

О.И. Симонова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

Особенности применения дорназы альфа и кинезитерапии у детей с муковисцидозом

Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии ФГБУ «НЦЗД» РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** (499) 134-93-31, **e-mail:** oisimonova@mail.ru**Статья поступила:** 22.04.2013 г., **принята к печати:** 24.07.2013 г.

Статья посвящена современному лечению муковисцидоза. Освещаются вопросы патогенеза, подчеркивается важность мукоцилиарного клиренса и анатомо-физиологических особенностей строения дыхательных путей в детском возрасте в развитии болезни. Показано, что для эффективного лечения данного заболевания необходимы раннее начало патогенетического лечения в сочетании с кинезитерапией. Показано, что у применяющейся в настоящее время дорназы альфа имеется три важнейших клинических эффекта — муколитический, противовоспалительный и антибактериальный. О комплексном действии дорназы альфа необходимо помнить и продолжать лечение для профилактики развития инфекционных осложнений, характерных для муковисцидоза. Представлены также общие правила проведения ингаляций и применения дорназы альфа в сочетании с кинезитерапией.

Ключевые слова: муковисцидоз, патогенез, лечение, мукоцилиарный клиренс, ферментный муколитик, кинезитерапия, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (4): 73–78)

Муковисцидоз (МВ) — наследственное заболевание, которое сегодня достаточно хорошо известно во всем мире. Однако, проблема генетической диагностики, полная расшифровка гена МВ, создание современных препаратов генной коррекции, которые смогли бы кардинально решить проблему терапии МВ, и многие другие вопросы остаются до сих пор не решенными [1–4]. Принятая в 1957 г. схема лечения муковисцидоза по программе Cleveland Leroy Matthews позволила снизить показатель смертности от этой болезни до 2% к 1960 г. В те далекие времена была доказана эффективность комплексного подхода к больному МВ: ранняя диагностика (потовый тест с пилокарпином), регулярное

проведение кинезитерапии, частый микробиологический контроль, ингаляционная терапия муколитиками, увлажненный кислород (у тяжелых больных) [2].

Стандарты лечения МВ на современном этапе хорошо разработаны. Прежде всего, это комплексный подход к базисной терапии [4–6]. Соблюдение всех составляющих одновременно позволяет пациентам с МВ вести активный образ жизни, быть социально адаптированными гражданами, учиться в школе и в вузе, заниматься спортом, получать различные профессии, создавать семьи. В РФ в настоящее время зарегистрировано более 2600 больных МВ, из которых около 2000 составляют дети (в возрасте до 18 лет).

73

O.I. Simonova

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Peculiarities of Dornase Alfa and Kinesitherapy Use in Children with Cystic Fibrosis

The article is dedicated to modern treatment of cystic fibrosis. The article covers issues of pathogenesis and emphasizes importance of mucociliary clearance and anatomic-physiological peculiarities of respiratory tract's structure in childhood in the development of the disease. The article shows that efficient treatment of this disease requires an early beginning of pathogenetic treatment in combination with kinesitherapy. The article shows that the currently used drug — dornase alfa — has 3 key clinical effects — mucolytic, anti-inflammatory and antibacterial. Complex action of dornase alfa should be remembered; the treatment should be continued to prevent development of infectious complications typical for cystic fibrosis. The article also lists general rules of conducting inhalations and using dornase alfa in combination with kinesitherapy.

Key words: cystic fibrosis, pathogenesis, treatment, mucociliary clearance, enzymatic mucolytic, kinesitherapy, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (4): 73–78)

К сожалению, не существует «волшебной» таблетки, приняв которую можно излечиться от этого заболевания, устранив все его проблемы. Это частое заблуждение детей, подростков с МВ и их родителей, а также взрослых пациентов.

