

Н.И. Романенко, Е.Г. Кондюрина, И.В. Султанова, А.А. Львов, А.В. Лиханов

Новосибирская государственная медицинская академия

Опыт длительного применения муколитического препарата дорназы альфа в центре диагностики, лечения, реабилитации и медико-социальной адаптации больных муковисцидозом г. Новосибирска

В 1994 г. в Новосибирске был организован центр диагностики, лечения, реабилитации и медико-социальной адаптации больных муковисцидозом на базе пульмонологического отделения МУЗ ДКБ СП № 3. С 1995 г. по настоящее время в регистре больных состоит 23 человека. Изучение клинической эффективности и безопасности дорназы альфа (пульмозим, «Ф. Хоффманн-ля Рош ЛТД.» Базель, Швейцария), было проведено в ходе открытого проспективного исследования на основе наблюдения за 10 пациентами, регулярно получавшими дорназу альфа в течение 2 лет (с 2003 по 2005 гг.). Препарат назначали по 2,5 мг в 2,5 мл раствора в виде ингаляций 1 раз в день. В ходе исследования было выявлено улучшение показателей функции внешнего дыхания, сатурации крови кислородом. Частота респираторных эпизодов снизилась по сравнению с предыдущим периодом на 33%, продолжительность курсов лечения антибиотиками для внутривенного введения сократилась на 25%, выявлена тенденция к улучшению показателей нутритивного статуса. Применение дорназы альфа оправдано у больных муковисцидозом любого возраста с различной тяжестью течения заболевания, несмотря на высокую стоимость препарата.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДОРНАЗА АЛЬФА, ДЕТИ, МУКОВИСЦИДОЗ, ЛЕЧЕНИЕ.

Контактная информация:

Кондюрина Елена Геннадьевна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой педиатрии факультета
профессиональной переподготовки
врачей Новосибирской государственной
медицинской академии
Адрес: 630099, Новосибирск,
Красный проспект, д. 52,
тел. (3832) 22-08-33
Статья поступила 30.11.2005 г.,
принята к печати 16.03.2006 г.

Муковисцидоз (МВ) — одно из самых частых наследственных моногенных заболеваний, обусловленное мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости, характеризующееся поражением экзокринных желез, жизненно важных органов и обычно приводящее к ранней инвалидизации и смерти. Определяющим для жизни больного является генетическая гетерогенность, клинический полиморфизм, степень поражения лёгких и системы пищеварения, прежде всего поджелудочной железы и печени [1]. За последние 10 лет в области изучения данной проблемы произошли большие изменения, которые позволили считать МВ не абсолютно фатальным заболеванием. Несмотря на низкую среднюю продолжительность жизни (до 40 лет в развитых странах, до 23 лет — в РФ), постепенно МВ перешёл из проблемы педиатров в серьёзную проблему пульмонологов и гастроэнтерологов, что подтверждают последние статистические исследования: в настоящее время в США 32% больных старше 18 лет, к 2010 г. этот показатель достигнет 54% [1].

N.I. Romanenko, E.G. Kondiurina, I.V. Sultanova,
A.A. L'vov, A.V. Likhonov

Novosibirsk State Medical Academy

**Long-term mucolytic therapy
with dornase alfa
at Novosibirsk center
for diagnostics, treatment,
rehabilitation and adaptation
of children with cystic fibrosis**

THE CENTER FOR DIAGNOSTIC, TREATMENT, REHABILITATION AND SOCIAL ADAPTATION OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS WAS ESTABLISHED IN PULMONOLOGY DEPARTMENT OF THE CHILDREN'S CLINICAL HOSPITAL № 3 OF NOVOSIBIRSK IN 1994. SINCE 1995 THE DATABASE OF THE CENTER HAS REGISTERED 23 PATIENTS. THE CENTER HAS CARRIED OUT AN OPEN PROSPECTIVE STUDY OF CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF DORNASE ALFA (PULMOZYME, «F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.», BASEL) IN 10 PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS. THE PATIENTS HAVE RECEIVED MUCOLYTIC THERAPY WITH DORNASE ALFA FOR 2 YEARS (2003–2005). THEY HAVE BEEN ADMINISTERED A DAILY INHALATION OF 2.5 ML OF THE SOLUTION (PULMOZYME INHALATION SOLUTION) CONTAINING 2.5 OF DORNASE ALFA. THE STUDY HAS SHOWN AN IMPROVEMENT OF PULMONARY FUNCTION AND ELEVATION OF OXYGEN SATURATION. THE NUMBER OF RESPIRATORY INFECTIONS HAVE DROPPED BY 33%, THE ADMINISTRATION OF INTRAVENOUS ANTIBIOTICS HAS SHORTENED BY 25%, THE NUTRITION STATUS HAS TRENDED TOWARDS IMPROVEMENT. REGARDLESS OF IT'S HIGH PRICE, DORNASE ALFA HAS PROVEN ITS' BENEFITS IN THE TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS IN PATIENTS OF ANY AGE AND DISEASE SEVERITY.

