

Е.Б. Павлинова¹, А.Г. Мингаирова¹, Т.И. Сафонова², Т.Ю. Корнеева¹

¹ Государственная медицинская академия, Омск

² Областная детская клиническая больница, Омск

Оценка эффективности современной муколитической терапии у детей, больных муковисцидозом (двухлетний опыт применения дорназы альфа)

ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ — ГЛАВНАЯ ПРИЧИНА ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ. БОЛЬШОЕ ЗНАЧЕНИЕ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХОЛЁГОЧНОГО ПРОЦЕССА ИМЕЕТ АДЕКВАТНАЯ МУКОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ. В 2004 Г. В ОМСКОМ ЦЕНТРЕ МУКОВИСЦИДОЗА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ НАЧАЛИ РЕГУЛЯРНО ПРИМЕНЯТЬ НОВЫЙ МУКОЛИТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ДОРНАЗА АЛЬФА (ПУЛЬМОЗИМ, «Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ ЛТД.», ШВЕЙЦАРИЯ). РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ПОКАЗАЛИ, ЧТО ПРЕПАРАТ ДОРНАЗА АЛЬФА МОЖЕТ БЫТЬ С УСПЕХОМ ПРИМЕНЁН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ, ИМЕЮЩИХ ПЕРИОДИЧЕСКУЮ И ХРОНИЧЕСКУЮ КОЛОНИЗАЦИЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ СИНЕГНОЙНОЙ ПАЛОЧКОЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МУКОВИСЦИДОЗ, ДЕТИ, ДОРНАЗА АЛЬФА.

102

Контактная информация:

Павлинова Елена Борисовна,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры детских болезней № 1
Омской государственной
медицинской академии
Адрес: 644099, Омск,
ул. Ленина, д. 12,
тел. (3812) 36-28-35
Статья поступила 16.01.2007 г.,
принята к печати 10.03.2007 г.

Муковисцидоз (МВ) — одно из наиболее частых наследственно обусловленных заболеваний, характеризующееся полиорганным поражением. По оценке экспертов ВОЗ, в мире ежегодно рождаются 45–50 тыс. детей с муковисцидозом, а число гетерозиготных носителей заболевания составляет десятки миллионов. В настоящий момент число зарегистрированных пациентов в России превышает 1800, а реальное число больных в нашей стране — предположительно составляет 12–15 тыс. человек. Продолжительность жизни таких пациентов достаточно низкая (до 40 лет), поэтому в последние годы ранняя диагностика, лечение и реабилитация больных МВ имеют важную медико-социальную значимость [1].

Необходимо отметить, что в связи с тяжестью и необратимостью патологии, данный контингент больных требует постоянной дорогостоящей медикаментозной терапии. В условиях, когда генотерапия столкнулась с рядом объективных трудностей, большое внимание уделяется новым биотехнологическим и фармакологическим подходам в лечении МВ. Современные методы лечения включают в себя активную антибактериальную терапию с введением муко- и бронхолитиков, заместительную терапию высокими дозами микросферических панкреатических ферментов, назначение витаминов, гепатопротекторов и обязательное проведение кинезитерапии (физиотерапии) для удаления мокроты.

Осложнения со стороны органов дыхания — главная причина летальности у пациентов с МВ. Патология легких характеризуется обструкцией дыхательных путей, вызванной накоплением густого гнойного отделяемого, повторными инфекциями дыхательной системы и прогрессирующим ухудшением функции

Ye.B. Pavlinova¹, A.G. Mingairova¹, T.I. Safonova²,
T.Yu. Korneyeva¹

¹ State Medical Academy, Omsk

² Regional Children's Clinical Hospital, Omsk

Estimation of the modern mucolytic therapy efficacy in children, suffering from mucoviscidosis (two-year experience of dornase alfa application)