Муковисцидоз — заболевание, в основе которого лежит генетический дефект. На сегодняшний день известно более 2000 вариантов мутаций в гене МВ, поэтому клиническая картина чрезвычайно многолика, имеет множество различных «масок», болезнь протекает индивидуально у каждого пациента. Тем не менее, объединяет все клинические случаи болезни так называемый мукостаз: очень вязкая слизь скапливается во всех протоках экзокринных желез (в бронхолегочной системе, печени, кишечнике, поджелудочной железе, половых и потовых железах). Мукостаз приводит к нарушению работы цилиарного эпителия, развивается обструкция дыхательных путей, быстро присоединяется микробная инфекция, запускаются процессы воспаления [7, 8].

Мукоцилиарный клиренс — основной механизм защиты легких от повреждения. Защитные свойства слизи, которая в норме обязательно должна присутствовать на стенках дыхательных путей в небольшом количестве, заключаются в обеспечении смазывания, водонепроницаемости и защиты клеток эпителия. Поступающие с вдыхаемым воздухом частички пыли и бактерии попадают в слизь и впоследствии должны выводиться ресничками эпителия. Раньше считалось, что фактором развития МВ является гиперсекреция слизи. Сегодня известно, что именно нарушение мукоцилиарного клиренса лежит в основе патофизиологии МВ. Секрет в дыхательных путях больного МВ содержит очень мало муцина, который обеспечивает защиту эпителиальных клеток против бактерий и повреждающих ферментов. Поэтому дыхательные пути почти полностью заполнены гноем, который образуется при разрушении нейтрофилов. Высвобождается огромное количество ДНК и актина, которые резко ухудшают реологические свойства слизи: значительно повышаются ее вязкость и эластичность. К тому же внеклеточная ДНК плотно связывается с белками (например, цитокинами, интерлейкином (IL) 8, и антибактериальными белками) из-за различия электрического заряда [8, 9].

Особенности развития детского организма способствуют быстрому прогрессированию симптомов, осложнений и последующей инвалидизации. У некоторых больных процессы пневмофиброза формируются практически с рождения. Неблагоприятными факторами для детей являются узость дыхательных путей, меньший объем гладкой мускулатуры, несовершенная коллатеральная вентиляция, гиперплазия железистой ткани, крайне вязкий бронхиальный секрет, несовершенство кашлевого рефлекса и психологические особенности ребенка, поэтому проводить дренаж бронхиального дерева достаточно сложно, особенно у пациентов младшей группы [10].

Как разорвать этот «порочный» круг? Борьба с мукостазом — ведущее звено в комплексной терапии МВ. Прежде всего, это муколитическая и кинезитерапия.

Дорназа альфа является основным представителем муколитиков, которые применяются при МВ. Она была создана для устранения патофизиологических процес-

сов, развивающихся при МВ, и имеет 2 дополнительных механизма действия — противовоспалительный и антибактериальный. Она является единственным так называемым ферментным муколитиком, разрешенным сегодня для терапии. Такие ферменты, как трипсин, химотрипсин, больше не используются: лечебный эффект от их применения минимален в сравнении с выраженными опасными побочными реакциями в виде легочного кровотечения и кровохаркания, бронхоспазма и аллергических реакций [5].

Дорназа альфа (Пульмозим, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария) занимает особое место среди препаратов группы муколитиков (R05CB), представляя собой генно-инженерный вариант природного фермента человека, который расщепляет внеклеточную ДНК.

В каком возрасте следует назначать дорназу альфа? Такой вопрос часто задают врачи и родители. Мнения по этому поводу неоднозначны. Исследования показывают, что воспаление в нижних дыхательных путях начинается на ранних этапах патологического процесса в легких, т.е. задолго до появления клинической симптоматики. У подавляющего числа больных наличие хронической колонизации патогенными бактериями и хроническое воспаление слизистой оболочки дыхательных путей с выраженным преобладанием нейтрофилов было доказано путем исследования бронхоальвеолярных промывных вод у детей разного возраста и взрослых даже с легким течением МВ и нормальной функцией внешнего дыхания (ФВД). У больных МВ бронхиальное отделяемое содержит от 3 до 15 мг ДНК в 1 мл мокроты [11–13]. Именно поэтому раннее назначение препарата оправдано не только с лечебной целью, но и с профилактической. Она действует как «молекулярные ножницы», как бы разрезая лишнюю ДНК, содержащуюся в густой мокроте, разжижает ее и улучшает отхаркивание. Это еще одна причина назначать дорназу альфа как можно раньше, практически с момента постановки диагноза [10, 14, 15].

