in children with cystic fibrosis in the Chuvash republic

Cystic fibrosis is a common hereditary disease, characterized by multiple organ dysfunction, including early and severe involvement of respiratory system. The disease is caused by *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) gene mutation. Respiratory tract involvement is a main factor, predicting outcome, mortality, life quality and morbidity of patients. Genetic examination of Chuvash children demonstrated, that 53,5% of patients' chromosomes are carriers of *E92K* mutation. According to genetic epidemiology of cystic fibrosis, Chuvash ethnic group is unique, as the prevalence of mutation *E92K* in it is almost twice higher than the most common and «severe» mutation in the world — *F508del*. The significant predominance of *E92K* determined the clinical presentation of cystic fibrosis in the examined group, because this mutation refers as «mild». The critical moment in treatment of this disorder is influence on sputum viscosity. Dornase alpha proved itself as an effective drug, which advantages among other agents, improving sputum rheological properties, are caused not only by unique mucolytic effect, but also anti-inflammatory and antibacterial actions.

Key words: cystic fibrosis, children, chronic nonspecific pulmonary diseases, molecular genetic assay, «mild» mutation *E92K*, «severe» mutation *F508 del*, dornase alpha.

Поражение органов дыхания является основным фактором, определяющим прогноз, смертность, качество жизни и инвалидизацию больных муковисцидозом. Уже в детском возрасте, часто на 1-м году жизни, в легких формируются условия для размножения патогенных и условно-патогенных бактерий. Механизмы противомикробной защиты, в норме способные противостоять внешним патогенам, подавлять и предупреждать развитие инфекции, при муковисцидозе оказываются несостоятельными. Особенно резко ослабевают местные механизмы защиты на фоне респираторных вирусных инфекций, «открывающих ворота» для проникновения микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*). Хронический инфекционно-воспалительный процесс со временем приводит к дыхательной недостаточности за счет формирования бронхоэктазов и дефицита пневмосклероза [1].

Центр по диагностике, лечению и реабилитации больных муковисцидозом Чувашской Республики был создан в 2007 г. В настоящее время под наблюдением на базе пульмонологического отделения БУ «Республиканская детская клиническая больница» находится 31 пациент детского возраста, что составляет 63,3% всех зарегистрированных пациентов с муковисцидозом в Чувашии. Ранее в республике комплексного обследования детей с муковисцидозом не проводилось.

Цель исследования: установить клинико-генетические особенности поражения органов дыхания при муковисцидозе у детей Чувашии.

МЕТОДЫ

Участники исследования

Обследован 31 ребенок — 16 мальчиков (51,6%) и 15 девочек (48,4%) в возрасте от 5 мес до 18 лет (средний возраст $8,6 \pm 5,6$ лет). Все дети наблюдались амбулаторно и лечились в пульмонологическом отделении стационара БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздравсоцразвития Чувашии. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации. Диагноз «Муковисцидоз» был установлен на основании клинической картины и положительной потовой пробы и/или обнаружения двух мутаций в гене *MBTP*.

Методы исследования

Комплексное обследование включало: потовую пробу, молекулярно-генетическое исследование, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, бактериологический анализ с помощью селективных сред, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ).

Потовый тест был проведен всем пациентам, двукратно, экспресс-методикой при помощи аппарата «Nanoduct» (Wescor, США).

Молекулярно-генетические исследования выполнены 29 детям (93,5%) в лаборатории ДНК-диагностики ГУ МГНЦ РАМН (Москва).

Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови осуществляли набором реактивов «DNAPrep100» (DIAtom™, Россия) по протоколу производителя. Для исследования 11 инсерционно/делеционных мутаций (*CFTR* *dele*2,3 (*21kb*), *F508del*, *I507del*, *1677delTA*, *2143delT*, *2184insA*, *394delTT*, *3821delT*, *L138ins*, *604insA*, *3944delTG*) использовали методику мультиплексной амплификации. Для регистрации 7 точковых мутаций (*G542X*, *W1282X*, *N1303K*, *R334W* и $3849 + 10\text{kb} > T$, *S1196X*, $621 + 1\text{g} > t$) использовали метод аллель-специфичного лигирования с последующей амплификацией. Одному пациенту проведено определение нуклеотидной последовательности методом прямого автоматического секвенирования на приборе фирмы «Applied Biosystems» (США) согласно протоколу фирмы-производителя.