COMPLICATIONS FROM THE PART OF THE RESPIRATORY APPARATUS ARE THE MAIN REASON FOR THE LETHALITY AMONG PATIENTS, SUFFERING FROM MUCOVISCIDOSIS. THE ADEQUATE MUCOLYTIC THERAPY IS OF GREAT IMPORTANCE IN THE COMPLEX TREATMENT OF THE CHRONIC BRONCHOPULMONARY PROCESS. IN 2004, IN OMSK CENTER OF MUCOVISCIDOSIS, THE RESEARCHERS STARTED TO REGULARLY APPLY A NEW MUCOLYTIC MEDICATION DORNASE ALFA IN TREATMENT OF CHILDREN (PULMOZYME, F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD., SWITZERLAND). THE RESULTS OF THE TWO-YEAR OBSERVATION SHOWED THAT DORNASE ALFA MAY SUCCESSFULLY BE USED IN COMPLEX THERAPY OF PATIENTS, SUFFERING FROM MUCOVISCIDOSIS, AS WELL AS PERIODICAL AND CHRONIC COLONIZATION OF THE RESPIRATORY TRACTS BY PSEUDOMONAS AERUGINOSA.

KEY WORDS: MUCOVISCIDOSIS, CHILDREN, DORNASE ALFA.

легких. Важную роль в комплексном лечении хронического бронхолёгочного процесса имеет адекватная муколитическая терапия [1, 2].

В качестве средств, разжижающих мокроту, до недавнего времени достаточно успешно применяли такие препараты, как ацетилцистеин и амброксол, которые оказывали преимущественно секретолитическое действие. Однако в течение последних лет для лечения пациентов, страдающих МВ, был применен новый муколитический препарат дорназа альфа (Пульмозим, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария). Препарат представляет собой рекомбинантную человеческую ДНК-азу и создан специально для лечения МВ. Это лекарственное средство расщепляет водородные связи высокомолекулярной ДНК, преобразовывает длинную полимерную нить в короткие мономеры, что быстро и значительно уменьшает вязкость гнойной мокроты за счёт превращения секрета дыхательных путей из не текучего геля в жидкость. По данным некоторых авторов регулярное использование дорназы альфа достоверно снижает риск развития инфекций дыхательных путей, уменьшает обсеменённость мокроты *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* и, соответственно, сокращает длительность курса лечения антибактериальными препаратами для внутривенного введения [1–3]. Таким образом, новый препарат обладает как муколитическим, так и противовоспалительным действием. Его применение может влиять не только на реологические свойства мокроты, но и позволяет существенно улучшить состояние больных МВ.

В Центре МВ, который функционирует на базе Областной детской больницы Омска, на диспансерном наблюдении находится 21 ребёнок со смешанной формой МВ в возрасте до 18 лет. Для лечения пациентов с МВ в нашей клинике успешно применяются современные лекарственные препараты, лечебно-реабилитационные методики, которые способствуют увеличению продолжительности и улучшению качества жизни больных. Впервые в комплексной терапии детей с МВ мы начали регулярно использовать новый муколитический препарат Пульмозим в 2004 г. Этот муколитик был включен в областные стандарты оказания помощи пациентам, страдающим МВ.

Целью нашей работы явилась оценка влияния терапии дорназой альфа на клинико-функциональные показатели у больных МВ с различным типом микробной колонизации дыхательных путей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 20 детей со смешанной формой муковисцидоза, 11 мальчиков и 9 девочек, средний возраст — $12,2 \pm 3,5$ лет. Все больные были разделены на три группы в зависимости от микробного пейзажа дыхательных путей. В 1 группу вошли 5 детей в возрасте от 1 до 15 лет, у которых микробный спектр не включал *Ps. aeruginosa*, а характеризовался наличием *Staph. aureus* и *Streptococcus viridans*. Во 2 группу вошли 7 детей, в возрасте от 3 до 18 лет, с периодической колонизацией *Ps. aeruginosa* (эпизодические высевы), которая чаще ассоциировалась со *Staph. aureus* и *Streptococcus viridans*. В 3 группу вошли 8 детей в возрасте от 5 до 16 лет, с хронической колонизацией *Ps. aeruginosa* в ассоциации со *Staph. aureus*, *Streptococcus viridans* и *pyogenes*, а в 8 случаях — с грибами рода *Candida*.