Дорназа альфа оказывает действие на все компоненты «порочного» круга — разжижает вязкую мокроту, тормозит воспаление и борется с инфекцией. Противовоспалительный и, так называемый, вторичный антибактериальный эффект препарата основаны на комплексном действии. Он снижает концентрацию эластазы и IL 8 в мокроте; процент нейтрофилов, уровень нейтрофильной эластазы и IL 8, а также уровень матричных металлопротеиназ в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Препарат уменьшает деструктивный компонент легочной ткани [12, 16], а также воздействует на биофильм мукоидной синегнойной палочки.

Мокрота больных МВ содержит большое количество полиморфноядерных лейкоцитов и их ДНК, а также бактерии, например *Ps. aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, которые часто образуют биофильмы (пленки), позволяющие бактериям сохраняться десятилетиями, несмотря на интенсивную антибактериальную терапию и хороший иммунный ответ. Методика конфокальной лазерной сканирующей микроскопии таких биофильмов показала, что они содержат много ДНК и полисахаридов, а именно альгината. Было показано свойство дорназы альфа предотвра-

щать образование пленок и снижать распространенность бактериальной колонизации и инфекции в дыхательных путях, что оправдывает раннее назначение препарата с антибактериальной целью [17, 18].

Длительное применение дорназы альфа способствует замедлению скорости снижения функции легких (по показателям $ОФВ_1$), что очень важно для продления жизни пациентов [12, 18].

Дорназу альфа начали успешно применять с 1994 г. в США после получения одобрения Управлением по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (FDA) для терапии пациентов с МВ в 1993 г. [13, 19]. Препарат содержит фосфорилированную гликозилированную рекомбинантную дезоксирибонуклеазу I, или так называемую альфа-ДНАзу — точную копию природного человеческого фермента ДНАзы, произведенную с помощью рекомбинантной технологии. Дорназа альфа представляет собой стерильный прозрачный бесцветный раствор для ингаляционного применения с концентрацией 1000 ЕД/мл (1 мг/мл), при этом 1 ЕД/мл по Генентеху равна 1 мг/мл. Указанная концентрация белка исходит только из содержания безводного полипептида и не включает весового количества содержащихся в растворе углеводов или фосфатов [20].

Для одной ингаляции используется стандартная доза, составляющая 2500 ЕД (2,5 мг) дорназы альфа (1 ампула) 1 раз в сут. Иногда у взрослых пациентов или в случае тяжелого течения и выраженного мукостаза с глубокой кислородной недостаточностью препарат применяют 2 раза в день.

Для лечения и профилактики обострений хронического полипозного синусита вводится дополнительная ингаляция (2 ампулы) через небулайзер [21, 22].

Проводить ингаляции следует только с помощью джет-небулайзеров типа «ПАРИ Турбо Бой» (N, S и SX), «ПАРИ Мастер», «ПАРИ Юниор Бой» (N и S), «ПАРИ Синус», используя распылители типа «ЛЛ», «ЛЦ» или «ЛЦ Спринт»; также можно использовать электронный небулайзер мембранного типа «PARI eFlow@rapid» (инновационная система). Доказано, что с помощью этих приборов лекарственное средство можно доставить в организм больного в биохимически неизменном виде. Ультразвуковые небулайзеры не подходят для введения дорназы альфа, поскольку они могут инактивировать препарат или вызвать недопустимые изменения в свойствах аэрозоля.

После перерегистрации препарата в FDA в 2008 г. с него были сняты все ограничения по возрасту, но у детей до 5 лет в соответствии с инструкцией по медицинскому применению рекомендуется применять его с осторожностью. При необходимости можно начать терапию дорназой альфа ребенку с рождения. Летом 1997 г. препарат был зарегистрирован в России, и уже осенью того же года его получили первые российские пациенты с МВ [20, 23, 24].

