

Т.В. Симанова¹, А.М. Ожегов², А.В. Цыганок²¹ Республиканская детская клиническая больница Минздрава Удмуртской Республики² Ижевская государственная медицинская академия Росздрава

Особенности поражения органов дыхания при муковисцидозе. Клиническая эффективность терапии дорназой альфа у детей

Контактная информация:

Симанова Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии Республиканской детской клинической больницы Министерства здравоохранения Удмуртской Республики

Адрес: 426009, Ижевск, ул. Ленина, д. 79, тел.: (3412) 68-29-16, e-mail: tatyana_simanova@mail.ru

Статья поступила: 28.07.2010 г., принята к печати: 08.11.2010 г.

44

Статья посвящена особенностям поражения органов дыхания при муковисцидозе. Было обследовано 64 больных муковисцидозом (МВ) в возрасте от 2 месяцев до 32 лет, жителей Удмуртской Республики. Изучены эпидемиологические и генетические особенности заболевания в указанном регионе РФ. Проведены клинические, рентгенологические, функциональные и микробиологические исследования дыхательной системы у больных МВ. Установлено более частое формирование тяжелых структурных изменений бронхолегочной системы при генотипе *delf508* и хронической инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Полученные данные указывают на целесообразность выделения наиболее уязвимых (по тяжести поражения органов дыхания) групп пациентов с МВ для оптимизации терапевтических мероприятий. Представлены показатели клинической эффективности терапии дорназой альфа у детей с МВ.

Ключевые слова: муковисцидоз, генотип, мутация *delf508*, органы дыхания, синегнойная инфекция, стафилококковая инфекция, функция внешнего дыхания, муколитическая терапия, дорназа альфа.

Муковисцидоз (МВ) — тяжелое наследственное заболевание детского возраста с поражением органов дыхания, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (МВТР), имеющее неблагоприятное течение и прогноз у большинства

пациентов [1, 2]. Медико-социальная значимость МВ обусловлена необходимостью постоянного полимедикаментозного лечения, частыми госпитализациями, ранней инвалидизацией, низким качеством жизни пациентов [1, 3].

Т.В. Simanova¹, А.М. Ozhegov², А.В. Zyganok²¹ Republican Children's Clinical Hospital of the Healthcare Ministry of the Udmurtian Republic² Izhevsk State Medical Academy of the Russia's Federal Healthcare Agency

Specific disorders of the respiratory system in cystic fibrosis. Clinical efficacy of therapy with dornase alfa in children

The article is devoted to specific disorders of the respiratory system in cystic fibrosis. 64 patients with cystic fibrosis (CF) aged 2 months to 32 years and residing in the Udmurtian Republic were studied. Epidemiological and genetic specifics of this disease in the mentioned region of the RF were examined. Clinical, X-ray, functional and microbiological studies of the CF patients' respiratory system were conducted. It was found that genotype *delf508* and chronic infection *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* cause severe structural changes to the bronchopulmonary system more often. The obtained data suggest the advisability of identifying the groups of CF patients at the highest risk of severe respiratory system disorders in order to optimise therapeutic efforts. The article provides indicators of clinical efficacy of a dornase alfa therapy in CF children.

Key words: cystic fibrosis, genotype, *delf508* mutation, respiratory organs, *pseudomonas aeruginosa* infection, staphylococcal infection, respiratory function, mucolytic function, dornase alfa.