Все больные получали плановую антибактериальную терапию (цефоперазон + сульбактам, цiproфлоксацин, тобрамицин), заместительное лечение панкреатическими ферментами (панкреатин), кинезитерапию, муколитики (ацетилцистеин), витамины.

Для реализации поставленной цели мы разработали индивидуальные карты наблюдения, которые включали дневник мониторинга микрофлоры у больных МВ смешанной формы. В дневнике каждого пациента были отражены динамика изменения микрофлоры, её чувствительность к антибактериальным препаратам, курсы антибактериальной терапии. Карты наблюдения включали также данные оценки состояния больных по шкале Швахмана–Брасфильда, спирографии, рентгенографии, компьютерной томографии лёгких. Для оценки массы тела и роста детей использовались перцентильные графические стандарты, полученные Национальным центром по Статистике здоровья, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в странах, где нет своих национальных стандартов (Бюллетень ВОЗ № 64, 1986). Измерения проводили по общепринятой методике (Gibson R.S., 1990), определяли процент отклонения их от нормы с учётом возраста и пола детей с подсчётом массо-ростового индекса (МРИ) (по формуле: $\text{МРИ} = \frac{\text{фактическая масса}}{\text{идеальная масса по росту и полу}} \times 100\%$). За норму принимались показатели МРИ от 110 до 90%. Исследование функции внешнего дыхания проводилось на аппарате Флоускрин, фирмы Эрих Егер (Германия).

Дорназа альфа была назначена всем пациентам в возрасте старше 1 года по 2,5 мг (2500 ед) ежедневно в ингаляциях через компрессорный небулайзер и применялась для постоянной поддерживающей муколитической терапии в течение 2004–2006 гг.

При динамическом наблюдении в течение 2 лет оценивали клинические данные, показатели функции внешнего дыхания, результаты бактериологического исследования мокроты. Конечной точкой исследования была плановая госпитализация пациентов в июне — августе 2006 г.

Статистическая обработка проводилась методом определения непараметрического критерия Вилкоксона для зависимых групп с помощью компьютерной программы «Biostat». Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первой группе детей показатели функции внешнего дыхания (ЖЕЛ и ОФВ₁) были в пределах нормы и составили 82% и 73% от нормы соответственно. Значения массы тела и роста находились в пределах 25–75 перцентилей, коэффициент Швахмана–Брасфильда в среднем составил 83 балла (табл. 1). Такие дети не нуждались в постоянном приёме антибиотиков, им проводилась стандартная противорецидивная антибактериальная терапия 3–4 раза в год с хорошим эффектом.

Во второй группе детей с периодической колонизацией *Ps. aeruginosa* длительная антибактериальная терапия цефоперазоном + сульбактамом, тобрамицином приводила к стабилизации процесса и эрадикации синегнойной палочки в мокроте, что сопровождалось улучшением клинической картины. У этих детей отмечались нарушения ФВД по обструктивному типу (средние значения ЖЕЛ и ОФВ₁ составили 82% и 58%). Массо-ростовые показатели обследуемых детей были в пределах возрастной нормы, коэффициент Швахмана–Брасфильда в среднем был равен 57 баллам.

У больных 3-й группы с хронической колонизацией *Ps. aeruginosa*, несмотря на длительные курсы антибактериальной терапии цефоперазоном + сульбактамом, тобрамицином и цiproфлоксацином сохранялась устойчивая колонизация *Ps. aeruginosa*, с полирезистентностью к антибактериальным препаратам. Обследованные пациенты имели более тяжелое течение болезни: вентиляционная недостаточность по смешанному типу (средние значения

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика заболевания в зависимости от типа микробной колонизации

