

Н.И. Капранов,
А.Ю. Воронкова,
Н.Ю. Каширская,
В.Д. Толстова

ГУ Медико-генетический
научный центр РАМН, Москва

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДОРНАЗЫ АЛЬФА

Контакты: Николай Иванович Капранов: russia-cf@mtu-net.ru

Муковисцидоз — одно из наиболее частых моногенно наследуемых заболеваний с полиорганной манифестацией. Необходимы ранняя диагностика муковисцидоза и адекватное своевременное лечение эффективными современными препаратами. Данные литературы и наш собственный опыт свидетельствуют о целесообразности назначения Пульмозима, обладающего выраженным муколитическим, противовоспалительным и, опосредованно, противомикробным эффектом. Раннее назначение Пульмозима способствует улучшению функции легких, профилактике респираторных эпизодов, снижению воспалительной активности в легких.

Препарат следует включать в базисную терапию муковисцидоза сразу после установки диагноза.

Ключевые слова: муковисцидоз, детский возраст, дорназа альфа

COMBINED TREATMENT FOR CYSTIC FIBROSIS IN INFANTS: CLINICAL VALUE OF DORNASE ALPHA

N.I. Kapranov, A.Yu. Voronkova, N.Yu. Kashirskaya, V.D. Tolstova

Medicogenetic Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Cystic fibrosis is one of the most frequent monogenic heritable diseases with multiple organ manifestation. Early diagnosis and adequate well-timed treatment with up-to-date effective drugs are of great importance. Publications data and our own experience prove that Pulmozyme has marked mucolytic, anti-inflammatory and, indirectly, antimicrobial effects. Early administration of Pulmozyme promotes lung function improvement, preventing respiratory events, and decreases inflammatory activity in lungs. Pulmozyme is to be included to basic therapy of cystic fibrosis straight after diagnosis.

Key words: cystic fibrosis, children, dornase alpha

Введение

Муковисцидоз (МВ) — одно из наиболее частых моногенно наследуемых заболеваний с полиорганной манифестацией. МВ является важной медико-социальной проблемой, что связано с ранней инвалидизацией, необходимостью постоянного лечения и активного диспансерного наблюдения, проблемой ранней диагностики. В настоящее время на учете в Российском центре муковисцидоза находятся около 1800 больных (по нашим расчетам, их должно быть не меньше 12 000), при этом доля взрослых составляет около 20%.

Лечение МВ комплексное и проводится при активном участии диетологов, физиотерапевтов (кинезитерапевтов), медицинских сестер, психологов и социальных работников. Базисные лечебные мероприятия — кинезитерапия, муколитическая, антибактериальная терапия (АТ), заместительная терапия ферментами поджелудочной железы. Наблюдение за больными МВ следует проводить в специализированных региональных центрах, сеть которых в РФ неуклонно растет (сейчас организовано 38 центров).

Стандарты помощи больным МВ в РФ.

Роль неонатального скрининга

Министерством здравоохранения и социального развития РФ утверждены стандарты по оказанию помощи больным МВ (Приложение 1 к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22.11.04 № 253 «Стандарт медицинской помощи больным муковисцидозом» по оказанию амбулаторной помощи и приказ от 22.02.06 № 107 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным кистозным фиброзом» при оказании дорогостоящей (высокотехнологичной) медицинской помощи для стационарного лечения).

Решением Правительства Российской Федерации и соответствующим Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (приказ № 185 от 22.03.06) МВ включен в перечень наследственных заболеваний, подлежащих обязательному неонатальному скринингу. Следует отметить, что число национальных программ скрининга на муковисцидоз в настоя-

шее время ограничено, хотя планируется их масштабное внедрение в большинстве развитых стран. Это связано, с одной стороны, с огромными затратами на лечение данного контингента больных (табл. 1), а с другой, очевидными преимуществами для больных МВ, у которых диагноз поставлен по результатам неонатального скрининга: улучшением нутритивного статуса, увеличением продолжительности жизни (рис. 1), меньшими (в несколько раз) затратами на диагностику и лечение.

Роль микробно-воспалительного процесса в патогенезе МВ

Микробно-воспалительный процесс в бронхолегочной системе больных МВ развивается рано, обычно в первые недели или месяцы жизни ребенка в виде гипертрофии бронхиальных слизистых желез и гиперплазии бокаловидных клеток. Результатом этих ранних изменений являются обтурация периферических дыхательных путей, нарушение мукоцилиарного клиренса, инфекция и воспаление [1]. Следует отметить, что большинство исследователей придерживаются, казалось бы, вполне логичного мнения о первичности инфекции. Однако немало сторонников (они приводят убедительные данные) и обратной точки зрения.