Особенности развития микробно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе определяют тяжелое прогрессирующее течение болезни и летальный исход более чем у 90% пациентов [4]. Выраженное воспаление в бронхах определяется у трети больных уже в грудном возрасте. Нарушение функционирования хлорных каналов эпителиальных клеток бронхов обезвоживает перилиарный слой жидкости, значительно нарушая мукоцилиарный клиренс, что приводит к образованию густого и вязкого бронхиального секрета, обтурации периферических бронхов, контаминации патогенной флорой [1, 5, 6]. Наиболее частыми микробными агентами при МВ признаны *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и мукоидная и немуконидная формы *Pseudomonas aeruginosa*. Установлено, что хронической колонизации респираторного тракта резистентными штаммами *P. aeruginosa* предшествуют месяцы и годы интермиттирующей или низкой степени колонизации, когда симптомы бактериальной инфекции нижних отделов дыхательных путей слабо выражены или даже отсутствуют [7]. Трансформация немуконидных штаммов в мукоидные сопровождается повышением резистентности к фагоцитам, ограничивает пенетрацию антибиотиков за счет образования альгината вокруг микробных колоний. Хроническое микробное воспаление, ассоциированное с *P. aeruginosa*, сопровождается массивной продукцией антител, иммунных комплексов и характеризуется выраженным дисбалансом цитокинов. При МВ увеличена экспрессия провоспалительных цитокинов (IL 1 β , TNF α , IL 6, IL 8) [3], снижено образование противовоспалительного цитокина IL 10 [8–11]. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов стимулирует мобилизацию нейтрофилов, скопление их в бронхолегочной системе с последующей гибелью и высвобождением больших количеств внутриклеточной ДНК, нейтрофильной эластазы, протеаз, оксидазы, непосредственно разрушающих эластин и белки легочных структур [12–14].

Хроническое воспаление приводит к прогрессирующему повреждению легочных структур у больных МВ. Воспалительный процесс в периферических дыхательных путях протекает тяжелее, чем в крупных бронхах, приводит к деструкции и облитерации мелких бронхов и бронхиол, образованию бронхоэктазов, склерозу легочной паренхимы. Клиническим проявлением порочного круга (инфекция, воспаление и повреждение тканей легких) является прогрессирующее снижение функциональных показателей дыхания. Стратегия лечения МВ направлена на предотвращение прогрессирования болезни путем поддержания функционирования вовлеченных в патологический процесс органов и систем, купирования активности бактериального воспаления, улучшения нутритивного статуса пациентов. Для увеличения продолжительности жизни больным МВ необходимы эффективные антибактериальные средства (цефалоспорины III–IV поколений, фторхинолоны, карбапенемы, ингаляционные тобрамицины и полимиксины), включая макролиды с их противовоспалительным и иммуномодулирующим действием; муколитические препараты (дорназа альфа, ацетилцистеин, амброксола гидрохлорид), кортикостероиды (альтернирующие курсы преднизолона в малых дозах, топические глюкокортикостероиды, ком-

бинированные ингаляционные препараты) [1]. Среди всех препаратов базисной терапии МВ особое место занимает дорназа альфа (Пульмозим, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария), которая снижает вязкость мокроты путем расщепления бактериальной ДНК и позволяет прервать порочный круг воспалительного процесса в бронхолегочной системе [5, 6, 8]. Дорназа альфа содержит фосфорилированную гликозилированную рекомбинантную дезоксирибонуклеазу I, так называемую альфа ДНазу, которая является точной копией природного человеческого фермента ДНазы и изготовлена с помощью рекомбинантной технологии. Препарат дорназа альфа представляет собой стерильный, прозрачный, бесцветный раствор для ингаляционного применения с концентрацией 1000 ЕД/мл (1 мг/мл).

Комплексная терапия МВ связана с огромными финансовыми затратами, но обеспечивает очевидные преимущества для пациентов [3, 4, 8]. Клинико-функциональная эффективность и безопасность большинства применяемых средств хорошо изучена, в том числе и в нашей стране [1, 8, 15]. Тем не менее, вопросы эффективности и целесообразности долговременной терапии МВ наиболее актуальны для отдельных регионов РФ, поскольку лечение финансируется не только из средств федерального, но и регионального бюджета.