Микробиологическое исследование мокроты (мазок из зева, мокрота, орофарингеальный смыв) проведено в бактериологической лаборатории Городского центра диагностики (Чебоксары) с помощью селективных сред. Бактериологический мониторинг осуществлен у всех больных не менее 4 раз в год в 2010–2011 гг., до и после лечения. Под хроническим инфицированием дыхательных путей синегнойной палочкой подразумевалось наличие более чем в 50% образцов мокроты *P. aeruginosa* при условии выполнения не менее 4 посевов за последние 12 мес (критерии Leeds).

Исследование ФВД выполнено 18 детям старше 5 лет (58,1%) методом спирометрии на аппарате «Shiller SP-10» (Швейцария) по стандартной методике.

КТ органов грудной клетки в спиральном режиме сканирования проведена 24 больным (77,4%).

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку производили с помощью пакета прикладных программ SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, США). В зависимости от вида распределения мерой центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах). При сравнении средних значений или медиан применяли t -критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни. Для оценки различий категориальных переменных в подгруппах использовали критерий χ^2 или точный метод Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика обследуемой группы представлена в табл. 1.

Первые симптомы поражения органов дыхания у всех детей наблюдались на первом году жизни (в среднем $6,0 \pm 2,8$ мес). В дебюте поражения органов дыхания

Таблица 1. Общая характеристика обследуемой группы

Показатели	В общем по группе	Мальчики	Девочки	p
Возраст, годы	$8,6 \pm 5,6$	$7,3 \pm 5,3$	$10,0 \pm 5,7$	0,19
Возраст установления диагноза, годы	0,9 (2,5)	0,9 (1,9)	0,9 (7,58)	0,34
Хлориды пота, ммоль/л	$108,2 \pm 26,7$	$104,0 \pm 18,2$	$111,6 \pm 32,5$	0,56

Примечание. Все данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение, а возраст установления диагноза — как медиана (интерквартильный размах).

Таблица 2. Аллельная частота мутаций среди детей Чувашии, больных муковисцидозом

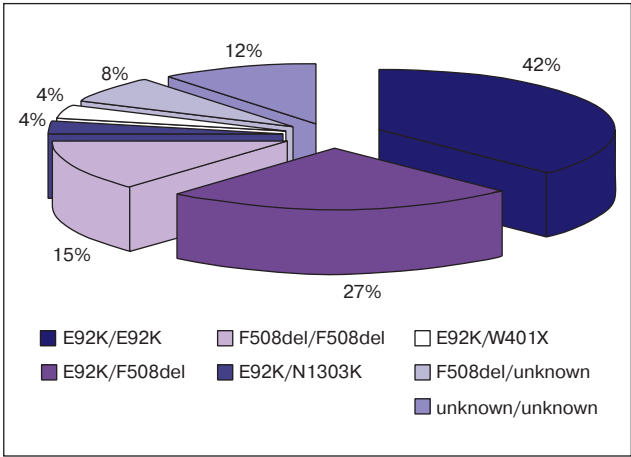
Мутация	Аллельная частота, %
E92K	53,5
F508del	29,3
N1303K	1,7
W401X	1,7
Невыявленные мутации	13,8

встречались следующие симптомы, диагностированные при объективном обследовании: ринит (93,5%), малопродуктивный кашель (96,8%), затрудненное дыхание (80,6%), одышка (74,2%), дистанционные хрипы (74,2%), участие вспомогательной мускулатуры (80,6%).

При генетическом исследовании обнаружены следующие генотипы: E92K/E92K, E92K/F508del, F508del/F508del, E92K/W401X, E92K/N1303K, F508del/unknown и unknown/unknown. Частота встречаемости генотипов представлена на рис. 1, а аллельная частота мутаций — в табл. 2. Доля выявленных аллелей составила 86,2%.

Генетическое обследование показало, что 53,5% хромосом больных муковисцидозом Чувашии — носители мутации E92K. Аллельная частота наиболее распространенной в России мутации F508del в Чувашской Республике составляет 29,3%. При этом у 55,0% пациентов с генотипом E92K мутация выявлена в гомозиготном положении, у 35% — в компаундном состоянии с мутацией F508del и у 10% — с другими мутациями.

Рис. 1. Частота встречаемости генотипов среди детей Чувашии, больных муковисцидозом



У больных раннего школьного возраста параметры ФВД [форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного вдоха за первую секунду (ОФВ₁)] оставались в пределах нормы, их снижение отмечено только у подростков. Показатели спирометрии у обследованных находились в пределах нормы в 77,8% случаев, в 22,2% отмечались легкая или умеренная бронхиальная обструкция. Средние показатели ОФВ₁ по группе составили 84,5 ± 14,7% от должного, а ФЖЕЛ — 98,0 ± 20,1%.

