

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Педиатрия

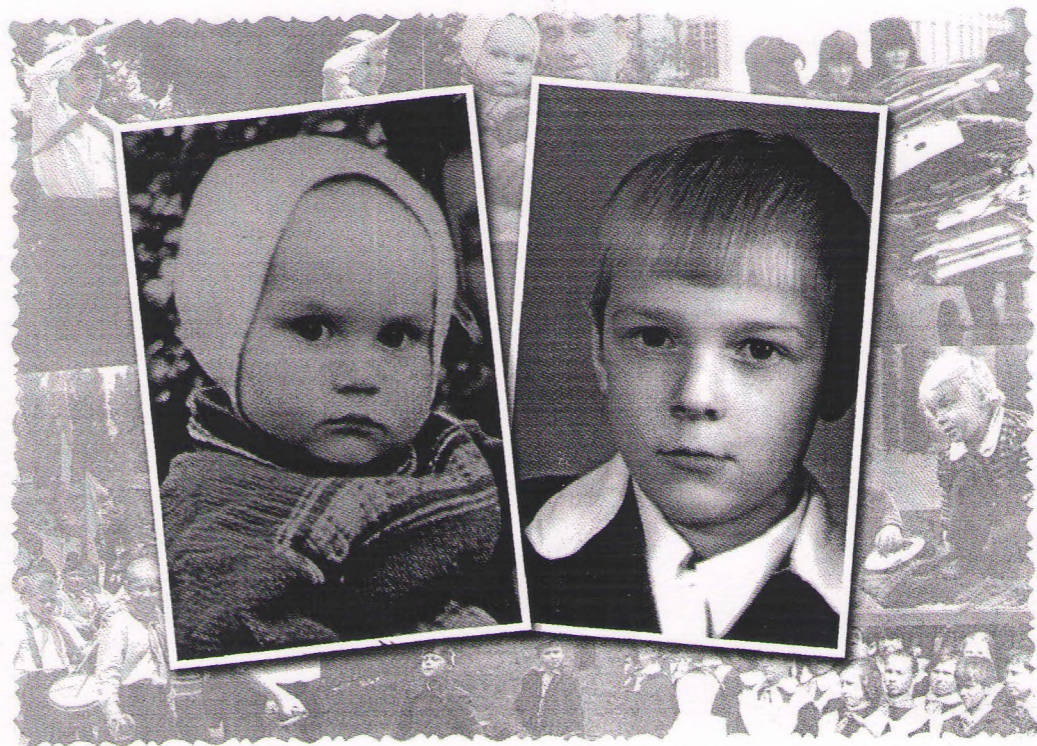
Восточная Европа

2016, том 4, №3

Pediatrics. Eastern Europe

International scientific journal

2016, volume 4, number 3



ISSN 2307-4345 (print)
ISSN 2414-2204 (online)

ПИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ


МАГНЕ-В₆[®]

Партнеры номера

Энтерожермина[®]

Синчук Н.И.¹, Соловьева С.И.²

¹ Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Винница, Украина

² Отдел по медицинским вопросам ООО «Рош Украина», Киев, Украина

Sinchuk N., Solovyova S.

¹ Vinnitsa National Medical University named after N. Pirogov, Vinnitsa, Ukraine

² Medical Department of Roshe Ukraine LLC., Kyiv, Ukraine

Современный взгляд на состояние дыхательных путей при муковисцидозе и коррекция нарушений

Modern ideas about the state of airways in cystic fibrosis and correction of violations

Резюме

В статье отражены важные аспекты воспаления дыхательных путей при муковисцидозе и пути решения проблемы.

Муковисцидоз (МВ) – аутомно-рецессивное заболевание, характеризующееся продукцией секрета повышенной вязкости экзокринными железами организма с преимущественным поражением дыхательной и пищеварительной систем. Этиология – мутация гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР). Вовлечение нижних дыхательных путей является причиной смертности у $\geq 90\%$ пациентов с МВ. Исследования последних лет показали, что воспаление дыхательных путей при МВ возникает в начале болезни, обнаруживается у пациентов с МВ даже при отсутствии инфекции. Отличительными чертами воспаления в дыхательных путях у пациентов с МВ являются выраженная нейтрофильная инфильтрация, дисбаланс цитокинов, первичный дефект МВТР в фагоцитах, образование в мокроте крупных частей ДНК и клеточных фрагментов вследствие неполного апоптоза, гиперактивация нетоза. Понимание патогенетического механизма развития воспаления, микробного спектра возбудителей, колонизирующих дыхательные пути, образования биопленок у пациентов с муковисцидозом позволяет назначить адекватную терапию. Учитывая важное значение внеклеточной ДНК для повышения вязкости мокроты и образования бактериями биопленок, в терапию МВ, совместно с антибиотиками, целесообразно включать раннее и постоянное применение препарата Дорназа-альфа как компонента базисной терапии.