KEY WORDS: DORNASE ALFA, CHILDREN, CYSTIC FIBROSIS, TREATMENT.

В 1994 г. в Новосибирске был организован Центр диагностики, лечения, реабилитации и медико-социальной адаптации больных муковисцидозом на базе пульмонологического отделения МУЗ ДКБСП № 3, что позволило организовать диспансеризацию и реабилитацию пациентов, быстро внедрять современные технологии лечения, оперативно решать вопросы диагностики.

В Новосибирске проживает 250 000 детского населения, из 14 000 ежегодно родившихся у 1 ребёнка диагностируют МВ. До 1995 г. ежегодно умирало по 1–2 больных МВ, продолжительность жизни не превышала 14 лет. С 1995 г. по настоящее время в регистре больных состоит 23 человека. С 1995 г. благодаря сотрудничеству с Российским центром муковисцидоза были внедрены новые технологии лечения (применение микросферических ферментов, противорецидивные курсы антибактериальной терапии, современная муколитическая терапия, кинезиотерапия), что привело к снижению летальности и увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов. В последние 2 года для определения концентрации хлоридов в поте используют анализатор последнего поколения, что повысило точность данного исследования, особенно у детей первых месяцев жизни, у которых невозможно получить большое количество потовой жидкости. В генетическом центре г. Левен (Бельгия) и в ГУ «Медико-генетический научный центр РАМН» (г. Москва) проведено генетическое тестирование 20 больных на 30 наиболее часто наблюдаемых мутаций. У 14 детей выявлены 19 мутантных аллелей *delF508*. Гомозиготное состояние по *delF508* определено у 5 пациентов. У 3 больных выявлены мутантные аллели в гетерозиготном состоянии *W1282X* и по 1 мутантному аллелю *S1196X* и *L138ins*. Наиболее часто (53%) наблюдаемая в России мутация *delF508* в регионе Юго-Западной Сибири обнаружена у 48% больных МВ.

С 1995 по 2000 г. летальных случаев, связанных с МВ, не зарегистрировано, с 2001 по 2005 г. умерло 6 больных (в возрасте 6 мес, 8, 14, 15, 17 и 22 лет). Причиной смерти были тяжёлые осложнения, связанные с прогрессированием бронхолёгочного процесса. В настоящее время в центре наблюдают 17 пациентов в возрасте от 4 мес до 20 лет, из них старше 15 лет — 6 пациентов (35%).

Целевым финансированием лечение больных МВ на уровне стационара обеспечено всеми необходимыми антибиотиками (цефалоспорины III–IV поколения, карбопенемы). На амбулаторном этапе в рамках льготного рецепта больные в адекватном количестве обеспечены ферментными препаратами, ацетилцистеином и дорназой альфа.

Дорназа альфа (Пульмозим, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» Базель, Швейцария), представляет собой очищенный раствор рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы 1, вырабатываемой поджелудочной железой и другими тканями. Клиническая эффективность и безопасность длительного применения дорназы альфа у больных МВ подтверждена опытом российских и зарубежных исследователей [2, 3, 4]. Дорназа альфа вызывает гидролиз внеклеточной ДНК в гнойной мокроте и положительно влияет на её вязкоэластические свойства, улучшая мукоцилиарный клиренс. Доказано преимущество дорназы альфа над традиционными муколитиками, включая ацетилцистеин, амброксол, 0,9% и 7% растворы хлорида натрия [5]. Установлено, что помимо муколитического эффекта дорназа альфа обладает противовоспалительным действием, что подтверждается снижением концентрации нейтрофильной эластазы и ИЛ 8 в мокроте и в бронхоальвеолярной жидкости у больных с высевом мукоидной формы синегнойной палочки, а также подавлением процесса формирования биоплёнки (биофильма) [6].

