

А.Ю. Воронкова¹, Е.И. Кондратьева¹, В.Д. Шерман¹, Д.П. Поляков^{2,3},
А.С. Петров⁴, Д.А. Кудлай⁵

ДОРНАЗА АЛЬФА В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ²ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России, ³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, ⁴ГБУЗ г. Москвы «Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова» ДЗМ, ⁵ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, г. Москва, РФ



Муковисцидоз (МВ) – одно из самых частых моногенно наследуемых заболеваний, обусловленное мутациями в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР или *CFTR* – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). МВ является универсальной экзокринопатией, при которой страдают практически все органы и системы. Генетический дефект приводит к увеличению вязкости жидкого секрета экзокринных желез. Основной причиной инвалидизации и смертности больных МВ является поражение бронхолегочной системы. Повышение вязкости бронхиального секрета в респираторной системе играет ключевую роль в формировании хронического бронхолегочного воспалительного процесса. Высокая концентрация ДНК считается одним из основных факторов накопления патологически клейкого и вязкого инфицированного секрета бронхов. Главным источником ДНК являются ядра распающихся полиморфноядерных нейтрофилов, которые скапливаются в дыхательных путях в ответ на бактериальную инвазию и поддерживают хронический микробно-воспалительный процесс. Расщепление ДНК на более мелкие фрагменты должно способствовать эффективному очищению дыхательных путей. Дорназа альфа вызывает гидролиз внеклеточной ДНК в гнойной мокроте больных МВ, значительно снижает ее вязкоэластические свойства и улучшает мукоцилиарный клиренс. Дорназа альфа является основным муколитическим препаратом в терапии больных МВ, кроме того, она обладает противовоспалительными и антибактериальными свойствами. Использованы информационные источники и базы данных: Cfww.org. Cystic Fibrosis Worldwide (CFW). Available from: <https://www.cfww.org/> <https://www.cochraneflibrary.com/> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis. 2011. www.rbht.nhs.uk/childrencf. <https://www.ecfs.eu/ecfspr> (дата обращения: 12.06.2019). Cystic Fibrosis Guidelines. Am. J. Respir. and Crit. Care Med. 2007; 176: 957–969. Ключевые слова поиска – dornase alfa, rh-DNA, cystic fibrosis, inflammation.

Ключевые слова: муковисцидоз, ген *CFTR*, функция внешнего дыхания, дорназа альфа, внеклеточная ДНК, мукоцилиарный клиренс.

Цит.: А.Ю. Воронкова, Е.И. Кондратьева, В.Д. Шерман, Д.П. Поляков, А.С. Петров, Д.А. Кудлай. Дорназа альфа в терапии больных муковисцидозом. Педиатрия. 2019; 98 (6): 111–117.

A.Ju. Voronkova¹, E.I. Kondratyeva¹, V.D. Sherman¹, D.P. Poljakov^{2,3},
A.S. Petrov⁴, D.A. Kudlay⁵

DORNASUM ALFA IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

¹N.P. Bochkov Research Centre of Medical Genetics; ²Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology, Federal Biomedical Agency of Russia; ³Pirogov Russian National Research Medical University;

⁴N.F. Filatov Moscow City Children's Clinical Hospital of the Moscow Department of Healthcare, Moscow;

⁵State Scientific Center «Institute of Immunology», Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia

Контактная информация:

Воронкова Анна Юрьевна – к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Министерства науки и высшего образования РФ
Адрес: Россия, 115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1
Тел.: (916) 662-97-60,
E-mail: voronkova111@yandex.ru
Статья поступила 16.10.19,
принята к печати 20.11.19.

Contact Information:

Voronkova Anna Yuryevna – candidate of Med. Sci., leading researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, N.P. Bochkov Research Centre of Medical Genetics
Address: Russia, 115522, Moscow, Moskvorechye str., 1
Tel.: (916) 662-97-60,
E-mail: voronkova111@yandex.ru
Received on Oct. 16, 2019,
submitted for publication on Nov. 20, 2019.