Правила применения препарата. Дорназа альфа — фермент, который быстро разрушается и теряет свои свойства при нарушении инструкции по медицинскому применению. Для эффективности терапии необходимо учитывать следующие особенности препарата:

- он представляет собой водный раствор (без буферных свойств), не должен разводиться или смешиваться с другими препаратами/растворами в емкости небулайзера. Смешивание с другими препаратами может привести к нежелательным структурным и/или функциональным изменениям, также возможно изменение другого компонента смеси;
- ингаляцию следует проводить не ранее чем через 2 ч после любых других ингаляций (после бронхолитика можно провести ингаляции сразу);
- после ингаляции дорназой альфа в течение 2 ч не следует делать никаких других ингаляций;
- наибольшего и стабильного клинико-функционального эффекта удается достичь только при постоянном ежедневном применении препарата;
- проведение кинезитерапии должно стать обязательным компонентом базисного лечения;
- оптимальное время суток для проведения ингаляций выбирается индивидуально для каждого больного в зависимости от режима дня и отдыха пациента, но всегда строго в одно и то же время с учетом 24-часового действия препарата [25].

Эффективность дорназы альфа доказана длительными наблюдениями за больными как в нашей стране, так и за рубежом [13, 20, 26]. При исследованиях влияния различных муколитиков на вязкость мокроты при МВ было отмечено значительное преимущество дорназы альфа перед монотерапией N-ацетилцистеином и физиологическим раствором (*in vitro*) [11]. В пробирке муколитический эффект дорназы альфа можно увидеть мгновенно [18].

Почему дорназа альфа не одинаково эффективна у всех больных? На этот вопрос совместно с фармацевтами пытались ответить исследователи из Бельгии. Они изучали биохимический состав мокроты, включая содержание ДНК, муцина, актина и различных ионов. В мокроте больных, чувствительных к дорназе альфа, т.е. у которых отмечалось увеличение $ОФВ_1$ более чем на 5% за 3 мес от начала терапии, было обнаружено, что концентрация ионов магния и калия значительно выше по сравнению с мокротой больных, у которых эффект лечения был менее выражен [18].

В общей схеме терапии МВ неизбежным является совместимость препарата с другими медикаментами: дорназа альфа хорошо сочетается с антибиотиками, бронходилататорами, глюкокортикоидами, анальгетиками и др. симптоматическими препаратами [10].

По нашим данным, нежелательные явления, приведшие к полному прекращению лечения препаратом, наблюдались редко, что совпадает с мнением коллег [20, 26]. Обычно это незначительные явления фарингита и изменение голоса, иногда ларингит и кожная сыпь (с зудом или без него). Через несколько дней на фоне антигистаминных препаратов эти симптомы исчезают, и отмена терапии не требуется.

Через 7–10 дней после прекращения приема препарата наступает так называемый синдром отмены, который проявляется у больного резким ухудшением самочувствия, нарастанием одышки, увеличением количества мокроты, затруднением проведения дренажа. После возобновления

ингаляций с дорназой альфа самочувствие и показатели ФВД улучшаются через 6 дней [20, 26].

В период ремиссии заболевания препарат применяют с профилактической целью, в период обострения — с лечебной.

ЧАСТЫЕ ОШИБКИ В ТЕРАПИИ ДОРНАЗОЙ АЛЬФА

1. Назначение препарата только лишь как муколитика (в некоторых случаях через несколько дней после получения хорошего разжижающего эффекта отменяют его, тем самым исключая дополнительные противовоспалительное и антибактериальное воздействие на слизистую бронхиального дерева).
2. Неиспользование препарата при так называемой изолированной кишечной форме МВ (изолированных форм при МВ не бывает!). Мутированный ген нарушает работу всех экзокринных желез организма, но в разной степени. Следует учитывать, что патологические процессы на слизистой оболочке бронхиального дерева развиваются при МВ довольно рано, задолго до появления респираторных симптомов и жалоб.
3. Откладывание начала терапии (раннее назначение препарата важно для профилактики и лечения такого грозного осложнения, как хронический пансинусит, который всегда присутствует при МВ, способствуя развитию полипов).
4. Ранняя оценка эффективности препарата (максимальный клинический эффект от терапии наступает в среднем через 1 мес непрерывного приема, поэтому оценивать действие препарата следует не раньше этого срока).
5. Назначение дорназы альфа одновременно с противокашлевыми препаратами больным МВ противопоказаны. Любые средства, подавляющие кашель, в частности препараты с добавлением кодеина, которые неизбежно способствуют нарастанию мукостаза, утяжеляют течение болезни с развитием осложнений [27].