Оцениваемые показатели	1 группа (n = 5) 1	2 группа (n = 7) 2	3 группа (n = 8) 3	Значение p
Средний возраст (годы) Mo [Vmin–Vmax]	4 (1–15)	8 (3–16)	9 (5–16)	$p_{1-3} < 0,05$
Бронхоэктазы и/или эмфизема	2	7	8	$p_{1-3} < 0,05$
ЖЕЛ (% от N) Mo [Vmin–Vmax]	82 (81–97)	82 (61–96)	54 (31–86)	$p_{2-3} < 0,05$
ОФВ ₁ (% от N) Mo [Vmin–Vmax]	73 (73–91)	58 (39–77)	41 (20–68)	$p_{2-3} < 0,05$
Коэффициент Швахмана–Брасфильда Mo [Vmin–Vmax]	83 (74–91)	57 (52–70)	43 (35–50)	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Грибки рода <i>Candida</i>	1	4	6	
Массо-ростовой индекс, (%) Mo [Vmin–Vmax]	100 (96–100)	92 (87–98)	88 (82–92)	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$

Примечание:

1 группа — дети, у которых микробиологический спектр не включает *Ps. aeruginosa*;

2 группа — дети с периодической колонизацией *Ps. aeruginosa*;

3 группа — дети с хронической колонизацией *Ps. aeruginosa*.

ЖЕЛ и ОФВ₁ составили 54% и 41%), показатели массы тела и роста были ниже 10 перцентиля, коэффициент Швахмана–Брасфильда в среднем составил 43 балла (табл. 1). Анализ состояния детей с разным микробным пейзажем показал, что у больных с хронической колонизацией синегнойной палочкой респираторного тракта патологический процесс протекал тяжелее, чем у больных с периодической колонизацией *Ps. aeruginosa* и у детей, у которых микробный пейзаж не включал этот микроорганизм (табл. 1) Лечение дорназой альфа детям всех трех групп было начато одновременно в мае 2004 г. в соответствии со следующими практическими рекомендациями [4]:

- в начале терапии проводили пробное назначение Пульмозима в дозе 1,25 мг на ингаляцию в течение 3 дней, при отсутствии побочных эффектов увеличивали дозировку до 2,5 мг на ингаляцию;
- Пульмозим впервые использовали в период стабильного состояния больного, когда возможно более объективно оценить влияние терапии на состояние бронхолегочной системы и отследить возможные нежелательные явления;
- у больных 2 и 3 групп не стремились к полной отмене стандартной муколитической терапии, так как все из-

вестные группы муколитиков действуют на разные звенья патогенеза образования вязкой мокроты и накопления ее в дыхательных путях;

- ингалировали Пульмозим после кинезитерапии, что обеспечивало его максимальное проникновение в лёгкие;
- хранили и транспортировали препарат при температуре 2–8 градусов Цельсия, поэтому всем пациентам с МВ были приобретены переносные сумки-холодильники.