Cystic fibrosis (CF) is one of the most common monogenously inherited diseases caused by mutations in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) gene. CF is a universal exocrinopathy that affects almost all organs and systems. A genetic defect leads to an increase in viscosity of exocrine gland fluid secretion. The main cause of disability and mortality in patients with CF is bronchopulmonary system lesion. Increasing the viscosity of bronchial secretions in the respiratory system plays a key role in the formation of chronic bronchopulmonary inflammatory process. A high concentration of DNA is considered one of the main factors in the accumulation of pathologically sticky and viscous infected bronchial secretions. The main source of DNA is the nuclei of decaying polymorphonuclear neutrophils, which accumulate in respiratory tract in response to bacterial invasion and support the chronic microbial inflammatory process. The cleavage of DNA into smaller fragments should help the effective cleansing of respiratory tract. Dornase alpha causes hydrolysis of extracellular DNA in purulent sputum of patients with CF, significantly reduces its viscoelastic properties and improves mucociliary clearance. Dornase alpha is the main mucolytic drug in treatment of patients with CF, and it has anti-inflammatory and antibacterial properties. Used information sources and databases: Cfww.org. Cystic Fibrosis Worldwide (CFW). Available from: <https://www.cfww.org/> <https://www.cochranelibrary.com/> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis. 2011. www.rbht.nhs.uk/children/cf. <https://www.ecfs.eu/ecfspr> (accessed: 06/12/2019). Cystic Fibrosis Guidelines. Am. J. Respir. and Crit. Care Med. 2007; 176: 957–969. Search keywords – dornase alfa, rh-DNA, cystic fibrosis, inflammation.

Keywords: cystic fibrosis, *CFTR* gene, external respiration function, dornase alpha, extracellular DNA, mucociliary clearance.

Quote: A.Yu. Voronkova, E.I. Kondratyeva, V.D. Sherman, D.P. Polyakov, A.S. Petrov, D.A. Kudlay. *Dornasum alfa in treatment of patients with cystic fibrosis. PEDIATRIA. 2019; 98 (6): 111–117.*

Муковисцидоз (МВ) или кистозный фиброз (cystic fibrosis) – наследственное моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР) (*CFTR* – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), расположенного на длинном плече хромосомы 7. Генетический дефект приводит к изменению функции практически всех органов и систем организма больного МВ, со временем полиорганная недостаточность нарастает и приводит к ранней инвалидизации и высокой смертности [1].

В настоящее время около 85 000 людей в мире страдают МВ. Частота заболевания весьма вариабельна – от 1:600 до 1:17 000 новорожденных [2, 3], среди европейского населения частота составляет от 1:2000 до 1:2500 новорожденных, у коренного населения Африки и Японии – 1:100 000. В России в среднем распространенность заболевания составляет 1:10 000 [4, 5].

Продукт гена *CFTR* – белок CFTR – представляет собой ионный канал, переносящий ионы хлора через клеточную мембрану. В результате мутации происходят нарушение баланса между секрецией жидкости и абсорбцией ионов натрия и хлора, сокращение объема поверхностной жидкости, что приводит к увеличению вязкости жидкого секрета экзокринных желез [1].

Известно более 2000 мутаций или вариантов нуклеотидной последовательности (генетических вариантов) гена *CFTR*. На сайте международного проекта CFTR2 (<https://cftr2.org>) на 11 марта 2019 г. имеется информация о 346 генетических вариантах, вызывающих МВ, 37 вариантов рассматриваются как причина различных клиниче-

ских проявлений, связанных с геном, 8 вариантов – с неизвестным значением и 21 вариант нуклеотидной последовательности – не имеющих клинического значения. Патогенные генетические варианты гена *CFTR* препятствуют синтезу белка CFTR, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора [6]. В зависимости от влияния на функцию белка CFTR разделяют 6 основных классов мутаций гена *CFTR*. Один и тот же вариант может вызвать несколько видов нарушения работы белка. Не для всех вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* определен класс [7, 8]. Не для всех генетических вариантов определен класс. В таких случаях отмечается, что класс генетического варианта «не определен».

Генетические варианты I, II и III классов приводят к полному или почти полному прекращению функции хлорного канала и относятся к «тяжелым» генетическим вариантам, тогда как при генетических вариантах IV, V и VI классов сохраняется остаточная функция хлорного канала, что позволяет их объединить в группе «мягких» вариантов мутаций. «Тяжесть» генетического варианта определяет наличие сниженной внешнесекреторной функции поджелудочной железы (ПЖ). «Мягкие» варианты доминируют над «тяжелыми» в отношении панкреатического фенотипа [6].

Применение муколитической терапии остается одним из главных компонентов терапии МВ, так как не зависит от класса мутаций.

Основной причиной тяжелого состояния пациентов с МВ являются поражение бронхолегочной системы, развитие дыхательной недостаточности и осложнений (кровохаркание и легоч-

ное кровотечение, пневмоторакс, абцесс легкого и др.). Усугубляет поражение бронхолегочной системы его колонизация грамотрицательной микрофлорой, нередко с формированием резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Рецидивирующие респираторные эпизоды (бронхиты, пневмонии, бронхолиты), как правило, заканчиваются формированием порочного круга, включающего обструкцию дыхательных путей (ДП), вирусно-бактериальные инфекции и хроническое воспаление.