КАК ПРАВИЛЬНО СОЧЕТАТЬ ИНГАЛЯЦИИ ДОРНАЗЫ АЛЬФА С КИНЕЗИТЕРАПИЕЙ?

Более 60 лет назад были разработаны первые рекомендации по проведению постурального дренажа для больных МВ (Winifred Young, 1950). Во Франции и Германии, например, активная кинезитерапия в комплексном лечении МВ применяется с 1956 г. Кинезитерапия (одна из форм лечебной физической культуры) и по сей день остается важным компонентом комплексного лечения МВ [28, 29]. Главная цель проведения кинезитерапии — очищение бронхиального дерева от скоплений

вязкой мокроты. Дорназа альфа и кинезитерапия логично связаны между собой: после разжижения мокроты ее необходимо вывести из бронхиального дерева с помощью определенных движений. Для того чтобы препарат был максимально эффективным, требуется соблюдать правильную технику ингаляции, все этапы кинезитерапии: необходимо обеспечить пациенту полноценный дренаж бронхиального дерева с помощью специальных дыхательных упражнений, вибромассажа, откашливания и других методов (табл.) [30, 31].

Особое внимание необходимо уделять техническим особенностям проведения ингаляции дорназы альфа и правильному респираторному маневру. Ингаляционная форма препарата, безусловно, имеет ряд неоспоримых преимуществ. Метод является естественным, физиологическим, не травмирует целостность тканей, что очень важно при его ежедневном пожизненном применении. При помощи ингаляции 2,5 мг дорназы альфа обеспечивается его хорошая депозиция в легких.

К сожалению, среди врачей, пациентов и их родителей распространено ошибочное мнение, что «достаточно иметь дорогой прибор, включить кнопку «пуск», и препарат окажет свое лечебное действие». Однако, это не совсем верно. Существуют объективные и субъективные причины, от которых зависит эффективность данной лечебной процедуры. Некоторые из них могут снизить терапевтическое действие и должны быть вовремя устранены. Другие не только способствуют хорошему лечебному воздействию, но и в значительной мере повышают эффективность терапии. Поэтому методике проведения ингаляций необходимо уделять особое значение, чтобы она была эффективной.

Перед тем, как приступить к ингаляции, необходимо провести специальное занятие с пациентом и его родителем, обучить правильному дыханию во время процедуры, правильной посадке и некоторым обязательным правилам ингаляционной терапии, в том числе дезинфекции самого прибора.

Обычно на занятиях с родителями пациентов мы обсуждаем много важных вопросов. Что такое дорназа альфа? Какими свойствами она обладает? С какой целью назначается? Как работает ингалятор? Как его нужно правильно использовать? Что нужно делать в случае поломки прибора? Почему выбран именно ингаляционный путь введения лекарства? В каком порядке необходимо использовать лекарственное средство? Можно ли смешивать его в ингаляторе? Как правильно дышать во время ингаляции? Как следует ухаживать за прибором? Как контролировать эффективность ингаляций с помощью пикфлоуметра?

Таблица. Этапы кинезитерапии

Этап	Действие	Цель
1	Ингаляция бронхолитика (Беродуал или сальбутамол)	Расширить бронхи и стабилизировать бронхиальную стенку
2	Ингаляция дорназы альфа	Разжижить мокроту
3	Кинезитерапия	Эвакуировать мокроту
4	Ингаляция антибиотика	Противомикробное действие
5	Ингаляция кортикостероида	Противовоспалительное действие

Правильное выполнение респираторного маневра во время проведения ингаляции во многом определяет ее эффективность (рис.).