Ключевые слова: муковисцидоз, воспаление, биопленки, нетоз, Дорназа-альфа.

Abstract

The article shows important aspects of airway inflammation in cystic fibrosis and the ways of solving this problem.

Cystic fibrosis (CF) is autosomal recessive disease characterized by production of high viscosity secretion of exocrine glands, mainly affecting the respiratory and digestive systems. Involvement of the lower respiratory tract is the main cause of morbidity and mortality. Recent studies show that airway inflammation in CF occurs early, and it can be detected even in the absence of infection. The distinctive features of inflammation in CF patients are neutrophilic infiltration, cytokine imbalance.

ance, primary defect of CFTR phagocytes, presence of large pieces of DNA and cell fragments in the sputum because of incomplete apoptosis, hyperactivation of netosis. After understanding of the pathogenic mechanisms of inflammation, microbial spectrum of pathogens colonizing the respiratory tract, and formation of biofilms in patients with cystic fibrosis, it will be possible to assign an adequate therapy. Taking into account the importance of the extracellular DNA for increase of the viscosity of mucus and biofilm formation, it is advisable to include early and continuous use of Dornase alpha as a part of standard basic CF treatment in combination with antibiotics.

Keywords: cystic fibrosis, inflammation, biofilm, nets, Dornase-alpha.

Муковисцидоз (МВ) – наиболее распространенное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования (рис. 1), характеризующееся поражением экзокринных желез с продукцией секрета повышенной вязкости, преимущественно в дыхательной и пищеварительной системе [1].

Этиология – мутация гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР). Ген расположен на длинном плече 7-й хромосомы в 31-м локусе. Описано более 2500 мутаций гена муковисцидоза. Для европейцев наиболее частой является мутация дельта F508, при этом обнаруживается пропуск трех нуклеотидов в позиции 508, которые кодируют молекулу фенилаланина. Другие мутации встречаются реже и с разной частотой. Существует определенная корреляция между генотипом и фенотипом пациента. При этом тяжесть проявлений МВ при одинаковом генотипе варьирует в широких пределах, что объясняется действием генов-модификаторов [1, 2].