Повышение вязкости секрета в респираторной системе играет ключевую роль в формировании хронического процесса в околоносовых пазухах (ОПП) и хронического бронхолегочного процесса у больных МВ. Большая часть изменений в бронхах и легких является результатом воспаления, развивающегося вторично вследствие высвобождения протеолитических ферментов нейтрофилами в ДП. Было показано, что жидкость, полученная при бронхоальвеолярном лаваже (ЖБАЛ), содержит большое число нейтрофилов и повышенную концентрацию свободной нейтрофильной эластазы (НЭ), ДНК и интерлейкина (ИЛ) 8 у пациентов с МВ уже в раннем возрасте [9, 10]. У больных МВ нарушается работа всех звеньев локальной защиты легких. Железы респираторного тракта и бокаловидные клетки выделяют очень вязкий секрет с повышенным содержанием муцинов, ДНК, белка, что вызывает обструкцию бронхов и нарушает процесс самоочищения легких. Образование вязкого соленого секрета и нарушение работы реснитчатого эпителия приводят к снижению мукоцилиарного клиренса, застою мокроты и обструкции ДП. Высокая концентрация хлоридов в легочной жидкости инактивирует естественные антибиотики (β -дефензин 1 и 2, лизоцим, лактоферин, секреторный лейкопротеиназный ингибитор, секреторная фосфолипаза А₂, кателицидин LL-37) [11, 12].

Рецидивирующие бактериальные инфекции, размножение и распространение бактерий у больных МВ стимулируют хронический воспалительный процесс в легких, характеризующийся значительным скоплением нейтрофилов в ДП. Выраженный воспалительный процесс в нижних ДП у больных с хронической колонизацией *Ps. aeruginosa* может вызывать деструкцию легочных структур вследствие высвобождения кислородных радикалов и протеаз, в частности, НЭ в больших концентрациях [13].

НЭ среди медиаторов воспаления, секретлируемых активированными нейтрофилами, имеет наибольшее значение в патогенезе МВ. В опытах на животных показано, что очищенная НЭ вызывает обширное эмфиземоподобное повреждение легких. НЭ стимулирует высвобождение ИЛ8, таким образом мобилизуя еще большее количество нейтрофилов в легкие и обеспечивая бесконечный цикл воспаления, ведущий к освобождению НЭ. Помимо структурных белков, НЭ

разрушает защитные компоненты, такие как сурфактант, естественные антибиотики, иммуноглобулины, иммунные комплексы, компоненты комплемента [14, 15].

Патологические вязкоэластические свойства секрета эпителия дыхательного тракта у больных МВ обусловлены главным образом наличием двух макромолекул – мукоидных гликопротеидов и ДНК. Главным источником ДНК являются ядра распадающихся полиморфноядерных нейтрофилов, которые скапливаются в ДП в ответ на хроническую бактериальную инфекцию [16]. Высокая концентрация ДНК (у больных МВ она достигает, по данным разных источников, от 3 до 15 мг/мл мокроты) считается одним из основных факторов накопления патологически клейкого и вязкого инфицированного секрета бронхов, так как растворы ДНК в подобных концентрациях обладают высокой вязкостью [17].

Накопление чрезмерных количеств ДНК в ДП увеличивает вязкость слизи, существенно нарушая дренаж бронхов и еще больше благоприятствуя жизнедеятельности бактериальных патогенов. Это ведет к дальнейшему выбросу нейтрофилов и образованию еще больших количеств ДНК.

Расщепление ДНК на более мелкие фрагменты должно способствовать более эффективному очищению ДП. Дезоксирибонуклеаза человека (ДНАза) – природный внеклеточный фермент-гидролаза, вырабатываемый ПЖ и слюнными железами [18]. В 1988 г. фирмой «Генентек, ЛТД» США была клонирована и воспроизведена по рекомбинантной технологии точная копия природного человеческого фермента ДНАзы, который расщепляет внеклеточную ДНК – рекомбинантная человеческая ДНАза (рчДНАза). Ген человеческой ДНАзы 1 был клонирован из библиотеки панкреатической комплиментарной ДНК (кДНК). рчДНАза идентичная человеческой, была получена в клетках яичников китайского хомячка. Было показано, что этот пептид соответствует по своей аминокислотной последовательности человеческому ферменту, обнаруживаемому в крови, в панкреатическом секрете и в слюне [19].