Трудности с проведением комплексной терапии пациентам Удмуртской Республики (УР) до 2000 г. были обусловлены низким медикаментозным обеспечением больных МВ, недоступностью жизненно необходимых лекарственных препаратов (заместительных панкреатических ферментов, антибиотиков, дорназы альфа). Лечение микросферическими ферментами и кинезитерапия проводятся в нашей республике с 2000 г., профилактические курсы антибактериальной терапии — с 2002 г., субтерапевтические дозы макролидов и дорназы альфа — с 2005 г. В Республиканском центре муковисцидоза Министерства здравоохранения УР с 2005 г. проводятся эпидемиологический мониторинг и клинические исследования особенностей течения болезни в УР, эффективности различных методов лечения. Активное ежемесячное диспансерное наблюдение пациентов с МВ согласно общепринятым стандартам позволяет осуществлять полный контроль над течением болезни.

Цель работы — изучить клинико-генетические особенности поражения органов дыхания и определить эффективность терапии дорназой альфа при МВ у детей и подростков Удмуртской Республики.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

За период с 2005 по 2010 г. обследованы все больные с официально зарегистрированным МВ ($n = 64$), проживающие на территории Удмуртской Республики: 43 пациента до 17 лет и 21 — взрослый. Диагноз муковисцидоза верифицирован в соответствии с международными диагностическими критериями [1]. Всем пациентам выполнены молекулярно-генетические исследования (в Санкт-Петербурге в лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней Федерального Медико-генетического центра ГУ НИИ акушерства и гинекологии имени Д.О. Отта РАМН и в Москве в лаборатории генетической эпидемиологии ГУ Медико-

генетического научного центра РАМН), рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография, количественный бактериологический посев мокроты на селективных средах. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось методом микропроцессорной спирографии с возраста 5 лет. Рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки проведена 60 больным в спиральном режиме сканирования при наличии показаний.

Для изучения клинической эффективности и безопасности дорназы альфа обследованы 35 пациентов в возрасте от 2 месяцев до 17 лет, непрерывно получающих препарат в составе базисной терапии с 2006 г. Проведено ретроспективное изучение амбулаторных карт и историй болезни, пациенты наблюдались ежемесячно в течение всего времени применения данного препарата. В составе базисной терапии муковисцидоза с учетом тяжести заболевания с 2000 г. дети получали также заместительные панкреатические ферменты, урсодезоксихолевую кислоту, витамины, препараты кальция, кинезитерапию. Им проводилось лечение осложнений. В периоды обострений назначались курсы амброксола или ацетилцистеина, внутривенной антибактериальной терапии (применяли цефалоспорины III–IV поколений, тазобактам, аминогликозиды, фторхинолоны). Пациентов, получающих ингаляции колистина и тобрамицина, субтерапевтические дозы макролидов, альтернирующие курсы преднизолона и лечебное питание в исследование не включали.

У 33 больных дорназу альфа применяли один раз в сутки в дозе 2,5 мг в виде ингаляций через компрессорный небулайзер, двум детям с крайне тяжелым течением бронхолегочного процесса препарат назначался дважды в сутки. Исследование проведено в соответствии с требованиями Комитета по этике.

Статистический анализ полученных данных включал параметрические и непараметрические критерии: критерий Стьюдента (t), критерий согласия (χ^2). Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для определения степени взаимосвязи изучаемых параметров рассчитаны коэффициенты парной корреляции Пирсона (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая заболеваемость муковисцидозом детей в возрасте 0–14 лет в 2009 г. составила 11,2 на 100 тыс. населения соответствующего возраста, что значительно выше, чем по РФ (5,5 на 100 тыс. детей 0–14 лет). Это свидетельствует о достаточно хорошем уровне диагностики муковисцидоза в республике. По состоянию на 01.01.2010 г. в Удмуртской Республике общая заболеваемость МВ детей от 0 до 17 лет составила 0,11‰. Доля взрослых больных — 32,8%, что свидетельствует о достаточно хороших показателях продолжительности жизни и соответствует средним значениям по Российской Федерации [1]. Длительность болезни у пациентов, родившихся в 1978–2000 гг., к моменту установления диагноза варьировала от 1 месяца до 14,6 лет. Средний возраст при установлении диагноза равнялся $3,09 \pm 0,25$ г. Популяционная частота МВ в Удмуртской Республике составила 1:9634 новорожденных. У пациентов с МВ преобладают смешанные формы заболевания (85,8%), доля преимущественно легочных форм составляет 7,9%,