КАК ПРАВИЛЬНО ДЫШАТЬ ВО ВРЕМЯ ИНГАЛЯЦИИ?

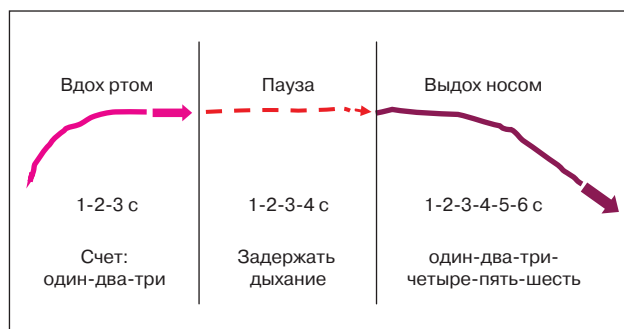
- Очистить верхние дыхательные пути от вязкой слизи (хорошо высморкаться).
- Сесть на стул с крепким упором на спинку стула. Спина должна оставаться прямой.
- Плечи расслабить и опустить вниз, тело должно быть расслаблено. Не напрягаться!
- Детали одежды (пояса, тугие резинки, застежки и т. д.) не должны сдавливать живот.
- Мундштук держать глубоко во рту, крепко обхватив его зубами и губами. Язык находится под мундштуком (не закрывать отверстие мундштука).
- Во время дыхания должны активно работать мышцы живота. Живот свободно движется и участвует в акте дыхания.
- Вдыхать через рот на счет «один-два-три» (у детей младшего возраста на счет «один-два»): медленно, спокойно, глубоко!
- Во время вдоха живот максимально выпячивать вперед.
- На высоте вдоха задержать дыхание на счет «один-два-три-четыре», у младших детей — на «один-два-три».
- Выдыхать через нос на счет «один-два-три-четыре-пять-шесть»: медленно, спокойно, максимально до конца.
- Во время выдоха живот максимально втягивать внутрь.
- У детей младшего возраста применять маску.

Во время проведения ингаляции следует максимально сосредоточиться на процедуре. Нельзя отвлекаться, например слушать музыку, смотреть телевизор (видео), читать, разговаривать по телефону и т. д.

Эффективность ингаляции можно повысить, если вместо стула использовать большой гимнастический мяч. Посадка на мяче позволяет быстро снять напряжение мышц шеи и спины, ощутить легкость во всем теле. При правильном сидении на эластичном гимнастическом мяче нагрузка на межпозвоночные диски становится минимальной, так как давление на различные участки диска перераспределяется и становится равномерным. В положении «сидя» на упругой и эластичной поверхности мяча позвоночник приобретает свое естественное положение, которое является наиболее устойчивым для поддержания равновесия на мяче. Мышцы спины при этом находятся в напряжении, так как произвольные покачивания приводят пациента к постоянным изменениям положения тела. Проведение ингаляции на мяче повышает эмоциональный тонус пациента. Процедура становится эффективной и неумтомительной, что очень важно для больного, у которого ингаляцию необходимо повторять по несколько раз в день. Гимнастический мяч можно использовать и в стационаре, и дома [30, 32–34].

Если ребенок учится в школе, встает рано, то время для проведения ингаляции и полноценного занятия кинезитерапией ограничено.

Рис. Схема респираторного маневра во время ингаляции



В этом случае можно рекомендовать быструю утреннюю зарядку, ингаляцию гипертонического раствора и хорошо откашляться. А ингаляцию дорназы альфа сделать днем, после школы. Затем хорошо выполнить дренаж.

Если позволяет время, то использование препарата и последующий дренаж можно проводить по утрам.