Очищение бронхиального дерева является одной из главных задач при лечении пациентов с МВ. Для ее осуществления применяются муколитические средства с последующей кинезитерапией, физическими упражнениями и занятиями спортом. Препараты, обладающие муколитическим действием, разжижают секрет верхних и нижних ДП и тем самым снижают его вязкость. Целью муколитической терапии являются нормализация вязкоэластических свойств секрета и оптимизация мукоцилиарного транспорта, который обеспечивает эвакуацию секрета из легких и придаточных пазух носа. Основным муколитическим препаратом (уровень доказательности I, класс рекомендаций A) на сегодняшний день является дорназа альфа [20]. По данным

Европейского регистра, применение дорназы альфа в мире варьирует от 0% в Молдавии, 6% в Албании до 94,89% в Российской Федерации [21].

Дорназа альфа – препарат для ингаляций – является очищенным раствором рчДНазы. Механизм его действия заключается в расщеплении молекул внеклеточной ДНК, которые накапливаются в бронхиальном секрете вследствие распада нейтрофилов, макрофагов и бактериальных клеток и повышают его вязкость. Применение дорназы альфа снижает вязкость секрета верхних и нижних ДП. Одна доза препарата содержит 2,5 мг дорназы альфа, что соответствует содержимому 1 ампулы (2,5 мл неразведенного раствора, т.е. 2500 ЕД); принимается 1 раз/сут. У некоторых больных, согласно инструкции, лучшего эффекта лечения можно добиться при применении суточной дозы препарата 2 раза в сутки.

С 1992 г. в мире проведен ряд клинических исследований для оценки эффективности и безопасности этого рекомбинантного фермента у больных МВ [22, 23]. Считается, что ежегодное прогнозируемое снижение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) составляет 3–4% [24]. Это подтверждают данные о том, что частые острые легочные воспаления у больных МВ каждые 5 лет приводят к снижению показателей объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) на 12% [25]. Первые исследования показали, что при длительном применении препарата в течение 96 недель отмечено повышение ОФВ₁ на 3%, а МОС_{25–75} – на 8%. При этом число обострений снизилось на 34% [26].

Была показана безопасность дорназы альфа для молодых пациентов и детей раннего возраста с МВ [27]. По данным обзора европейского регистра (ERCF), куда были внесены данные 15 979 пациентов с МВ, наблюдаемых между 1994 и 2000 гг., известно, что 3486 из 14 362 больных, вошедших в исследование, были младше 5 лет на момент начала терапии. Переносимость дорназы альфа была не хуже, чем у более взрослых пациентов (около 30% больных в обеих группах имели те или иные побочные реакции) [28]. Клиническая эффективность и безопасность дорназы альфа у детей раннего возраста с МВ были показаны также на группе детей в возрасте от 3 мес до 2 лет. После года лечения препаратом произошло достоверное увеличение массо-ростового индекса. Частота респираторных эпизодов снизилась после полугодового периода терапии ($p < 0,003$) и параллельно сократилась длительность курсов внутривенной антибактериальной терапии с 14,8 до 10,2 дня. Частота приема бронхолитиков в возрастной дозе после 6 мес лечения также достоверно снизилась [29]. По заключению FDA, с 2008 г. ограничений по возрасту в применении дорназы альфа нет.

Применение рчДНазы не вызывало аллергии или анафилаксии, частота летальных исходов,

основных осложнений со стороны ДП (пневмоторакс, кровохаркание) по сравнению с плацебо не возрастала [30]. Антитела к рчДНазе определялись у 3–4% больных, причем это были антитела класса IgG, антител класса IgE не было выявлено, и это не сказывалось на эффективности лечения и самочувствии больных, что соответствует данным о других препаратах, содержащих рекомбинантные белки человека (гормон роста, инсулин) [31].

Развития существенных нежелательных явлений при лечении дорназой альфа не отмечено. Возможно появление фарингита, ларингита, ринореи, бронхоспазма и гипертермии. Обычно побочные эффекты имеют преходящий характер и редко требуют отмены терапии [10].

В 2001 г. было сообщено о результатах длительного наблюдения за больными МВ, получавшими дорназу альфа в течение 4 лет. Выявлено, что снижение показателей ОФВ₁ в группе больных, получающих терапию дорназой альфа, было достоверно ниже, чем у больных МВ в контрольной группе. Частота обострений бронхолегочного процесса, потребовавших внутривенной антибактериальной терапии в группе, получавшей дорназу альфа, достоверно снижалась и составила 3,13 (доверительный интервал 1,25–4,25) в контрольной группе и 1,25 (доверительный интервал 0,63–3) в группе, получающей дорназу альфа [32].