Мы изучили клиническую эффективность и безопасность дорназы альфа в ходе открытого проспективного исследования на основе наблюдения за 10 пациентами, регулярно получавшими препарат в течение 2 лет (с 2003 по 2005 гг.). Больные (6 мальчиков и 4 девочки) были в возрасте от 3 лет 1 мес до 20 лет 9 мес. У 9 из них течение МВ было тяжёлым, у 5 пациентов сформировались распространённые бронхоэктазы. У 6 детей выявлена синегнойная инфекция. При оценке функции внешнего дыхания (ФВД) зафиксировано уменьшение лёгочных объёмов и скорости выдоха, форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) и объём форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) у всех обследованных в группе были более 40% от должных величин (табл.). Оценка по модифицированной шкале Швахмана–Брасфильда в среднем составила более 40 баллов.

В качестве главных критериев эффективности терапии дорназой альфа мы рассматривали частоту, длительность и тяжесть обострений хронического бронхолёгочного процесса — респираторных эпизодов, динамику показателей ФВД (ФЖЕЛ и $ОФВ_1$), сатурацию артериальной крови кислородом ($СаО_2$), динамику индекса массы тела (ИМТ), количество мокроты и высеваемую из неё микрофлору. Показатели оценивали в начале исследования и через 2 года терапии. Обострение хронического бронхолёгочного процесса констатировали при наличии 4 и более из следующих 11 признаков: изменение характера и количества мокроты; усиление одышки; лихорадка; анорексия и/или потеря массы тела; слабость и/или утомляемость; появление или усиление кровохаркания; усиление кашля; снижение показателей ФВД на 10% и более по сравнению с предыдущими исследованиями; изменение физикальной картины в лёгких; рентгенологические изменения, характерные для лёгочной инфекции; изменение отделяемого придаточных пазух и/или боль при пальпации придаточных пазух.

Дорназу альфа назначали по 2,5 мг в 2,5 мл раствора в виде ингаляций 1 раз в день. Ингаляции проводили через компрессорный небулайзер в течение 10–15 мин. У детей младше 5 лет (3 человека) дорназу альфа вводили через мундштук (при условии правильного владения ингаляционной техникой) или через маску (при спокойном отношении к ингаляциям). Большое внимание уделяли интенсивной кинезиотерапии после получения муколитического эффекта от дорназы альфа.

Помимо дорназы альфа все пациенты постоянно получали базисную терапию, в том числе современную антибактериальную терапию в соответствии с характером высеваемой микрофлоры и её чувствительностью (цефалоспорины III–IV поколения, карбопенемы).

В ходе исследования было выявлено улучшение показателей ФВД (ФЖЕЛ и $ОФВ_1$) по сравнению с прогнозируемым ежегодным ухудшением (табл.). Статистически значимо повысилась $СаО_2$.

Частота респираторных эпизодов при терапии дорназой альфа снизилась по сравнению с предыдущим периодом на 33% ($p < 0,05$), продолжительность курсов лечения антибиотиками для внутривенного введения уменьшилась на 25%. Снижение частоты респираторных эпизодов мы связываем с улучшением очищения бронхиального дерева и купированием синдрома мукостаза, что привело к снижению активности воспалительного процесса и микробной обсеменённости.

Частота хронической синегнойной инфекции в течение 2 лет наблюдения не возросла, напротив, выявлена тенденция к снижению степени обсеменённости у ранее инфицированных пациентов. Последнее может отражать предотвращение активации гена, кодирующего продукцию алгината у *Pseudomonas aeruginosa* и обеспечиваю-

Таблица. Динамика клинико-функциональных показателей у больных муковисцидозом г. Новосибирска при применении дорназы альфа ($M \pm \sigma$)

Показатели	Больные муковисцидозом (n = 10)	
	до начала лечения (2003 г.)	через 2 года (2005 г.)
SaO ₂ , %	86,7 ± 28,38*	95,7 ± 6,13*
ФЖЕЛ, %	52,78 ± 13,12*	70,79 ± 23,54*
ОФВ ₁ , %	50,11 ± 18,39*	69,24 ± 26,73*
ИМТ, кг/м ²	15,76 ± 3,2	16,05 ± 2,1

* P < 0,05 по сравнению с исходным значением.

щего формирование биофильма, что приводит к уменьшению резистентности микрофлоры и повышению эффективности антибактериальной терапии.

При оценке индекса массы тела выявлена тенденция к улучшению показателей нутритивного статуса ($p = 0,06$),

которое происходило, по-видимому, опосредованно за счёт снижения частоты и тяжести респираторных эпизодов, уменьшения активности хронического гнойного процесса и, следовательно, процессов катаболизма.