Как уже сказано, воспаление и хроническая респираторная инфекция обычно развиваются очень рано и играют определяющую роль в течении МВ, являясь причиной летального исхода более чем у 90% больных.

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

Патогенез хронической легочной инфекции *P. aeruginosa* при МВ классифицируется как III тип реакции гиперчувствительности, характеризующейся продукцией антител против большого числа бактериальных антигенов, иммунных комплексов и большого числа нейтрофилов. Изначально немуюкоидные штаммы вскоре трансформируются в мукоидные с формированием биофильма вокруг микроколоний, что делает их резис-

Таблица 1. Средняя стоимость лечения больного МВ в год (в долларах США)

Страна (регион)	Стоимость лечения
США	28 000
Великобритания	31 000
Германия	29 200
Россия (Москва)	23 830
Россия (Московская область)	10 000

стентными к фагоцитам и ограничивает пенетрацию антибиотиков.

Хронической инфекции *P. aeruginosa* предшествуют месяцы и даже годы интермиттирующей или низкой степени колонизации, когда симптомов либо нет совсем, либо симптоматика бактериальной инфекции нижних отделов дыхательных путей слабо выражена [2]. Повышение уровня специфических антител к антигенам *P. aeruginosa* может активировать комплемент с привлечением и активацией нейтрофилов. Высокореактивные формы молекулярного O₂, продуцируемого во время НАДФ-зависимых реакций, могут активировать гены *P. aeruginosa*, кодирующие продукцию альгината.

Хроническое воспаление неизбежно ведет к повреждению легочных структур. Выраженное воспаление определяется уже у трети больных в грудном возрасте. В ответ на воспаление стенки бронхов реагируют утолщением, изменяя геометрию, и увеличением числа гладкомышечных клеток бронхов, причем воспалительный процесс более выражен в периферических дыхательных путях. Как результат — изменение их геометрии более тяжелое, чем в крупных бронхах. Толщина стенок периферических бронхов

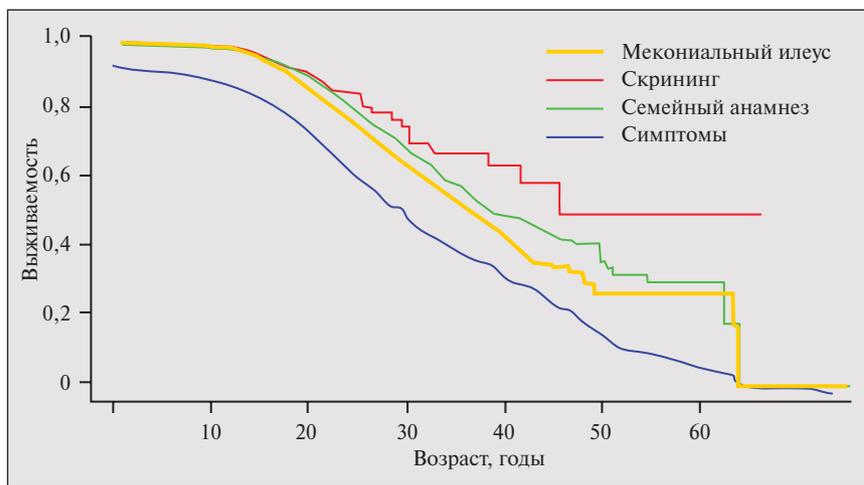


Рис. 1. Влияние ранней диагностики МВ с помощью неонатального скрининга на выживаемость больных (Адаптировано из: Lai et al. Am J Epidemiol 2004; 159(6):537—46)

у больных МВ, подвергнутых трансплантации легких, более чем в 3 раза превышает таковую у курильщиков, оперированных по поводу новообразования легких, а в конечной стадии болезни больше, чем у больных бронхиальной астмой, умерших в астматическом статусе.

Рост бактерий в бронхиальном дереве у больных МВ индуцирует значительный выброс нейтрофилов, и в ответ на воспаление возрастает экспрессия провоспалительных цитокинов — ИЛ-1В, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 [3]. Транскрипция провоспалительных цитокинов, как недавно было показано, регулируется ядерным фактором NF- κ B и AR $_1$ -транскрипционным фактором белка активатора [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. Дериваты 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 (рис. 2).