Важно отметить, что дорназа альфа показана пациентам с тяжелым поражением бронхолегочной системы (ОФВ₁ < 40%). В исследованиях показана безопасность применения препарата у этой группы пациентов [10].

При анализе многочисленных исследований, в т.ч. Cochrane Database, отмечено, что препарат способствует снижению частоты обострений и улучшению вентиляции легких [33–35]. Одним из важнейших подтверждений эффективности дорназы альфа является анализ данных 12 740 пациентов регистра США (1996–2008 гг.) и 2538 случаев смерти пациентов в течение 6 лет наблюдений, по результатам которого был сделан вывод о том, что ингаляции с дорназой альфа сокращают смертность на 15% [36].

Применение дорназы альфа влияет на индекс очищения легких (ИОЛ) пациентов с МВ. В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании в группе больных, имеющих нормальные показатели спирометрии (более 80% от должного значения), сравнивались 4-недельные курсы дорназы альфа и 4-недельные курсы плацебо через 4-недельный период «вымывания». Было выявлено достоверное улучшение ИОЛ ($0,9 \pm 1,44$; $p = 0,022$) и FEF 25–75% ($6,1 \pm 10,34$; $p = 0,03$) [37].

В ряде работ приводятся примеры благотворного влияния применения дорназы альфа при других заболеваниях легких, при которых имеется патологический субстрат для ее применения. Сообщается о положительном эффекте при

применении дорназы альфа при хроническом бронхите [38], синдроме Картагенера [39], хронической обструктивной болезни легких [40], лобарном ателектазе [41, 42], бронхоэктатической болезни [43].

Следует подчеркнуть, что для препарата, наряду с муколитическими, также характерны противовоспалительные свойства, которые обеспечиваются за счет снижения концентрации НЭ и ИЛ8, уменьшения процентного содержания нейтрофилов, снижения содержания матричных металлопротеиназ в ЖБАЛ или мокроте, т.е. снижается вклад воспаления в деструкцию легочной ткани [33, 34, 44].

Дорназа альфа демонстрирует антибактериальные свойства, влияя на формирование биофильма мукоидных колоний *Pseudomonas aeruginosa*. Известно, что бактериальные биопленки представляют собой группу клеток, заключенных в самовоспроизводящую гидратированную матрицу, фиксированную на живой или инертной поверхности. Формирование таких неподвижных клеточных групп с присутствием им резистентностью к антибиотикам и иммунным реакциям их носителя лежит в основе многих затяжных и хронических бактериальных инфекций. В результате исследований было выявлено, что большинство материала альгината представлено внеклеточной ДНК. В опытах при добавлении ДНазы в культуральную среду было показано подавление процесса формирования биопленки. В ходе дальнейших исследований было выявлено, что дорназа альфа подавляет синтез биопленки в возрасте 12, 36 и 60 ч. Биопленки в этом возрасте созревания полностью растворялись, в то время как биопленки в возрасте 80 ч претерпевали лишь минимальные изменения. По-видимому, матрица зрелой биопленки может усиливаться за счет других веществ, которые могут вырабатывать достаточное количество протеолитических ферментов для локальной дезактивации дорназы альфа. Таким образом, полученные данные указывают на эффективность ежедневного приема дорназы альфа в качестве ранней профилактики хронической инфекции *Pseudomonas aeruginosa* в легких больных МВ в результате подавления формирования биопленки [45].

Для оценки влияния терапии рчДНазой на стоимость лечения инфекций ДП было проведено проспективное документирование использования различных видов медицинских услуг 968 больными, которые участвовали в двойном слепом многоцентровом клиническом исследовании III фазы. Главными параметрами результативности были: число госпитализаций, продолжительность амбулаторной антибиотикотерапии и суммарная стоимость других видов услуг, связанных с инфекциями ДП. За 24 недели исследования у больных, получавших дорназу альфа в стандартной дозе (2,5 мг один раз в сутки), число госпитализаций по поводу инфекций ДП было

на 0,15 дня меньше, а число внутривенной антибактериальной терапии – на 1,5 дня короче. Эти результаты способствовали ежегодной экономии от 1800 до 3700 долларов, что достигает 38% стоимости препарата. Основная часть сэкономленных средств была получена за счет сокращения затрат на стационарное лечение [46].

Исследований, отражающих оптимальное время введения препарата, проводилось достаточно много и они не выявили предпочтительного времени приема препарата. Рекомендуется индивидуальное решение вопроса о более эффективном времени введения препарата [34].

Хотя нет данных о безопасности применения дорназы альфа при беременности, специалисты считают, что препарат вряд ли повлияет на плод и ингаляции могут быть продолжены во время беременности при МВ, что и отражено в консенсусах специалистов [47].