кишечных — 6,3%. Генетическое обследование показало, что 37,5% хромосом больных МВ являются носителями мутации *delF508* (50% — в гомозиготном положении), 4,7% имеют другие идентифицированные, а 57,8% — неидентифицированные мутации. Относительно низкая частота встречаемости *delF508* мутации в УР согласуется с данными о частоте в регионах проживания финно-угорских народностей [16].

Комплексная оценка состояния больных МВ по модифицированной шкале Швахмана–Брасфильда показала, что у 69,7% состояние является удовлетворительным, у 21,4% — средней степени тяжести, у 8,9% — тяжелым. Наиболее тяжелое течение болезни имеют пациенты-гомозиготы *delF508* (средний балл $37,2 \pm 5,2$), у гетерозигот *delF508* течение болезни более благоприятное (средний балл $62,5 \pm 4,3$), а у пациентов с неидентифицированным генотипом состояние соматического статуса достаточно хорошее (средний балл $71,6 \pm 1,02$).

Характер поражения бронхолегочной системы был изучен у 59 пациентов со смешанной и преимущественно легочной формами МВ (диагноз у них установлен до 2005 г.), и терапия дорназой альфа начата на этапе выраженных клинических проявлений и осложнений со стороны дыхательной системы. Наиболее часто формировался хронический гнойный обструктивный бронхит (67,9%), реже — хронический необструктивный бронхит (32,1%; $p < 0,001$). Частота хронического обструктивного бронхита составила 88,9% у гомозигот *delF508*, у 69,4% пациентов с этой формой болезни генотип не был идентифицирован. Респираторный синдром при МВ проявлялся у трети больных уже в первые недели и месяцы жизни характерным кашлем с вязкой трудноотделяемой мокротой слизисто-гнойного или гнойного характера. Достоверно чаще мучительный кашель встречался у пациентов-гомозигот по мутации *delF508* ($p < 0,05$).

По мере прогрессирования болезни уже в детском и подростковом возрасте развились различные осложнения со стороны органов дыхания. Бронхоэктазы и кисты значительно чаще формировались у пациентов-гомозигот по мутации *delF508* (77,7%), чем при неидентифицированном генотипе (33,3%; $p < 0,05$). Клинические и рентгенологические признаки обструктивной эмфиземы диагностированы у 41,6% пациентов. Эмфизема чаще формировалась у гомозигот по *delF508* (88,9%), в сравнении с компаундами по данной мутации (36,4%; $p < 0,05$) и пациентами с неидентифицированным генотипом (36,1%; $p < 0,01$). Ателектазирование легочной паренхимы вследствие локального обструктивного эндобронхита диагностировано у каждого четвертого больного. При мутации *delF508* ателектазы формировались достоверно чаще ($\chi^2 = 11,917$, $n' = 1$; $p < 0,001$).

Пневмофиброз различной степени выраженности диагностирован у 64,3% больных, чаще при генотипе *delF508* (85,0%), чем при неидентифицированных мутациях (52,8%; $p < 0,02$). Кровохарканье осложнило течение болезни у 7,1% пациентов с обширными деструктивными изменениями легких, встречалось только при генотипе *delF508*. Хроническое легочное сердце сформировалось у 30,4% подростков и взрослых, преимущественно у гомозигот по *delF508* (77,8%; $p < 0,02$). У гомозигот *delF508* значительно чаще, чем при неидентифициро-

ванных мутациях, встречаются эмфизематозная деформация грудной клетки (88,9 и 30,6%, соответственно; $p < 0,01$) и выраженный грудной кифоз (66,7 и 19,4%, соответственно; $p < 0,05$).