Рис. 2. Схема нарушения функции бронхолегочной системы у больных МВ

Ранняя терапия бронхолегочных нарушений у больных МВ: современные подходы

В последние годы отмечено замедление увеличения средней продолжительности жизни больных МВ, что наблюдается и нами (рис. 3). В связи с этим необходимы не только ранняя диагностика МВ, но и адекватное своевременное лечение эффективными современными препаратами. К последним можно отнести антибактериальные препараты (особенно антисинегнойные: цефалоспорины III–IV поколений, фторхинолоны, карбапенемы), муколитические препараты (дорназа альфа, ацетилцистеин, амброксола гидрохлорид), кортикостероиды (альтернирующие курсы малых доз преднизолона, топические стероиды, комбинированные препараты) и макролиды (с их противовоспалительным и иммуномодулирующим действием). Клинико-функциональная эффективность и безопасность большинства применяемых средств хорошо изучены, в том числе и в нашей стране.

Ранняя терапия бронхолегочных изменений была главной темой выступлений проф. Н.А. Tiddens, М.Е. Hodson и С. Koch на симпозиуме в рамках 27-й Европейской конференции по муковисцидозу (Бирмингем, Великобритания; 2004): подчеркивались исключительная важность их адекватного лечения и трудность объективной оценки его эффективности в повседневной практике, несмотря на явные признаки инфекции и воспаления в раннем возрасте. У новорожденных и детей грудного возраста оценка функции внешнего дыхания (ФВД) затруднена, а методики измерений еще не стандартизированы. Тем не менее у новорожденных с МВ достоверно установлено нарушение функции легких, особенно в периферических отделах. Последняя улучшается при терапии инфекции или назначении дорназы альфа (Пульмозим, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»; Швейцария). Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) представляется адекватной альтернативой измерениям функции легких в аспекте ранней оценки тяжести заболевания легких. КТВР позволяет выявить такие аномалии, как бронхоэктазы, утолщение стенок бронхов, слизистые пробки, ателектазы и воздушные ловушки даже у больных МВ детей с нормальными показателями функции легких. Показано, что Пульмозим улучшает результаты КТВР и эффективен у больных МВ младшей возрастной группы.

S. McKenzie (Виктория, Канада) представила данные по эффективности и безопасности Пульмозима. В течение 2 лет ФВД оставалась стабильной у пациентов, принимавших Пульмозим, но неуклонно снижалась у больных, его не получавших. Более того, уже на первом году приема Пульмозима число обострений было меньше, чем за год до на-

значения препарата, тогда как у больных, не получавших Пульмозим, число обострений увеличивалось с каждым годом. Максимальный терапевтический эффект препарата наблюдался у пациентов младшего возраста, причем в группе пациентов младше 5 лет на фоне терапии Пульмозимом отмечалось меньше серьезных респираторных нежелательных явлений, чем вне терапии препаратом. Так как большинство серьезных респираторных нежелательных явлений у детей младше 5 лет были обострениями МВ в форме заболеваний легких, в результате анализа безопасности в этой возрастной группе обнаружено снижение частоты обострений на фоне терапии Пульмозимом.

Д-р F. Ratjen (Эссен, Германия) представил результаты 3-летнего мультицентрового клинического исследования, в рамках которого оценивалось влияние Пульмозима на маркеры воспаления в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ). За 3 года исследования процент нейтрофилов в ЖБАЛ достоверно увеличивался у больных контрольной группы и оставался стабильным в группе Пульмозима. Активность ИЛ-8 и эластазы также достоверно повышалась у больных, не получающих Пульмозим. Сходные тенденции, хотя и статистически незначимые, наблюдались в отношении других маркеров воспаления [9].

Таким образом, у больных МВ с нормальными показателями функции легких терапия Пульмозимом в течение 3 лет предотвращает прогрессирование нейтрофильного воспаления в дыхательных путях, которое наблюдается у больных, не получающих лечения этим препаратом. Полученные результаты свидетельствуют, что Пульмозим обладает отчетливыми, вероятно опосредованными, противовоспалительными свойствами и, следовательно, показан для ранней терапии МВ. Более того, проф. Hodson предположила, что Пульмозим будет использоваться и при генной терапии для улучшения проникающей способности рекомбинантных генов в мокроту и дыхательные пути.