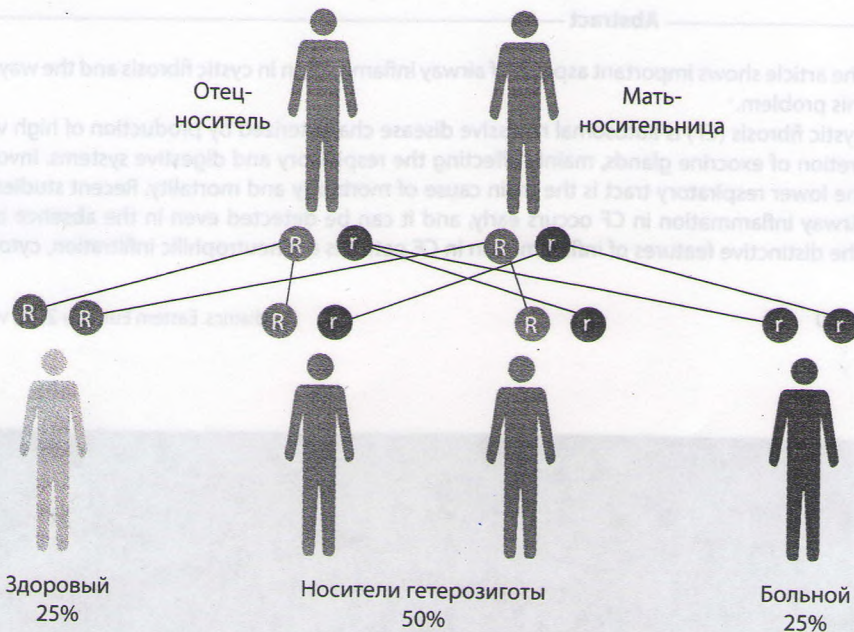


Рис. 1. Аутосомно-рецессивный тип наследования при муковисцидозе

Ген MBTR отвечает за синтез белка, который является контрольным пропускником ионов хлора из клетки – хлорным каналом. Нарушение работы хлорного канала ведет к тому, что внутри клеток накапливается большое количество ионов хлора. Вместе с хлором в клетку поступают и ионы натрия, а те в свою очередь притягивают воду из межклеточного пространства. Нарушение работы хлорного канала в эпителиоцитах желез приводит к тому, что, слизь, вырабатываемая экзокринными железами, становится очень вязкой, теряет свои первоначальные свойства и перестает выполнять важные функции, необходимые для нормальной жизнедеятельности организма [3].

Железы слизистой оболочки, выстилающей респираторные пути, вырабатывают большое количество вязкого секрета, который, скапливаясь в просвете бронхов, приводит к обтурации бронхиол. В результате инфицирования малоподвижной и вязкой слизи патогенной микрофлорой развивается воспаление. Слизистый секрет быстро замещается гнойным. Вследствие нарушения естественного клиренса мокроты, который осуществляется движениями реснитчатого эпителия, нарастает обструкция дыхательных путей, что ведет к интенсификации инфекционного процесса и формированию порочного круга: обструкция – инфекция – воспаление (рис. 2).

Под действием микроорганизмов и воспалительных реакций разрушается каркас бронхов, состоящий из упругой эластической ткани. Бронхи постепенно спадаются, их просвет суживается, что еще больше ведет к застою слизи, развитию болезнетворных бактерий и появлению характерных для хронической патологии бронхолегочной системы вторичных изменений со стороны других органов и систем. В стенках бронхов выявляются признаки воспаления различной степени тяжести. Клеточные структуры, обеспечивающие прочность бронхиальной стенки, разрушаются, что приводит к формированию бронхоэктазов и бронхоэктазов. Поскольку процесс полной облитерации мелких бронхов происходит достаточно быстро, задержка воздуха в респираторных путях происходит уже на ранних стадиях заболевания. Прогрессирующая обструкция бронхов и задержка воздуха может сопровождаться образованием ателектазов и эмфиземы.



Рис. 2. Дыхательные пути пациента с МВ

Все вышеперечисленное обуславливает появление клинических симптомов МВ при поражении бронхов и легких:

- постепенное начало заболевания, симптомы которого со временем нарастают, и заболевание принимает хроническую затяжную форму;
- кашель с выделением скудной тягучей мокроты. Характерным для кашля является его постоянность. Кашель изнуряет ребенка, нарушает сон, общее состояние. При кашле изменяется цвет кожи, розовый оттенок сменяется на цианотичный (синюшный);
- появляется одышка;
- температура тела может быть в пределах нормы или слегка увеличена;
- симптомы острой интоксикации отсутствуют;
- хроническая гипоксия ведет к задержке физического развития ребенка;
- вялость, бледность и апатичность являются характерными признаками задержки развития.

При присоединении условно-патогенных и патогенных микроорганизмов и распространении патологического процесса глубже, в легочную ткань, развиваются тяжелые пневмонии с рядом характерных симптомов: повышается температура тела до 38–39 °С, усиливается кашель с выделением густой гнойной мокроты. Одышка усиливается при кашле. Периодические обострения пневмоний постепенно разрушают легочную ткань и ведут к осложнениям в виде таких заболеваний, как бронхоэктатическая болезнь легких, эмфизема. Выявление у пациента изменения формы пальцев в виде барабанных ногтей – в виде часовых стекол, свидетельствует о хроническом заболевании легких и объясняется недостатком притока кислорода к тканям. Сатурация кислорода снижается. Форма грудной клетки становится бочкообразной. Кожа сухая, теряет свою упругость и эластичность. Отсутствует прибавка в массе тела. Волосы теряют блеск, становятся ломкими, выпадают. Цвет кожных покровов становится цианотичным. По мере нарастания тяжести заболевания выявляются распространенные бронхоэктатические изменения и признаки разрушения паренхимы легких, нарастает гипоксемия, развивается легочная гипертензия и легочное сердце.

Прогрессирующий обструктивно-инфекционный процесс с деструкцией бронхов, развитием бронхоэктазов и фиброзом легких приводит к тому, что ≥90% пациентов умирают от респираторных осложнений и дыхательной недостаточности [32].