При анализе микробного пейзажа бронхиального секрета больных МВ выявлено преобладание *P. aeruginosa* и *S. aureus*. Хроническая колонизация респираторного тракта *P. aeruginosa* диагностирована у 39,3%, *S. aureus* — у 76,8% пациентов, постоянный высев ассоциации *P. aeruginosa* и *S. aureus* наблюдается у 32,4% больных. Наиболее часто *P. aeruginosa* определяется при генотипе *delF508* ($65,0 \pm 0,9\%$), чем у пациентов без данной мутации ($25,0 \pm 7,2\%$; $p < 0,01$). Гомозиготы по *delF508* значительно чаще имеют колонизацию *P. aeruginosa* ($90,0 \pm 10,6\%$) в сравнении с гетерозиготами ($45,45 \pm 15,7\%$; $p < 0,05$). Ассоциация *P. aeruginosa* и *S. aureus* чаще выявляется у пациентов с генотипом *delF508* ($55,0 \pm 11,4\%$), реже — при других мутациях ($19,4 \pm 6,59\%$; $p < 0,02$).

Тяжелое поражение легких при генотипе *delF508*, в отличие от других мутаций, сопровождается более выраженным снижением функции внешнего дыхания. У больных с генотипом *delF508* по сравнению с группой пациентов с неидентифицированными мутациями выявлены более низкие показатели жизненной емкости легких (ЖЕЛ) ($71,47 \pm 2,74\%$ и $81,44 \pm 1,68\%$, соответственно; $p < 0,01$), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ($74,36 \pm 3,21\%$ и $85,77 \pm 1,64\%$; $p < 0,01$), пиковой скорости выдоха (ПСВ) ($64,27 \pm 3,72\%$ и $82,39 \pm 2,54\%$; $p < 0,001$), максимальной объемной скорости потока (МОС) в середине выдоха ($МОС_{50}$) ($60,23 \pm 4,61\%$ и $77,10 \pm 3,77\%$; $p < 0,02$), максимальной объемной скорости потока в точке, соответствующей остаточному объему ФЖЕЛ в 25% ($МОС_{25}$) ($58,30 \pm 5,20\%$ и $73,18 \pm 3,79\%$; $p < 0,05$). Установлено более существенное ограничение бронхиальной проходимости у гомозигот по *delF508* в сравнении с гетерозиготами, у них значительно отличались показатели ПСВ ($57,41 \pm 4,47\%$ и $73,43 \pm 4,32\%$; $p < 0,05$), $МОС_{50}$ ($51,33 \pm 5,71\%$ и $72,10 \pm 5,43\%$; $p < 0,05$), $МОС_{25}$ ($50,85 \pm 4,63\%$ и $66,05 \pm 4,31\%$; $p < 0,05$).

Корреляционный анализ показал, что частота формирования тяжелых структурных поражений органов дыхания и степень нарушения бронхиальной проходимости связана с наличием мутации *delF508* и хронической инфекцией *P. aeruginosa*. Так, между частотой формирования

бронхоэктазов, кист, эмфизем, пневмофиброза, легочного сердца, полипов носа, показателями ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПСВ, $МОС_{25}$, $МОС_{50}$ и мутацией *delF508* наблюдаются достоверные прямые связи умеренной силы. Аналогичная зависимость выявлена между теми же показателями и хроническим высевам *P. aeruginosa*. Обнаружены положительные корреляции между генотипом *delF508* и колонизацией *P. aeruginosa* ($r = +0,739$; $p < 0,01$), а также ассоциацией *S. aureus* и *P. aeruginosa* ($r = +0,603$; $p < 0,01$). Прямая корреляция установлена между частотой колонизации *P. aeruginosa* и тяжестью МВ по модифицированной шкале Швахмана–Брасфильда ($r = +0,668$; $p < 0,01$).