Клиническая эффективность и безопасность Пульмозима у детей младшего возраста с МВ: собственные данные

Для изучения клинической эффективности и безопасности дорназы альфа (Пульмозим) мы обследовали 108 пациентов. Исследование проводилось в течение 3 лет. Назначению Пульмозима предшествовало ретроспективное изучение историй болезни в течение 1 года с последующим наблюдением за больными в течение 2 лет применения данного препарата.

Пульмозим применяли однократно в дозе 2,5 мг в виде ингаляций через компрессорный небулайзер. Всем больным перед началом терапии Пульмозимом проводился пробный курс лечения; об-

щее самочувствие, характер откашливания, физикальная картина в легких, показатели ФВД оценивали до начала и через 2 нед после начала терапии, чтобы выявить возможные нежелательные реакции. По результатам пробного курса лечения из исследования исключили 6 больных в связи с развитием нежелательных явлений. Дети, у которых не было нежелательных явлений, были включены в исследование.

Основную группу составили 62 ребенка, длительно получавших Пульмозим и закончивших исследование. В основной группе была выделена подгруппа из 10 (16%) детей младше 5 лет. Детям контрольной группы (n=40), сопоставимой с основной по возрасту, полу, тяжести течения МВ, Пульмозим к базисной терапии не добавляли. Все включенные в исследование дети контрольной группы постоянно получали необходимую базисную терапию, их семьи не имели проблем с приобретением антибактериальных препаратов для лечения обострений хронического бронхолегочного процесса или проведения профилактических курсов АТ. В качестве стандартной муколитической терапии использовали традиционные препараты N-ацетилцистеина и амброксола гидрохлорида в сочетании или в виде монотерапии, в ингаляциях или внутрь. В контрольной группе также была выделена подгруппа детей младше 5 лет (10 детей, 25%).

Все дети находились на активном диспансерном наблюдении — плановые амбулаторные приемы проводились с частотой 4 раза в год, при необходимости чаще. При ежеквартальном осмотре дети проходили стандартное обследование, включавшее антропометрию, оценку ФВД (дети от 6 лет и старше), общий анализ крови, общий анализ мочи, копрологическое исследование, посев мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам; проводился полный клинический осмотр. Один раз в год каждый ребенок проходил углубленное обследование, включая ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости и почек, биохимический анализ крови с определением следующих показателей: общий белок, альбумины, протеинограмма, мочевины, креатинин, холестерин, триглицериды, электролиты (K⁺, Na⁺, Ca⁺⁺), сыворо-

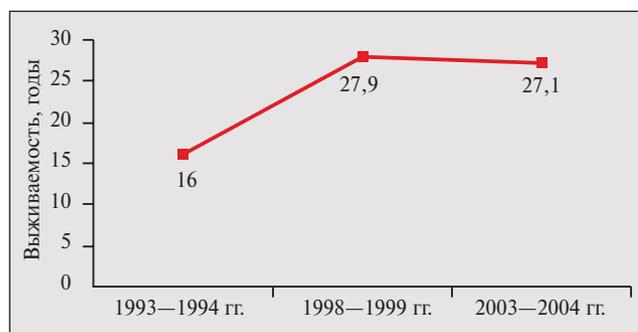


Рис. 3. Продолжительность жизни больных МВ (Москва)

Таблица 2. *Динамика клинико-функциональных показателей в основной группе у детей младше 5 лет (n=10)*

Показатель	Срок наблюдения, мес			
	-12	0	12	24
МРИ, %	88,0±1,3	90,0±1,4	93,3±1,9	94,0±2,7*, +
ЧРЭ в год	—	2,3±0,2	1,5±0,2	1,4±0,1*
АТ, дней в год	—	17,5±3,4	13,3±2,8	11,4±2,5*

Примечание. Здесь и в табл. 3: ЧРЭ — частота респираторных эпизодов. Данные представлены как $M \pm m$. $p < 0,05$: *по сравнению с исходными показателями (начало исследования — срок 0 мес); +по сравнению с показателями на сроке 12 мес.

точное железо, АЛТ, АСТ, ЛДГ, гамма-ГТП, глюкоза, амилаза и др. (по показаниям). При обострении бронхолегочного процесса детей госпитализировали в стационар или назначали внутривенную антибактериальную терапию на дому.