Составляющей кинезитерапии являются также спортивные занятия. Физическая активность и элементы закаливания очень важны для больного МВ. И, наоборот, гиподинамия, невыполнение кинезитерапии могут быть опасны при МВ. Дренаж бронхиального дерева должен проводиться ежедневно, с особой тщательностью, иначе все усилия и медикаменты будут не эффективны. Спорт и кинезитерапия обладают также мощным психологическим фактором, способствуют хорошему настроению и позитивному настрою, что особенно необходимо при хроническом заболевании.

Спортивные занятия должны проводиться в режиме субмаксимальных физических нагрузок, под врачебным контролем и Эхо-КГ 1 раз в 6 мес. Рекомендуются такие виды спорта, как бег, плавание, гимнастика ушу и йога, велосипед, волейбол, большой и малый теннис, бадминтон, туризм. С осторожностью можно обсудить с пациентом его желание заниматься футболом, хоккеем, баскетболом, катанием на коньках и лыжах. Запрещаются все виды тяжелой атлетики, бодибилдинг, прыжки в воду, мотоспорт, регби, дзюдо, бокс как нагрузочные и/или особо травматичные (ограничения физической активности из-за травм черевато ухудшением дренажа легких) [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пульмозим входит в программу «7 нозологий», что дает возможность пациентам с МВ применять его ежедневно в составе базисной терапии. На сегодняшний день он не имеет аналогов по своим химическим свойствам и воздействию на организм больного МВ. В сочетании с кинезитерапией препарат обеспечивает эффективный дренаж бронхиального дерева, помогает удерживать функциональные способности легких, способствует профилактике обострений, уменьшая процессы воспаления и бактериальную активность на слизистой оболочке дыхательных путей, препятствует разрушению легочной ткани. Это дает пациенту с МВ в современных условиях занимать определенную социальную нишу в обществе и чувствовать себя полноценным его членом. Комплексная

терапия обеспечивает больному хорошее самочувствие, снижение обострений бронхолегочного процесса, уменьшение числа госпитализаций и значительное повышение качества жизни.

Пульмозим целесообразно назначать как можно раньше, после постановки диагноза, с целью профилактики развития пневмофиброза. Он безопасен у детей самого младшего возраста. С лечебной целью препарат