Таким образом, хронический бронхолегочный процесс при МВ сопровождается формированием грубых структурных поражений у большинства больных, отличается преимущественно тяжелым течением на фоне хронической бактериальной инфекции. Наиболее неблагоприятно болезнь протекает у пациентов с мутациями *CFTRdel21kb* и *delF508*, а также при контаминации респираторного тракта *P. aeruginosa*.

Пульмозим (дорназа альфа) — уникальный препарат, позволяющий разрешить проблему высокой вязкости бронхиального секрета при МВ, обусловленной большим количеством бактериальной ДНК, и контролировать выраженность бактериального воспаления [6, 8]. Наши пятилетние наблюдения за больными, получающими дорназу альфа в составе комплексной терапии, показали ее высокую эффективность даже при тяжелом течении МВ.

За период наблюдения у детей, получавших дорназу альфа, произошло достоверное увеличение массоростового индекса к третьему году терапии (с $86,9$ до $95,1\%$; $p < 0,05$) с одновременным снижением частоты обострений уже на первом году терапии (с $4,3 \pm 0,3$ до $3,5 \pm 0,2$ респираторных эпизода; $p < 0,05$) и потребности в вынужденных госпитализациях на втором году лечения (с $3,3 \pm 0,4$ до $2,2 \pm 0,3$ случая в год; $p < 0,05$). Длительность курсов внутривенной антибактериальной терапии достоверно сократилась с $48,5$ до $31,4$ дня на втором году лечения ($p < 0,05$), продолжала уменьшаться в последующие годы, достигнув $21,3$ дней в 2009 г. ($p < 0,01$) (табл.). Снижение частоты респираторных эпизодов происходило благодаря уменьшению мукостаза на фоне терапии дорназой

Таблица. Показатели клинической эффективности терапии дорназой альфа у больных муковисцидозом ($n = 35$)

Показатель	Сроки наблюдения, годы				
	2005	2006	2007	2008	2009
Массо-ростовой индекс, %	$86,9 \pm 2,6$	$89,2 \pm 1,7$	$92,5 \pm 1,8$	$93,9 \pm 2,2^*$	$95,1 \pm 2,4^*$
Частота обострений в год	$4,3 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,2^*$	$3,1 \pm 0,4^*$	$2,1 \pm 0,2^{***}$	$1,9 \pm 0,3^{***}$
Частота госпитализаций в год	$3,3 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,3^*$	$1,9 \pm 0,2^{**}$	$1,4 \pm 0,2^{***}$
Число дней внутривенной антибактериальной терапии в году	$48,5 \pm 7,4$	$42,2 \pm 5,8$	$31,4 \pm 3,5^*$	$25,3 \pm 2,9^{**}$	$21,3 \pm 2,6^{**}$

Примечание. Представлены величины $M \pm m$; достоверность различий в сравнении с 2005 г.: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

альфа. На втором году лечения практически у всех больных ($n = 31$, 88,6%) купировался синдром муковисцидоза, отсутствовали приступы мучительного кашля, нормализовался ночной сон, мокрота достаточно легко отходила в утренние часы и во время кинезитерапии. У 6 детей (17,1%) кашель наблюдался только при обострении бронхолегочного процесса и острых вирусных инфекциях, а в периоды ремиссии возникал только при проведении кинезитерапии.

Снижение частоты респираторных эпизодов, уменьшение тяжести обострений, частоты и длительности госпитализаций и курсов внутривенной антибактериальной терапии отмечено у всех пациентов, независимо от возраста и генотипа. Массо-ростовые соотношения возросли у 89,2% пациентов в среднем на 9,4%, улучшились показатели ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПСВ, МОС₅₀ вопреки прогнозируемому их ежегодному снижению. У 34 обследованных (97,1%) снизилась степень колонизации респираторного тракта патогенной флорой, в том числе и *P. aeruginosa*, *S. aureus*.