Муколитические свойства дорназы альфа доказали свою эффективность при местном применении на слизистой оболочке верхних ДП (уровень доказательности I, класс рекомендаций А) [48]. Сообщается об успешном лечении синуситов у больных МВ с использованием дорназы альфа. Результатом такого поиска в свое время стала разработка ингалятора PariSinus™ с пульсирующей подачей аэрозоля (около 44,5 Гц) и максимальным осаждением частиц препарата в полости носа и ОНП, что было подтверждено скинтиграфическими исследованиями с препаратами с радиометками. В случае использования подобного ингалятора около 7,5% препарата осаждалось в ОНП и еще 11,5% – в полости носа [49]. В двойном слепом плацебо контролируемом перекрестном исследовании принимали участие 23 пациента с хроническим риносинуситом. Больные были рандомизированы на 2 группы: часть пациентов получала интраназально дорназу альфа в течение 28 дней, часть больных – физиологический раствор, далее после периода 28 дней переходили на альтернативное лечение, а группа, получавшая дорназу альфа, после периода «вымывания» получала интраназально физиологический раствор натрия хлорида и наоборот. Критериями эффективности служил тест качества жизни больных риносинуситом – Sino-Nasal Outcome-Test-20 (SNOT-20: заложенность носа/чихание/насморк/густые выделения из носа/уменьшенное обоняние) [50]. В результате исследования было показано, что качество жизни больных, получавших дорназу альфа, было достоверно лучше по сравнению с группой плацебо и с группой, получавшей изотонический раствор натрия хлорида ($p=0,017$). При этом между группами пациентов, получавших плацебо и гипертонический раствор натрия хлорида 7%, достоверной разницы не было [51, 52]. Наиболее обоснованным эндоназальное применение дорназы альфа становится в послеоперационном периоде, когда выполнено достаточное расширение соустьев ОНП, что обеспечивает

доступ препарата к основным местам продукции и резервуарам вязкого секрета в верхних ДП [53, 54].

Таким образом, дорназа альфа — муколитический препарат, который действует на все три звена «порочного круга» МВ — обструкцию, инфекцию и воспаление. Препарат следует считать базовым муколитиком и назначать всем больным МВ сразу после установления диагноза, независимо от формы заболевания (смешанная и преимущественно легочная) и независимо от показателей ФВД и возраста, в т.ч. при отсутствии клинических проявлений болезни. Препарат применяется пациентами всего мира и входит во все консенсусы по МВ. В России МВ входит в программу «Двенадцать высокочастотных нозологий» и получение больными дорназы альфа обеспечивается государством [55].

В настоящее время в нашей стране разработан и зарегистрирован первый биоаналог дорназы альфа — препарат Тигераза® (АО «ГЕНЕРИУМ»,

номер регистрационного удостоверения: ЛП-005537, дата регистрации: 23.05.2019), прошедший необходимый комплекс доклинических и клинических исследований, подтвердивших его аналогичность с референтным препаратом [56]. В рамках многоцентрового исследования установлены сопоставимые эффективность и профиль безопасности двух препаратов для симптоматической терапии пациентов с МВ.

Источник финансирования: не указан

Конфликт интересов: Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И. принимают участие в образовательных мероприятиях для врачей в качестве лекторов при поддержке компании АО «ГЕНЕРИУМ». Остальные авторы конфликта интересов не имеют.