может назначаться в двойной дозе (2 ампулы в день) при тотальном мукостазе у тяжелых больных. Препарат эффективен и может применяться при хронических заболеваниях легких (бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь, хронические пневмонии). Для полноценного лечебного эффекта дорназы альфа необходимо соблюдать правила по ее использованию и рационально сочетать с кинезитерапией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Капранов Н. И., Каширская Н. Ю. и др. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Методические рекомендации. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Медико-генетический научный центр РАМН. 2011. С. 92.
2. Намазова-Баранова Л. С. Научные исследования и инфраструктура платформы «Педиатрия». *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (4): 15–24.
3. Капранов Н. И., Рачинский С. В. Муковисцидоз. Монография. М. 1996. С. 226.
4. G. Doering и N. Hoiby. Ранняя терапия и профилактика поражения легких при муковисцидозе. Европейский консенсус. *Journal of G*. 2004; 3 (2): 67–91.
5. Практическая пульмонология детского возраста (справочник). Под редакцией В. К. Таточенко. Москва. 2000. С. 26–29, 57–62, 183–192.
6. Симонова О. И. Комплексная терапия детей с муковисцидозом: рекомендации для педиатра. *Педиатрическая фармакология*. 2006; 3 (6): 44–50.
7. Matsui H., Grubb B. R., Tarran R. et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of CF airways disease. *Cell*. 1998; 95: 1005–15.
8. Амелина Е. Л., Анаев Э. Х., Красовский С. А., Романова Л. К., Симонова О. И., Черняев А. Л., Чикина С. Ю. Мукоактивная терапия. Под ред. Чучалина А. Г., Белевского А. С. М.: Издательский дом «Атмосфера». 2006. С. 104–124.
9. Ratjen F., Paul K., van Koningsbruggen S. et al. DNA concentrations in BAL fluid of cystic fibrosis patients with early lung disease: influence of treatment with dornase alpha. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 39 (1): 1–4.
10. Симонова О. И. Возможности применения Пульмозима в педиатрической практике. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 4: 145–152.
11. Sun F., Tai S., Lim T. et al. Additive effect of Dornase Alfa and Nacystelyn on transportability and viscoelasticity of CF sputum. *Can Respir J*. 2002; 9 (6): 401–406.
12. Konstan M. W., Berger M. Current understanding of the inflammatory process in CF: onset and etiology. *Pediatr Pulmonol*. 1997; 24: 137–142.
13. Shah P., Conwey S., Scott S., Hodson M. et al. A case-controlled study with Dornase Alfa to evaluate impact on disease progression over a 4 year period. *J Respiration*. 2001; 68: 160–164.
14. Воронкова А. Ю. Клиническая эффективность и безопасность дорназы альфа в лечении бронхолегочного процесса у детей, больных муковисцидозом. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва. 2004. С. 23.
15. Шелепнева Н. Е., Капранов Н. И., Каширская Н. Ю., Шерман В. Д., Никонова В. С. Клиническое значение Пульмозима в комплексной терапии детей раннего возраста, больных муковисцидозом. Материалы 9-го Национального конгресса по муковисцидозу «Муковисцидоз у детей и взрослых». 2009. С. 88.
16. Пухальский А. Л., Шмарина Г. В. Особенности воспаления при муковисцидозе — мифы и реальность. Сборник статей и тезисов национального конгресса по муковисцидозу. Воронеж. 2005. С. 69–71.
17. Koch C., Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet*. 1993; 341: 1065–1069.
18. Муковисцидоз. *Газета.Ru*. Москва. 2007; 9: 4.
19. George P. M., Banya W., Pareek N. et al., Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ*. 2011; 324: d1008.
20. 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): 132–139.
21. Ушакова С. Г., Белавина П. И., Симонова О. И., Карнеева О. В. Новый метод консервативной терапии хронического риносинусита у детей с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2010; 9 (5): 72–79.
22. Mainz J. G., Koitchev A. Management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis*. 2009; 8: 10–14.
23. Шерман В. Д., Капранов Н. И., Каширская Н. Ю. Дорназа альфа (Пульмозим) в комплексном лечении бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом. *Фарматека*. 2011; 11: 48–51.
24. 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.
25. Симонова О. И. Дорназа альфа: три клинических эффекта. *Педиатрическая фармакология*. 2008; 5 (2): 26–32.
26. Капранов Н. И., Гембицкая Т. Е., Симонова О. И., Амелина Е. Л. Опыт длительного применения нового муколитического препарата Пульмозим у больных муковисцидозом. *Терапевтический архив*. 2001; 1: 55–58.
27. Симонова О. И., Соловьева Ю. В., Васильева Е. М. Муколитик с противовоспалительными свойствами для детей с муковисцидозом: дорназа альфа. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 6: 85–90.
28. Kieselmann R. Physiotherapie bei Mukoviszidose. *Berlin, Bonn*. 1994. P. 83–86, 101–103.
29. Симонова О. И. Кинезитерапия при муковисцидозе у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2008; 2: 55–56.
30. Хрущев С. В., Симонова О. И. Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания: Учебное пособие. М.: Медицина. 2006.
31. Симонова О. И. Место кинезитерапии в базисном лечении хронических неспецифических заболеваний легких у детей: новые методики, ошибки и трудности. *Вопросы современной педиатрии*. 2010; 9 (4): 143–146.
32. Physiotherapie bei Mukoviszidose. Leitfaden der krankengymnastischen Techniken für Patienten, Eltern, Krankengymnasten und Ärzte unter Mitarbeit von W. Kuhlmann. *Kerler Kommunikation, Winnenden*. 1987. P. 88.
33. Симонова О. И. Ингаляционная терапия: от чего зависит ее эффективность? *Вопросы современной педиатрии*. 2008; 7 (4): 126–131.
34. Богданова Т. А., Каширская Н. Ю., Толстова В. Д., Капранов Н. И. Клиническая эффективность и безопасность Пульмозима (дорназа альфа) у детей раннего возраста, больных муковисцидозом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008; 4: 35–42.