В период наблюдения группы детей раннего возраста ($n = 5$) с мутациями *delF508* и *CFTRdel21kb* в гомозиготном и компаундном положении, начавших лечение дорназой альфа с первого месяца жизни, отмечалась хорошая переносимость и высокая эффективность препарата.

Для выявления возможных нежелательных реакций всем детям перед началом терапии дорназой альфа проводился вводный курс лечения длительностью 14 дней; до начала и через 2 недели от начала терапии оценивались общее самочувствие, характер мокроты и откашли-

вания, физикальная симптоматика со стороны легких, показатели функции внешнего дыхания. Нежелательные явления (кратковременную осиплость голоса после ингаляций) мы наблюдали только у двух пациентов, отмены препарата не потребовалось. Других побочных эффектов не наблюдалось. Все пациенты имеют высокую приверженность к лечению и считают данный препарат чрезвычайно эффективным, улучшающим качество жизни пациента и его семьи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение бронхолегочной системы у детей и подростков с МВ протекает преимущественно в виде хронического обструктивного бронхита и пневмофиброза. Эмфизема легких и деструктивный характер поражений нижних дыхательных путей в виде бронхоэктазов и кист в большей степени характерны для пациентов с генотипом *delF508* и хронической синегнойной инфекцией. Хроническое легочное сердце сформировалось у каждого третьего больного, преимущественно у гомозигот по мутации *delF508*. Установленные клинико-диагностические параллели позволяют отнести детей и подростков с генотипом *delF508* и хронической синегнойной инфекцией к группе риска по тяжелым структурным поражениям органов дыхания.

Регулярная терапия дорназой альфа предупреждает раннее развитие необратимых легочных осложнений, улучшает качество жизни детей в период интенсивного роста, дает возможность сохранить легочную функцию, близкую к нормальной, дает надежду большинству пациентов на долгую активную полноценную взрослую жизнь.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Воронкова А.Ю. и др. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Методические рекомендации. — М., 2008. — 124 с.
- Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Васильева Ю.И. Трудности в диагностике муковисцидоза // Вопросы современной педиатрии. — 2005; 4 (1): 89–92.
- Успенская И.Д., Егорова С.В., Бейер Л.В. и др. Стандарт помощи и качество жизни больных муковисцидозом // Медицинский альманах. — 2008; 5: 11–14.
- Амелина Е.Л., Черняк А.В., Черняев А.Л. Муковисцидоз: определение продолжительности жизни // Пульмонология. — 2001; 3: 61–64.
- 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: 55–58.
- Симонова О.И. Дорназа альфа: три клинических эффекта. Педиатрическая фармакология. — 2008; 5 (2): 26–32.
- Konstan M.W., Berger M. Current understanding of the inflammatory process in CF: onset and etiology // *Pediatr. Pulmonol.* — 1997; 24: 137–142.
- Капранов Н.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю. и др. Комплексное лечение муковисцидоза у детей раннего возраста: клиническое значение дорназы альфа // *Клиницист.* — 2007; 2: 60–65.
- Wagener 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.
- Пухальский А.Л., Шмарина Г.В. Особенности воспаления при муковисцидозе — мифы и реальность // Сборник статей и тезисов V Национального конгресса по муковисцидозу. — Воронеж, 2005. — С. 69–71.
- Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н., Рудко А.А., Яровенко Е.В. и др. Генетические и иммунологические маркеры воспалительного процесса при муковисцидозе у детей // *Лечащий Врач.* — 2008; 1: 78–82.
- 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.
- 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.
- 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.
- Воронкова А.Ю. Клиническая эффективность и безопасность дорназы альфа в лечении бронхолегочного процесса у детей, больных муковисцидозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 23 с.
- Nemeth K., Fekete G., Kiss E. et al. Analysis of five CFTR mutation in Hungarian cystic fibrosis patients // *J. Inher. Metab. Dis.* — 1996; 19 (3): 378.