Для обработки данных применяли методы непараметрической статистики с использованием критериев Вилкоксона и Манна — Уитни, t критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica for Windows (StatSoft Inc).

При анализе клинико-функциональных показателей за период наблюдения в группе детей младше 5 лет, получавших Пульмозим, произошло достоверное увеличение массо-ростового индекса (МРИ) — с 90 до 94% ($p < 0,05$) с одновременным снижением частоты респираторных эпизодов ($p < 0,005$). Длительность курсов внутривенной АТ достоверно сократилась с 17,5 до 11,4 дня к 24 мес терапии (табл. 2).

Уменьшение частоты респираторных эпизодов происходило опосредованно, благодаря лучшему очищению бронхиального дерева, за счет уменьшения синдрома мукостаза на фоне терапии Пульмозимом. В основной группе все дети младшего возраста в качестве муколитического препарата использовали только Пульмозим. Практически у всех больных этой группы купировался синдром мукостаза, кашель наблюдался только при ОРВИ или обостре-

Таблица 3. *Динамика клинико-функциональных показателей в контрольной группе у детей младше 5 лет (n=10)*

Показатель	Срок наблюдения, мес			
	-12	0	12	24
МРИ, %	88,2±3,3	89,0±2,9	90,0±3,2	91,0±3,1
ЧРЭ в год	—	2,2±0,2	1,8±0,2	1,7±0,2*
АТ, дней в год	—	22,3±3,7	19,4±3,3	19,1±3,2*

нии бронхолегочного процесса. В периоды ремиссии кашель отмечался только при проведении кинезитерапии.

У больных в возрасте до 5 лет, получавших стандартные муколитики, мы не отметили отрицательной динамики в клиническом состоянии в течение 3-летнего периода наблюдений (табл. 3).

У больных младше 5 лет в контрольной группе, как и в основной, отмечалось достоверное уменьшение частоты респираторных эпизодов, но в меньшей степени. Нами отмечено достоверное улучшение показателей нутритивного статуса в обеих группах, но прирост МРИ в основной группе был достоверно выше.

Хорошая динамика основных показателей в обеих группах связана с тем, что в них вошли в основном дети с впервые выявленным МВ. Поэтому наблюдался хороший отклик на начало базисной терапии (ферменты, поливитамины, диетотерапия, муколитики, кинезитерапия) и регулярное диспансерное наблюдение. Тем показательнее разница между детьми, получающими Пульмозим, и детьми, находящимися на стандартной муколитической терапии. Практически у всех малышей, получавших Пульмозим, очень быстро купировался кашлевой синдром, у некоторых вплоть до полного его исчезновения, а эпизоды обострений бронхолегочного процесса у них были очень редки. Дети, получавшие Пульмозим, раньше привыкали к ингалятору, его назначение стимулировало родителей к скорейшему освоению методов кинезитерапии.

Учитывая наш положительный опыт применения дорназы альфа у детей младше 5 лет, данные литературы, в Российском центре муковисцидоза были расширены возрастные рамки применения Пульмозима. В настоящее время мы назначаем Пульмозим всем детям с МВ начиная с 1 года в дозе 2,5 мг/сут в ингаляциях через маску. На фоне применения Пульмозима у детей раннего возраста быстро купируется синдром мукостаза, реже возникают обострения, уменьшаются их тяжесть и длительность. Однако при перерывах в лечении состояние больных начинает ухудшаться. Кроме того, по показаниям (тяжесть состояния, обширные ателектазы, выраженный синдром мукостаза) мы назначаем Пульмозим и детям младше 1 года и наблюдаем положительный клинический эффект. Также у нас есть опыт применения Пульмозима при бронхоскопии у больного в возрасте 7 мес. На фоне эндобронхиального введения Пульмозима было отмечено расправление обширного ателектаза правой доли (подтверждено рентгенологически). Таким образом, проведенные в нашем центре исследования и наш клинический опыт свидетельствуют о безопасности и эффективности

применения дорназы альфа даже у самых маленьких пациентов.