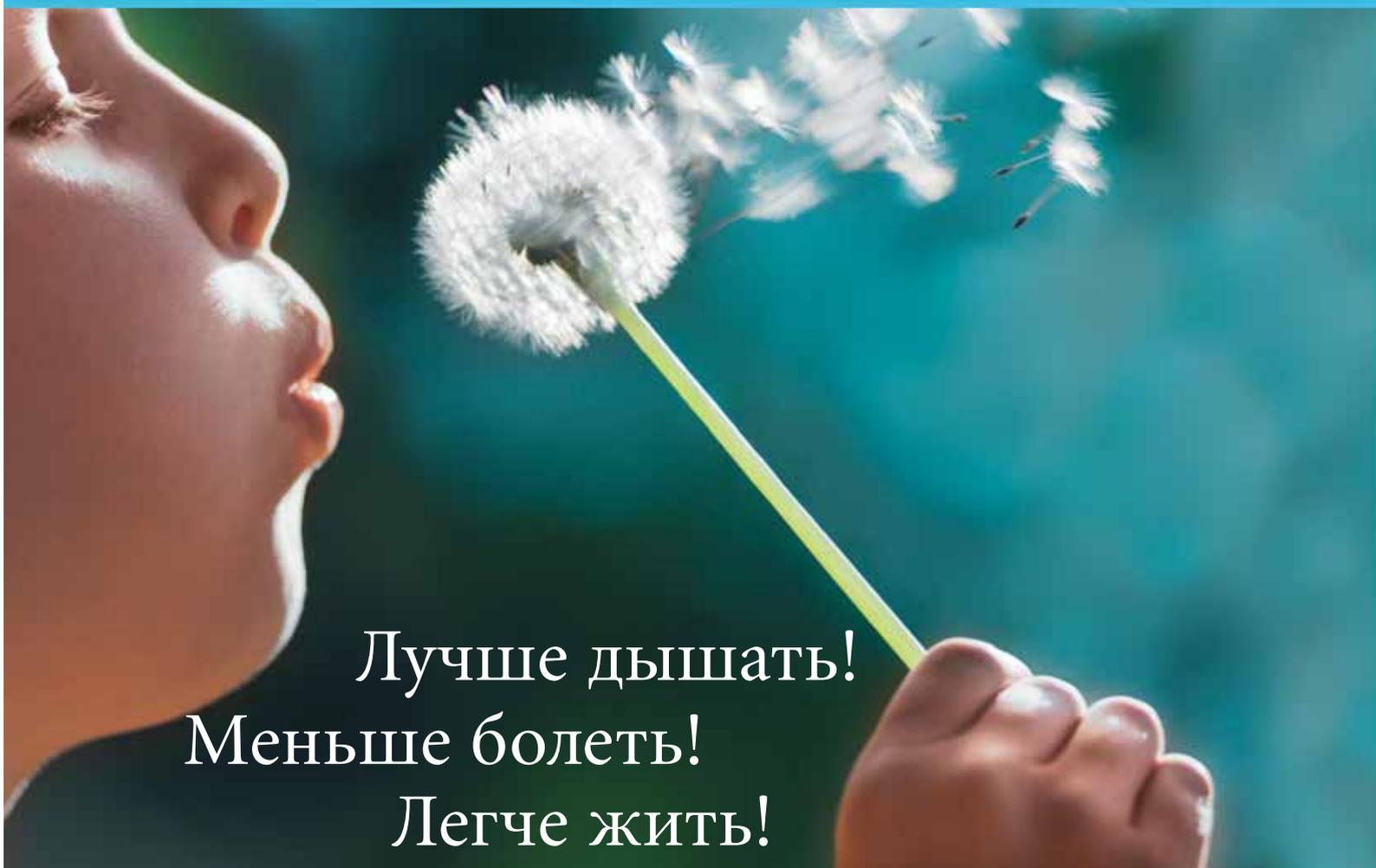
Оценка состояния детей на фоне проводимой комплексной терапии проводилась при очередной плановой госпитализации в Центр МВ в июне — августе 2006 г. Число детей, относящихся к 1 группе, не изменилось и составило 5 человек. Необходимо отметить, что за этот период в посевах мокроты ни у одного из пациентов не была выделена синегнойная палочка. Число обострений в течение года у наблюдаемых больных оставалось прежним. Оценка по шкале Швахмана–Брасфильда составила в среднем 83 балла, что свидетельствовало о хорошем клиническом состоянии детей. Значения ОФВ₁ и ЖЕЛ при исследовании функции внешнего дыхания были в пределах возрастной нормы и достоверно не изменились (табл. 2).

Таблица 2. Динамика клинико-функциональных показателей заболевания у пациентов с муковисцидозом до и после 2 лет применения дорназы альфа

Оцениваемые показатели	I группа		II группа		III группа	
	2004 г. (n = 5)	2006 г. (n = 5)	2004 г. (n = 7)	2006 г. (n = 10)	2004 г. (n = 8)	2006 г. (n = 5)
Средний возраст (годы) Mo [Vmin–Vmax]	4 (1–15)	6 (3–16)	8 (3–18)	10 (5–18)	9 (5–16)	11 (7–18)
Бронхоэктазы и/или эмфизема	2	1	7	9	8	5
Число обострений в течение года Mo [Vmin–Vmax]	2 (1–4)	2 (1–3)	4 (4–7)	2 (2–6)*	6 (4–7)	4 (3–7)*
ЖЕЛ (% от N) Mo [Vmin–Vmax]	82 (81–97)	85 (80–97)	82 (61–96)	81 (65–90)	54 (31–86)	60 (41–75)
ОФВ ₁ (% от N) Mo [Vmin–Vmax]	73 (73–91)	77 (70–95)	58 (39–77)	68 (44–80)*	41 (20–68)	55 (32–68)*
Коэффициент Швахмана–Брасфильда Mo [Vmin–Vmax]	83 (74–91)	83 (75–90)	57 (52–70)	61 (52–73)	43 (35–50)	48 (38–52)
Массо-ростовой индекс (%) Mo [Vmin–Vmax]	100 (96–100)	100 (96–100)	92 (87–98)	94 (88–98)	88 (82–92)	90 (82–90)