Побочный эффект при применении дорназы альфа мы наблюдали только у 3 пациентов, он проявлялся в форме осиплости голоса, которая купировалась самостоятельно через 5–7 дней и не потребовала отмены препарата.

Таким образом, учитывая литературные данные и наш собственный опыт, можно сделать заключение, что применение дорназы альфа (Пульмозим) оправдано у больных МВ любого возраста с различной тяжестью течения заболевания, несмотря на её высокую стоимость. Раннее назначение дорназы альфа улучшает функцию лёгких, нутритивный статус, качество жизни пациентов, снижает частоту обострений бронхолегочного процесса, предотвращает колонизацию *Pseudomonas aeruginosa*, уменьшает частоту и продолжительность госпитализаций, длительность внутривенной антибактериальной терапии. Дорназу альфа следует включать в базисную терапию больных МВ сразу после установления диагноза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В. Муковисцидоз: достижения и проблемы на современном этапе // Медицинская генетика. — 2004. — № 9. — С. 398–412.
- Воронкова А.Ю. Клинические эффекты применения Пульмозима // VII Национальный конгресс по муковисцидозу. Воронеж, 5–6 апреля 2005 г. Сборник статей и тезисов. — С. 40–41.
- Капранов Н.И., Гембицкая Т.Е., Симонова О.И. и др. Опыт длительного применения нового муколитического препарата Пульмозим у больных муковисцидозом // Терапевтический архив. — 2001. — № 1. — С. 55–58.
- Suri R. The use of human deoxyribonuclease (rhDNase) in the management of cystic fibrosis // BioDrugs. — 2005. — V. 19, № 3. — P. 135–144.
- Suri R., Metcalfe C., Lees B. et al. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomized trial // The Lancet. — 2001. — V. 358. — P. 1316–1321.
- Witchurch C.B., Tolker-Nielsen T., Ragas P.C., Mattick J.S. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation // Science. — 2002. — V. 295. — P. 1487.

Информация для педиатров

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО О ФАКУЛЬТЕТЕ ПОСЛЕВУЗОВСКОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕДИАТРОВ ММА им. И.М.СЕЧЕНОВА

Приказом ректора Р-275 и решением Ученого Совета от 25 октября 2005 г. в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова организован факультет послевузовского профессионального образования педиатров. Основной клинической базой факультета является Научный центр здоровья детей РАМН.

Декан факультета — д.м.н., профессор, заведующая курсом детской ревматологии кафедры педиатрии ФППО педиатров, заведующая ревматологическим отделением ГУ НЦЗД РАМН Екатерина Иосифовна Алексеева
В состав факультета включено 5 кафедр:

- Кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии** (зав. кафедрой — академик РАМН, профессор, директор ГУ НЦЗД РАМН Александр Александрович Баранов, зав. курсом — д.м.н., профессор, заведующая ревматологическим отделением ГУ НЦЗД РАМН Екатерина Иосифовна Алексеева).
- Кафедра гигиены детей и подростков** (зав. кафедрой — д.м.н., профессор, директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ГУ НЦЗД РАМН Владимир Ремирович Кучма).
- Кафедра педиатрии** (зав. кафедрой — д.м.н., профессор Олег Константинович Ботвиньев).
- Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии** (зав. кафедрой — академик РАМН, профессор Владимир Иванович Кулаков).

- Кафедра аллергологии и клинической иммунологии** (зав. кафедрой — д.м.н., профессор Лейла Сеймуровна Намазова).

Программы циклов рассчитаны на 72, 144, 216, 532 часа, включают в себя основные разделы педиатрии и предусматривают чтение лекций, проведение семинаров, практических занятий, школ, круглых столов.

Кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии проводит сертификационные циклы, циклы тематического усовершенствования, циклы первичной переподготовки (формы обучения — очная, очно-прерывистая, выездные циклы), подготовку ординаторов, интернов и аспирантов по основным направлениям педиатрии.

Кафедра аллергологии и клинической иммунологии проводит циклы тематического усовершенствования (формы обучения очная, очно-прерывистая).

По всем вопросам обращаться по телефонам: (495) 134-14-94, 132-37-80 — к.м.н., доцент, зав. учебной частью кафедры педиатрии с курсом детской ревматологии ФППО педиатров Чистякова Евгения Геннадьевна (e-mail: chistyakova@nczd.ru).