Изменения, видимые на КТ, представлены на рис. 2. У обследуемых детей выявлено увеличение корней легких, реберно-диафрагмальные спайки, ателектаз, эмфизема, слизистые пробки в бронхах, бронхоэктазы, пневмосклероз, пневмофиброз, деформация бронхов.

Микробиологический профиль представлен в табл. 3. У большинства больных высеяна монокультура *S. aureus* либо *P. aeruginosa*, у 7 больных (22,6%) — микст-инфекция вышеупомянутых микроорганизмов. У пациентов старшего возраста частота выделения грамотрицательной флоры достоверно выше, чем у детей раннего возраста. Наряду с бактериальной флорой у 9 больных (29%) отмечался высеив грибов рода *Candida*.

В табл. 4 представлена сравнительная характеристика клинических, функциональных, рентгенологических данных и микробиологического статуса наиболее часто встречающихся в Чувашии генотипов E92K/E92K и E92K/F508del.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые в Чувашской Республике проведено комплексное изучение клинико-генетических особенностей поражения органов дыхания у детей, страдающих муковисцидозом.

Рис. 2. Изменения, обнаруженные при проведении компьютерной томографии у больных муковисцидозом

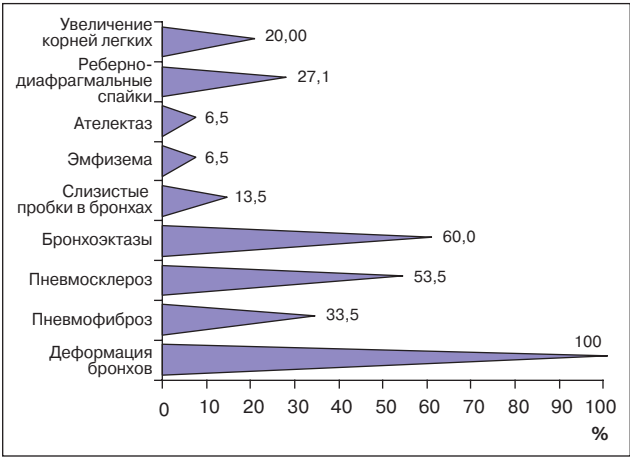


Таблица 3. Этиологическая структура патогенов по данным бактериологического исследования у детей Чувашии, больных муковисцидозом

Показатели	В общем по группе	Мальчики	Девочки	p
<i>S. aureus</i> в монокультуре, n, % от общего числа	15 (48,4%)	7 (46,7%)	8 (53,3%)	0,86
<i>P. aeruginosa</i> в монокультуре или в сочетании с другой микрофлорой, отличной от <i>B. ceratia</i> , n, % от общего числа	15 (48,4%)	9 (60%)	6 (40%)	0,53
<i>B. ceratia</i> в монокультуре или в сочетании с другой микрофлорой, n, % от общего числа	1 (3,2%)	0 (0%)	1 (6,7%)	1,0

Таблица 4. Сравнительная характеристика наиболее частых генотипов, обуславливающих развитие муковисцидоза

Показатели	E92K/E92K	E92K/F508del	p
Возраст, годы	6,8 ± 6,6	7,4 ± 5,7	0,82
Возраст манифестации поражения органов дыхания, мес	8,6 ± 8,5	6,7 ± 9,4	0,82
Возраст установления диагноза, мес	21,6 ± 15,2	44,1 ± 23,2	0,34
ОФВ ₁ , % от должного	90,2 ± 12,4	82,8 ± 16,1	0,28
ФЖЕЛ, % от должного	104,2 ± 14,1	96 ± 18,6	0,56
Деформация бронхов, %	100	100	1,0
Бронхоэктазы, %	27,3	71,4	0,07
Эмфизема/гипервоздушность, %	18,2	42,9	0,26
Пневмосклероз/пневмофиброз, %	27,3	57,1	0,31
Фиброателектаз, %	0	28,6	0,06
Высев <i>P. aeruginosa</i> , %	18,2	71,4	0,02