Примечание:

* $p < 0,05$ между параметрами.



Лучше дышать!
Меньше болеть!
Легче жить!

Улучшает функцию легких при муковисцидозе Уменьшает частоту инфекций

- Достоверно снижает риск возникновения инфекций дыхательных путей на 34%²
- Снижает обсемененность мокроты *St. aureus* и *Ps. aeruginosa*¹
- Увеличивает индекс массы тела на 10,8%¹
- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания (ФЖЕЛ на 5%, ОФВ₁ на 6%)¹
- Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов^{1,3}
- Повышает качество жизни¹

¹ Капранов Н.И., Шабалова Л.А., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз. Современные достижения и проблемы. Методические рекомендации. Москва, 2005 г.

² Quan J.M., Tiddens H.A.W.M., Sy J.P. et al. A two year randomized, placebo-controlled trial of dornase alpha in young patients with cystic fibrosis and mild lung function abnormalities. *Journal of Pediatrics*, 2001; 139: 813-820

³ Paul K., Rietschel E., Ballmann M. et al. Effect of treatment with Dornase Alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2004; Vol.169, p.719-725



ПульМОЗИМ
дорназа альфа



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 125445, Москва,
ул. Смольная, 24Д
Бизнес-центр «Меридиан»
Тел.: +7 (495) 258-27-77
Факс: +7 (495) 258-27-71
www.roche.ru

Во 2 группе продолжали наблюдаться 10 детей, у которых отмечены периодические высевы синегнойной палочки (табл. 2). На фоне проводимой терапии у больных этой группы в 2 раза реже возникали обострения бронхолёгочного процесса в течение календарного года ($p = 0,02$), что сопоставимо с данными ранее проведённых исследований [3, 5]. Значение $ОФВ_1$ достоверно увеличилось на 10% ($p = 0,01$), хотя оставалось ниже нормальных показателей (рис.). Оценка по шкале Швахмана–Брасфильда составила 61 балл, что соответствовало удовлетворительному состоянию пациентов

Три пациента из 3-й группы были включены во 2 группу, так как после выполняемых лечебных мероприятий у них снизилась степень обсеменённости дыхательных путей синегнойной палочкой, и она стала определяться в посевах мокроты непостоянно. Коэффициент Швахмана–Брасфильда достоверно не изменился и составил 48 баллов, что соответствует преимущественно среднетяжелому течению МВ. Значительной динамики в показателях физического развития пациентов также не выявлено. Однако величина $ОФВ_1$ стала достоверно выше ($p = 0,02$), а это улучшает прогноз течения МВ (табл. 2).

В первые дни после назначения лекарственного препарата у двух пациентов возникли нежелательные явления в виде фарингита, симптомы которого купировались самостоятельно через 3–5 дней. В дальнейшем при использовании Пульмозима побочных эффектов не было отмечено. Таким образом, результаты проведенного исследования позволили сделать некоторые выводы.