Особенности воспаления при МВ

Исследования последних лет показали, что воспаление дыхательных путей при МВ возникает в начале болезни, обнаруживается у пациентов с МВ даже в отсутствие инфекции [29, 30]. Отличительными чертами воспаления в дыхательных путях у пациентов с МВ являются выраженная нейтрофильная инфильтрация, дисбаланс цитокинов, первичный дефект МВТР в фагоцитах, образование в мокроте крупных частей ДНК и клеточных фрагментов вследствие неполного апоптоза, гиперактивация нетоза – процесса образования нейтрофилами сетей с внеклеточной ДНК (нейтрофильные внеклеточные ловушки – НВЛ)

Прогрессирующий обструктивно-инфекционный процесс с деструкцией бронхов, развитием бронхоэктазов и фиброзом легких приводит к тому, что ≥90% пациентов умирают от респираторных осложнений и дыхательной недостаточности [32].

и других изменений течения воспалительного процесса (муковисцидозный фенотип воспаления).

Нейтрофильная инфильтрация дыхательных путей

Исследования бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у детей с МВ показали содержание высоких концентраций нейтрофилов и провоспалительных медиаторов в дыхательных путях, часто в отсутствие идентифицируемой инфекции. (БАЛ здорового легкого обычно содержит <3% нейтрофилов, БАЛ при МВ содержит более 20–80% нейтрофилов) [29, 30].

Дисбаланс цитокинов

Не исключается связь воспалительной реакции при МВ с отсутствием противовоспалительного цитокина IL-10.

Первичный дефект МВТР в фагоцитах

Бактерицидная активность нейтрофилов обеспечивается выработкой гипохлорида (НОС1). В норме для образования НОС1 хлор в фагосоме фагоцитов поступает через хлорные каналы. Хлорные каналы фагосом нейтрофилов человека – это МВТР [6, 24]. Во многих исследованиях показано, что при МВ увеличиваются интенсивность и длительность воспалительного ответа, нарушаются звенья фагоцитоза и защита от инфекции (формируется так называемый муковисцидозный фенотип воспаления) [6, 24].

Образование в мокроте крупных частей ДНК

Вследствие дефекта МВТР в фагоцитах и эпителиоцитах нарушается процесс апоптоза (программируемой гибели клеток). При этом не достигается достаточная фрагментация ДНК на низкомолекулярные участки, пригодные для фагоцитоза. Крупные участки ДНК выделяются в экстрацеллюлярное пространство и значительно увеличивают вязкость мокроты [27, 28].

Гиперактивация нетоза

Нейтрофилы являются важным механизмом первой линии обороны против вторжения патогенных микроорганизмов. Долгое время нейтрофилы рассматривались только как неспецифические эффекторные клетки врожденного иммунитета, реализующие фагоцитоз и погибающие после выполнения своей биологической программы либо путем апоптоза (программируемая смерть), либо путем некроза (быстрый лизис под влиянием микробных токсинов) [19].

В 2004 г. был описан еще один механизм врожденного иммунного ответа для защиты от инфекции – НЕТОЗ – выброс нейтрофилами во внеклеточное пространство сетеподобных структур, состоящих из ДНК, гиалуроновой кислоты, белков. Эти структуры были названы «нейтрофильными внеклеточными ловушками» (НВЛ) (на англ. NETs – Neutrophil Extracellular Traps). Открытие НВЛ как уникального механизма клеточной смерти побудило ученых переосмыслить природу внеклеточной ДНК у пациентов с МВ.

При МВ вследствие дефекта МВТР в нейтрофилах НВЛ выбрасываются бесконтрольно и в ответ на факторы, которые в норме нетоз не