Примечание. ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

Генетический профиль этих больных вызывает определенный интерес в связи с достаточно высокой встречаемостью мутации *E92K* (аллельная частота 53,5%). Учитывая, что эта мутация обнаружена в семьях, где один или оба родителя относились к чувашской национальности, то можно утверждать, что данная мутация характерна именно для чувашей. Мутация ранее определялась у достаточно ограниченного числа лиц присредиземноморья и ассоциирована с распространенностью у тюркских народов [2, 3], однако ни в одном этносе или географическом регионе мира такой высокой частоты ранее зафиксировано не было. Необходимо отметить, что другие мутации, характерные для определенных народностей, например *CFTR**del**e**2,3* (21kb) у славян, *W1282X* у евреев-ашкенази, *G551D* у кельтов, встречаются в соответствующих этносах с гораздо меньшей частотой, чем *E92K* у чувашей. С точки зрения генетической эпидемиологии муковисцидоза, чувашская национальность является уникальной, т. к. именно здесь распространенность «этнической» мутации *E92K* почти в 2 раза превышает частоту самой известной мутации в мире — *F508del*. Другой важной особенностью генетического профиля обследованной группы оказалось относительно малое число выявленных мутаций *E92K*, *F508del*, *N1303K*, *W401X*, суммарная аллельная частота которых очень высокая — 86,2% за счет доминирования *E92K* и *F508del* (на их долю приходится 82,8%), в то время как в других этносах и странах представительство мутаций муковисцидоза намного более разнообразное, а общее число мутаций в мире уже насчитывает около 2000. Это обстоятельство объясняется достаточной генетической однородностью и в т. ч. значительным преобладанием мутации *E92K* среди чувашских больных. Примечателен факт отсутствия в исследуемой группе таких частых, характерных для России мутаций, как *CFTR**del**e**2,3* (21kb), *2143delT*, *2184insA*, *3849 + 10kbC > T*, *W1282X* и некоторых других. «Тяжелая» мутация *W401X* была определена посредством секвенирования кодирующей части гена. Ранее данная мутация не встречалась на территории России.

Значительное доминирование *E92K* определило клиническую картину муковисцидоза в исследуемой группе. Как известно, клинические эффекты мутаций определяются механизмом поломки (сдвиг рамки считывания,

стоп-мутация, миссенс-замена), в связи с этим замена глутаминовой аминокислоты на лизин в экзоне 4, который кодирует соответствующий трансмембранный домен белка МВТР, приводит к незначительному нарушению структуры белка МВТР [2–4]. Такие мутации называют мягкими, т. к. они приводят к длительному сохранению функции поджелудочной железы, изолированному поражению легких и отсутствию классической картины симметричного поражения бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта. Так и среди обследованных больных: преобладание «мягких» фенотипов определило относительно позднюю диагностику муковисцидоза по клиническим симптомам, у ряда пациентов диагноз верифицировали лишь в подростковом возрасте [2–4].

Респираторный синдром наблюдали у всех обследуемых. Ведущими синдромами поражения органов дыхания у больных муковисцидозом были бронхообструктивный, синдромы дыхательной недостаточности и локального воспаления.

Необходимо отметить, что только у 1/4 пациентов имелись изменения со стороны показателей ФВД, в то время как КТ-признаки поражения бронхолегочной системы, как и клинические симптомы, имели место у всех больных. Это, с одной стороны, демонстрирует КТ как более чувствительный индикатор поражения бронхиального дерева, чем спирометрия, а с другой, говорит о достаточно раннем развитии морфологических изменений легких. Это диктует необходимость ранних превентивных лечебных и профилактических мероприятий, стратегической целью которых является уменьшение степени выраженности инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе.

Ключевым моментом является воздействие на вязкость мокроты как одно из основных звеньев в патогенезе заболевания. Безусловно, важнейшим лекарственным средством в арсенале врачей в последние 15 лет является дорназа альфа (Пульмозим), которую с успехом применяют в нашем центре у всех пациентов. Созданный именно для лечения больных муковисцидозом препарат занял одно из важнейших мест в ежедневной рутинной терапии таких больных. Преимущество дорназы альфа среди средств, улучшающих реологические свойства мокроты, обусловлено не только уникальными муколитическими свойствами, но и противовоспалительным и антибактериальным эффектом. Клиническая эффек-