Пульмозим хорошо переносится. Надо отметить, что в подгруппе детей раннего возраста (до 5 лет) мы не зарегистрировали ни одного случая нежелательных явлений и побочных эффектов от применения Пульмозима. В подгруппе старше 5 лет мы были вынуждены отменить ингаляции Пульмозима лишь у одного пациента — из-за ларингита (вплоть до афонии), не проходящего с течением времени. Отмена Пульмозима потребовалась пациентам, состояние которых ухудшилось в связи с выраженным бронхоспазмом (5%), причем только один пациент в этой группе страдал бронхиальной астмой, остальные не имели эпизодов бронхоспазма в анамнезе. Надо отметить, что в литературе мы не встретили данных о подобных нежелательных явлениях при применении препарата.

Таким образом, проведенное нами исследование и многолетние клинические наблюдения позволяют сделать заключение, что тяжесть бронхолегочных нарушений при МВ нарастает с возрастом и коррелирует со степенью снижения ФВД (ОФВ1, ФЖЕЛ), нутритивного статуса (МРИ), наличием мукоидной формы *P. aeruginosa* и выраженностью воспаления (нейтрофильная эластаза, белок, ИЛ-8 и др.). Пульмозим может применяться при МВ у больных всех возрастных групп, при этом он более эффективен у больных младшей группы: МРИ увеличивается на 4%; частота респираторных эпизодов сокращается на 38%; длительность курсов внутривенной АТ уменьшается на 35%. Следовательно, раннее назначение Пульмозима способствует улучшению функции легких, профилактике респираторных эпизодов, снижению воспалительной активности в легких, и его следует включать в базисную терапию сразу после установки диагноза.

Практические рекомендации по лечению Пульмозимом

Перед началом длительной терапии необходимо провести пробное назначение Пульмозима для

выявления возможных нежелательных реакций, требующих отмены препарата. Они обычно выявляются в течение первых 2 нед от начала терапии. В течение последующих 2—3 мес необходимо провести контроль функциональных тестов для оценки эффективности Пульмозима. Если прироста показателей ФВД нет, но больной ощущает субъективное улучшение состояния, облегчение дыхания и откашливания, терапию следует продолжить. Пульмозим лучше назначать в период стабильного состояния больного, когда можно более объективно оценить влияние терапии на состояние бронхолегочной системы и отследить возможные нежелательные явления. Проведение кинезитерапии после ингаляции Пульмозима должно быть отнесено ко времени наступления максимального муколитического эффекта у каждого конкретного больного. При ухудшении состояния, нарастании одышки, появлении приступов сухого кашля, снижении показателей ФВД препарат следует немедленно отменить.

Заключение

В настоящее время интенсивно обсуждается вопрос, что можно назначать вновь выявленным больным МВ, в том числе и по программе неонатального скрининга. Данные литературы и наш собственный опыт свидетельствуют о целесообразности назначения Пульмозима, обладающего выраженным муколитическим, противовоспалительным и, опосредованно, противомикробным эффектом. Этот препарат поможет больным МВ поддерживать легкие в стабильном состоянии, иметь меньше обострений бронхолегочного процесса и легче их переносить. Терапия Пульмозимом облегчает проведение кинезитерапии и повышает ее эффективность, что позволяет пациентам иметь хорошую мышечную массу и не отличаться от сверстников по росту. Все это даст возможность вести полноценный образ жизни и в перспективе увеличит ее продолжительность.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Koch C., Hoiby N.S. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet* 1993;341:1065—9.
2. Wägener J.S., Kahn T.Z., Copenhaver S.C., Accurso F.J. Early inflammation and the development of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997;16:267—8.
3. Massion P.P., Inoue H., Richman-Eisenstat J. et al. Novel *Pseudomonas* product stimulates interleukin-8 production in airway epithelial cells in vitro. *J Clin Invest* 1994;93(1):26—32.
4. Ruef C., Jefferson D.M., Schlegel-Haueter S.E., Suter S. Regulation of cytokine secretion by cystic fibrosis airway epithelial cells. *Eur Respir J* 1993;6(10):1429—36.
5. Shmarina G.V., Pukhalsky A.L., Kokarovtseva S.N. et al. Tumor necrosis factor-alpha/interleukin-10 balance in normal and cystic fibrosis children. *Mediators Inflamm* 2001;10(4):191—7.
6. 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(4):1302—13.
7. Regnis J.A., Robinson M., Bailey D.L. et al. Mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis and in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(1):66—71.
8. Yu H., Nasr S.Z., Deretic V. Innate lung defenses and compromised *Pseudomonas aeruginosa* clearance in the malnourished mouse model of respiratory infections in cystic fibrosis. *Infect Immun* 2000;68(4):2142—7.
9. 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.