Voronkova A. Ju.  0000-0002-8183-7990

Kondratyeva E. I.  0000-0001-6395-0407

Sherman V. D.  0000-0003-2206-1528

Poljakov D. P.  0000-0002-6368-648X

Petrov A. S.  0000-0001-8907-1910

Kudlay D. A.  0000-0003-1878-4467

Литература

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. М.: ИД Медпрактика-М, 2014: 672.
- Kelly J. Environmental scan of cystic fibrosis research worldwide. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (3): 367–370. doi: 10.1016/j.jcf.2016.11.002.
- Cfww.org [Internet]. Cystic Fibrosis Worldwide (CFW). Available from: <https://www.cfww.org/>. дата обращения 12.06.2019
- MacKenzie T, Gifford AH, Sadoska KA, Quinton HB, Knapp EA, Goss CH, Marshall BC. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation patient registry. *Ann. Intern. Med.* 2014; 161 (4): 233–241. doi: 10.7326/M13-0636.
- Шерман В.Д., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Шабалова Л.А., Никонова В.С., Жекайте Е.К., Күцев С.И. Влияние неонатального скрининга на течение муковисцидоза на примере групп пациентов Московского региона. *Медицинский совет.* 2017; 18: 124–128.
- Krasovskiy S, Gorinova Y, Amelina E. Phenotypic manifestations of rare missense mutations 41th European Cystic Fibrosis Conference, Belgrad, Serbia, 6–9 June 2018. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2018; 17 (Suppl. 3): S47 EPS2.06 (IF 3.858).
- Marson FA, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir. Med.* 2016 Aug; 4 (8): 37–38. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.
- Amaral MD. Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients. *Journal of Internal Medicine.* 2015; 277: 155–166.
- Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis. 2011. www.rbht.nhs.uk/childrencf.
- Воронкова А.Ю. Клиническая эффективность и безопасность дорназы-альфа в лечении детей, больных муковисцидозом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004: 26.
- Goldman MJ, Anderson G.M, Stolzenberg ED, Kari U, Zasloff M, Wilson J. Human b-defensin-1 is a salt-sensitive antibiotic in lung that is inactivated in cystic fibrosis. *Cell.* 1997; 88: 553–560.
- Regnis JA, Robinson M, Baileu DL. Mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis and in normal subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 66–71.
- Berger M, Sorensen RU, Tosi MF, Dearborn DG, Döring G. Complement receptor expression on neutrophils at an inflammatory site the *Pseudomonas*-infected lung in cystic fibrosis. *J. Clin. Invest.* 1989; 84: 1303–1313.
- Travis J. Structure, function, and control of neutrophil proteinases. *Am. J. Med.* 1988; 84: 37–41.
- Birrer P, McElvaney NG, Rudeberg A, Sommer CW, Liechti-Gallati S, Kraemer R, Hubbard R, Crystal RG. Protease-antiprotease imbalance in the lungs of children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 207–213.
- Consensus Conference: Practical Application of Pulmozyme®. *Pediatric pulmonology.* 1994; 17: 404–408.
- Picot R, Das I, Reid L. Pus desoxyribonucleic acid and sputum viscosity. *Thorax.* 1978; 33: 235–242.
- McCarty M. Purification and properties of deoxyribonuclease isolated from beef pancreas. *Journal of General Physiology.* 1946; 29: 123–139.
- Potter J, Matthews LW, Lemm J, Spector JS. Composition of pulmonary secretions from patients with and without cystic fibrosis. *Am. J. Dis. Child.* 1960; 199: 493–495.
- Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. М., 2016: 69.
- Регистр пациентов Европейского общества по муковисцидозу. <https://www.ecfs.eu/ecfspr> (дата обращения: 12.06.2019).
- Aitken ML, Burke W, McDonald G, Shak S, Montgomery AB, Smith A. Recombinant human DNase inhalation in normal subjects and patients with cystic fibrosis. Phase 1 study. *J. Am. Med. Assoc.* 1992; 267 (14): 1947–1951.
- Ranasinha C, Assoufi B, Shak S, Christiansen D, Fuchs H, Empey D, Geddes D, Hodson M, Empey D, Shak S, Christiansen D, Fuchs H. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolised recombinant human DNase in adult with stable stage cystic fibrosis. *Lancet.* 1993; 342 (8865): 199–202.
- Konstan MW, Byard PI, Hopel CL, Devis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 848–854.
- Liou TD, Adler FR, FitzSimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-Year Survivorship Model of Cystic Fibrosis. *Am. J. Epidemiol.* 2001; 153 (4): 349.
- Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, Wohl ME, Konstan MW. 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: 813–820.
- Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris BG Jr. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr. Pulmonol.* 1993; 15: 75–88.
- McKenzie SG, Chowdhury S, Strandvik B, Hodson ME. Dornase alfa is well tolerated: Data from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology.* 2007; 42: 928–937.
- Капранов Н.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Толстова В.Д. Комплексное лечение муковисцидоза у детей раннего возраста: клиническое значение Дорназы альфа. *Клиницист.* 2007; 2: 60–65.
- Hodson ME, Shah PL. DNase trials in cystic fibrosis. *Eur. Resp. J.* 1995; 8: 1786–1791.
- Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris

- EM, Nash ML, Ramsey BW, Rosenstein BJ, Smith AL, Wohl ME. Efficacy of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary functions in patients with cystic fibrosis: the Pulmozyme study group. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 637–642.
32. Shah PL, Convey SP, Scott SF, Rainisio M, Wildman M, Stableforth D, Hodson ME. A case-controlled study with Dornase Alfa to evaluate impact on disease progression over a 4-year period. *Respiration.* 2001; 68: 160–164.
33. Jones AP, Wallis CE. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010 Mar 17; 3: CD001127. doi: 10.1002/14651858.CD001127.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20238314>
34. Dentice R, Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Published Online: 11 MAY 2011, Assessed as up-to-date: 31 Mar 2011.*
35. Симонова О.И., Лукина О.Ф. Дорназа альфа в России: 15 лет спустя. Эффективность препарата в базисной терапии у детей с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии.* 2012; 11 (2): 132–138.
36. Sawicki GS, Signorovitch JE, Zhang J, Latremouille-Viau D, von Wartburg M, Wu EQ, Shi L. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. *Pediatr. Pulmonol.* 2012 Jan; 47 (1): 44–52.
37. Amin R, Subbarao P, Lou W, Jabar A, Balkovec S. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 806–812.
38. Hodson ME. Dornase in treatment of chronic bronchitis. *Ann. Pharmacotherapy.* 1996; 30 (6): 674–675.
39. Desai M, Weller PH, Spenser DA. Clinical benefit from nebulized human recombinant DNase in Kartagener syndrom. *Pediatr. Pulmonol.* 1995; 20 (5): 307–308.
40. Sheils CA, Kas J, Travasson WH. Actin filaments mediate DNA fiber formation in chronic inflammatory airway disease. *Am. J. Pathol.* 1996; 148 (3): 919–927.
41. Shah PL, Scott SF, Hodson ME. Lobar atelectasis in cystic fibrosis and treatment with recombinant human DNase. *Resp. Med.* 1994; 88 (4): 313–315.
42. Merkus PJ, de Hoog M, van Gent R, de Jongste JC. DNase treatment for atelectasis in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 734–737
43. Wills PJ, Wodehouse T, Corkery K, Mallon K, Wilson R, Cole PJ. Short-term recombinant human DNase in bronchiectasis. Effect on clinical state and in vitro sputum transportability. *Am. J. Resp. Critical Care Med.* 1996; 154: 413–417.
44. Ratjen F, Hartog CM, Paul K, Wermelt J, Braun J. Matrix metalloproteases in BAL fluid of cystic fibrosis patients and their modulation by treatment with dornase alpha. *Thorax.* 2002; 57: 930–934.
45. Whitchurch CB, Tolker-Nielsen T, Ragas PS, Mattick JS. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation. *Science.* 2002; 295: 1487.
46. Menzin J, Oster G, Davies L, Drummond MF, Greiner W, Lucioni C, Merot JL, Rossi F, Schulenburg JG, Souètre E. A multinational economic evaluation of rhDNase in the treatment of cystic fibrosis. *Int. J. Technol. Assess. Health Care.* 1996; 12: 52–61.
47. Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, Lannefors L, Mackenzie WE, Madge S, Morton AM, Oxley HC, Touw DJ, Benham M, Johannesson M. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2008; 7 (Suppl. 1): S2–32.
48. Hamilos DL. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients. In: Bachert C, Bourdin A, Chanez P, eds. *The Nose and Sinuses in Respiratory Disorders (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2017: 48–66. [<https://doi.org/10.1183/2312508X.10009616>], 45,46
49. Moller W, Saba GK, Haussinger K, Becker S, Keller M, Schuschnig U. Nasally inhaled pulsating aerosol: lung, sinus and nose disposition. *Rhinology.* 2011; 49 (3): 286–291.
50. Piccirillo JF, Merritt MG Jr, Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol. Head Neck. Surg.* 2002; 126: 41–47.
51. Mainz JG, Schien C, Schiller I, Schädlich K, Koitschev A, Koitschev C, Riethmüller J, Graepler-Mainka U, Wiedemann B, Beck JF. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: A double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (4): 461–470. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.02.005>.
52. Cystic Fibrosis Guidelines. *Am. J. Respir. and Crit. Care Med.* 2007; 176: 957–969.
53. Мартынова И.В., Карпова Е.П., Капранов Н.И. Современные возможности эффективного консервативного лечения хронических риносинуситов у детей с муковисцидозом. *Педиатрия.* 2011; 90 (5): 96–101.
54. Cimmino M, Nardone M, Cavaliere M, Plantulli A, Sepe A, Esposito V, Mazzarella G, Raia V. Dornase alfa as postoperative therapy in cystic fibrosis sinonasal disease. *Arch. Otolaryngol. Head Neck. Surg.* 2005; 131 (12): 1097–1101.
55. Постановление Правительства РФ от 26.11.2018 № 1416 «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации».
56. Иванов Р., Секарева Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И., Демин А., Максумова Л., Никитина И., Обухов А., Зайцев Д., Степанов А., Носырева М., Самсонов М. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2014; 1: 21–36.