тивность и безопасность препарата дорназы альфа была продемонстрирована в большом числе международных и отечественных исследований, проведенных за последние 20 лет [5–12]. Одним из значимых исследований стало PEIT (Pulmozyme Early Intervention Trial), началом которому послужила точка зрения о возможном протективном влиянии Пульмозима при раннем его назначении на бронхолегочную систему у пациентов с незначительными нарушениями функции легких (ФЖЕЛ $\geq 70\%$ от должного), но с доказанным воспалительным процессом [5]. В исследование были включены дети от 6 до 10 лет, оно охватило 12 стран (49 центров), было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым и продолжалось 2 года. Результаты исследования показали стойкое длительное улучшение показателей спирометрии (ОФВ₁ и СОС_{25–75}), и достоверное снижение риска возникновения первого обострения [5, 6]. В ряде других исследований продолжительностью от 2 нед до 4 лет, как у взрослых, так и у детей старше 2 лет, как при ингаляции 1 раз в день, так и при 2-кратном применении препарата, как у пациентов с сохранной функцией легких, так и со значительно сниженными показателями респираторной функции, были получены схожие результаты, подтвердившие улучшение функции легких, снижение обсемененности бронхиального дерева патологическими микроорганизмами, улучшение клинического статуса пациентов [6–12]. Следует отметить, что препарат хорошо переносится, побочные явления встречаются очень редко: так, по данным регистра США, их частота составляет не более 0,38% [13]. С внедрением дорназы альфа в ежедневную практику и зарубежные, и отечественные специалисты отметили рост выживаемости подавляющего большинства больных муковисцидозом [14, 15].

Сравнительный анализ поражения бронхолегочной системы в зависимости от верифицированного генотипа затронул клинические данные, результаты КТ, данные спирометрии и микробиологического исследования.

Полученные результаты свидетельствуют о более глубоком поражении органов дыхания в группе компаунд-гетерозигот *E92K* с *F508del* по сравнению с гомозиготами по *E92K*. Несмотря на то, что оба данных сочетания мутаций относятся к т.н. мягким фенотипам, в связи с известным доминированием эффекта «мягкой» мутации над «тяжелой» можно предположить, что более выраженное поражение легких у гетерозигот обусловлено наличием и, соответственно, влиянием «тяжелой» мутации *F508del* в компаунд-гетерозиготном состоянии на эффект «мягкой» мутации *E92K*. Таким образом, данные, представленные авторами, демонстрируют, что бронхолегочное поражение при наличии в генотипе двух «мягких» мутаций менее выражено, нежели при сочетании «тяжелой» и «мягкой» мутации.

Значительное доминирование среди чувашского этноса «мягкой» мутации *E92K*, высокая доля гомозигот по ней, а также отсутствие или позднее развитие панкреатической недостаточности в случае такой мутации предполагают достаточно высокую частоту гиподиагностики муковисцидоза среди подросткового и взрослого населения Чувашской Республики, что требует оптимизации диагностических алгоритмов и выделения групп риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностью генетического профиля детей Чувашской Республики, больных муковисцидозом, является наличие малого числа мутаций со значительным преобладанием т.н. мягкой мутации *E92K*.

Клиническая и КТ-картина поражения органов дыхания имеют место у всех пациентов с муковисцидозом. При этом данные спирометрии находятся ниже предела нормальных возрастных значений только у 1/4 больных.

Наличие в «мягком» генотипе «тяжелой» мутации *F508del* определяет более тяжелое поражение бронхолегочной системы по сравнению с гомозиготами по «мягким» мутациям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Муковисцидоз (современные достижения и актуальные проблемы). Методические рекомендации. Изд. 3-е (1-е — 2001), пер. и доп. / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. М.: ООО «4ТЕ Арт». 2008. 123 с.
2. Петрова Н.В. Молекулярно-генетические и клинко-генотипические особенности муковисцидоза в российских популяциях. Автореф. ... дис. докт. мед. наук. М. 2009. 42 с.
3. Castellani C., Cuppens H., Macek Jr. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibr.* 2008; 7: 179–196.
4. Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. С.-Пб.: Интермедика. 2002. 256 с.
5. Robinson P.J. Dornase alfa in early cystic fibrosis lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34: 237–241.
6. Quan J.M., Tiddens H.A.W.M., Sy J.P. et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in patients with cystic fibrosis and mild lung function abnormalities. *J. Pediatr.* 2001; 139: 813–820.
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. 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.
9. Hodson M.E., Shah P.L. Dnase trials in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1786–1791.
10. Harms H.K., Matouk E., Tournier G. et al. Multicenter, open-label study of recombinant human DNase in cystic fibrosis patients with moderate lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 26: 155–161.
11. Shah P.L., Bush A., Canny G.J. et al. Recombinant human DNase I in cystic fibrosis patients with severe pulmonary disease: a short-term, double-blind study followed by six months open-label treatment. *Eur. Respir. J.* 1995; 954–958.
12. McCoy K., Hamilton S., Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. *Chest.* 1996; 110: 889–895.
13. McKenzie S.G., Chowdhury S., Strandvik B. et al. Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42 (10): 928–937.
14. Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л. и др. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. *Пульмонология.* 2012; 3: 79–86.
15. George P.M., Bilton D., Hodson M.E. et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ.* 2011; 342: d1008 doi:10.1136/bmj.d1008.