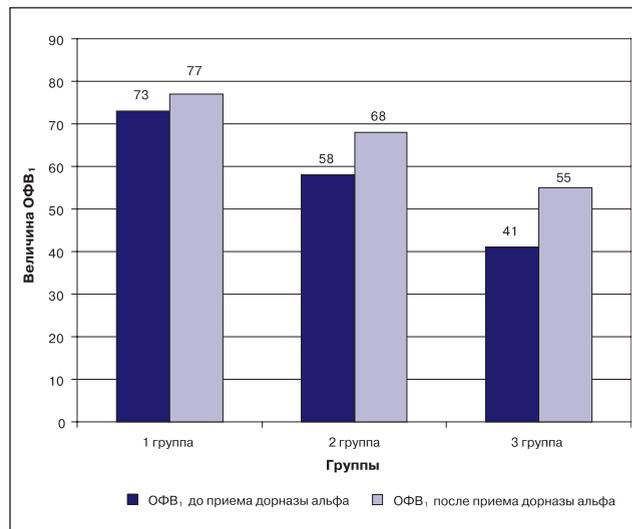
У детей с хронической колонизацией дыхательных путей синегнойной палочкой патологический процесс протекает намного тяжелее, поэтому показатели бактериограммы у больных МВ могут служить одним из критериев тяжести патологического процесса.

На фоне терапии дорназой альфа у пациентов 1 группы состояние оставалось стабильным и в динамике не отмечалось инфицирования синегнойной палочкой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз (методические рекомендации). — М., 2005. — 104 с.
- Quan J.M., Tiddens HAWM, Sy J.P. et al. A two year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis and mild lung function abnormalities // *Journal of Pediatrics*. — 2001. — № 139. — P. 813–820.
- Капранов Н.И., Воронкова А.Ю. Клиническое значение

Рис. Динамика величины $ОФВ_1$ на фоне приёма дорназы альфа у детей наблюдаемых групп (% от нормальных значений)



У больных с периодическим или постоянным присутствием синегнойной палочки в микробном пейзаже дыхательных путей уменьшилась обсеменённость мокроты *Ps. aeruginosa*, что в свою очередь способствовало уменьшению частоты обострений бронхолёгочного процесса.

Применение дорназы альфа в течение 2 лет у детей с МВ позволило увеличить показатели $ОФВ_1$ до +10% у больных 2 группы и до +14% у больных 3 группы, а также сохранить неизменными показатели у пациентов 1 группы, что улучшает прогноз течения заболевания.

Препарат дорназа альфа (Пульмозим) может с успехом применяться в комплексной терапии детей, больных муковисцидозом, с наиболее выраженным эффектом у детей с периодической и хронической колонизацией дыхательных путей синегнойной палочкой.

- рчДНКазы в комплексной терапии больных муковисцидозом // *Рос. педиатр. журнал*. — 2001. — № 4. — С. 26–31.
- Воронкова А.Ю. Клинические эффекты применения Пульмозима // VII Национальный конгресс по муковисцидозу. — Сб. статей и тезисов. — М., 2005. — 40 с.
- Robinson P. Dornase alfa in early CF lung disease // *Pediatric Pulmonology*. — 2002. — № 34. — P. 237–241.

Основные даты истории отечественной педиатрии*

85 лет

со дня рождения американского биохимика, индейца по происхождению, Хаара Кораны. В 1968 г. он удостоен Нобелевской премии за расшифровку генетического кода и его роли в синтезе белков.

125 лет

со дня рождения Морица Трамера, швейцарского невропатолога и психиатра, одного из основоположников детской психиатрии в Западной Европе.

95 лет

со дня рождения Конрада Эмиля Блоха, американского биохимика, удостоенно-

го Нобелевской премии за исследование реакций, происходящих в ходе биосинтеза холестерина и жирных кислот.

85 лет

со дня рождения американского биохимика Роберта Холли. В 1968 г. он удостоен Нобелевской премии за расшифровку генетического кода и его роли в синтезе белков (совместно с Х. Кораной и М. Ниренбергом).

150 лет

со дня рождения великого русского учёного Владимира Михайловича Бехтерева, невролога, психолога и психиатра, морфолога и физиолога нервной систе-

мы. Он внёс выдающийся вклад в изучение структуры и функций мозга, разработал объективные методы изучения нервно-психического развития детей.

100 лет

со дня смерти великого русского химика Дмитрия Ивановича Менделеева, открывшего периодический закон химических элементов.

* Составители Н.П. Воскресенская и Е.В. Былинский.