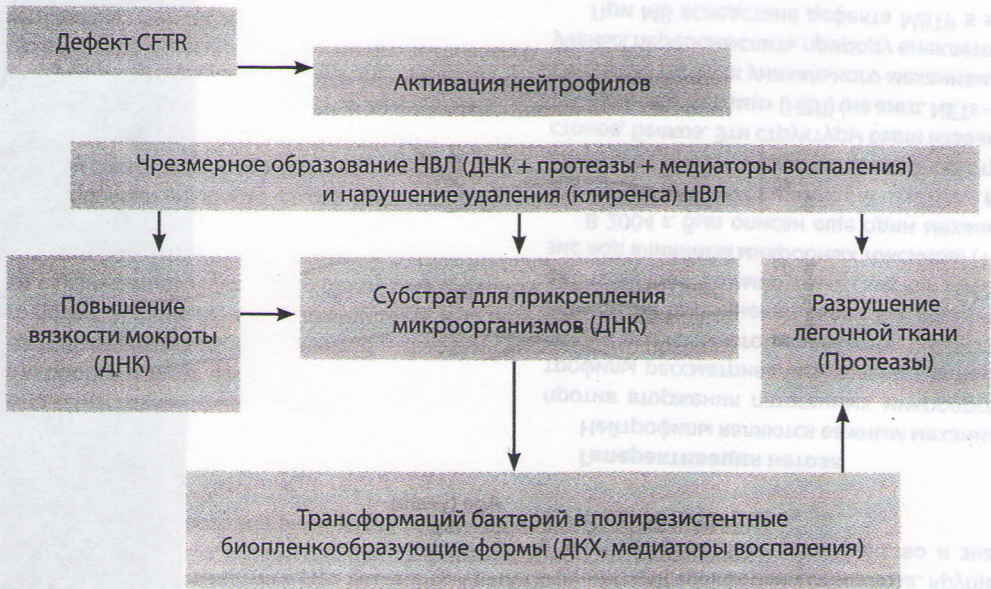


Рис. 3. Гиперактивация нетоза при МВ. НВЛ-сети с ДНК – один из главных факторов вязкости мокроты и колонизации дыхательных путей биопленкообразующими микроорганизмами

стимулируют. Такая гиперактивность нетоза приводит к накоплению в мокроте большего количества ДНК, что значительно повышает ее вязкость. Согласно данным молекулярных исследований, большая часть внеклеточной ДНК в мокроте пациентов с МВ – это сети ДНК, образованные нейтрофилами (т.е. образованные в результате нетоза [25, 26]). Сети из ДНК в мокроте при МВ способствуют колонизации дыхательных путей микроорганизмами (бактерии прикрепляются и сохраняются), развитию устойчивых форм бактерий – биопленок, защите эластаз от деградации, что продлевает их разрушающее действие на легочную ткань, являются самостоятельным провоспалительным фактором и активируют аутоиммунные процессы [21, 25] (рис. 3).

Инфекция

В условиях мукостаза и накопления вязкой мокроты с большим содержанием ДНК у детей с МВ уже в течение первого года жизни или позднее в нижние отделы респираторного тракта проникает большое количество различных патогенных микроорганизмов [6].

«Классическими» патогенными микроорганизмами при МВ являются *S.aureus* и *P.auruginosa*, а также *H.influenzae*, *Burkholderia cenocepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Aspergillus* spp. Высеивание определенных видов бактерий зависит от возраста пациента: от рождения до 10 лет – *S. Aureus*, *H. Influenzae*, позднее эти инфекции менее вероятны. Но возможны реинфекция или хронизация [6]. Так, в ходе проведения неонатального скрининга в Австралии у 40% детей, средний возраст которых был 2,6 мес., был выявлен *S.aureus*.

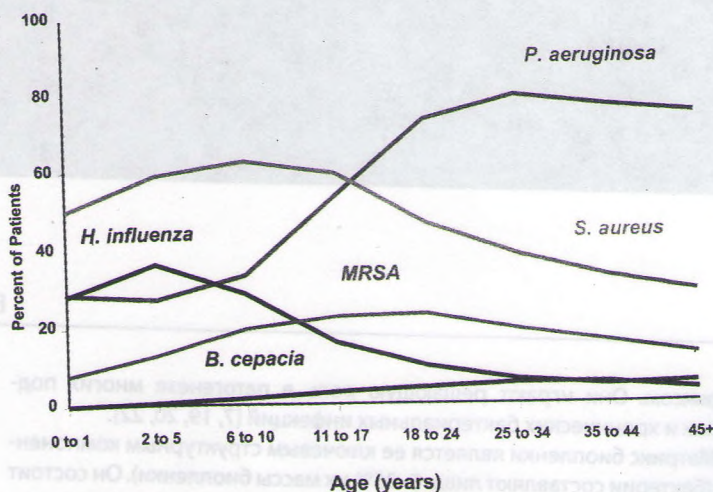


Рис. 4. Патогенная микрофлора дыхательных путей у пациентов с МВ в возрастном аспекте

Причем около 30% из них не имели каких бы то ни было респираторных симптомов. Первичное инфицирование обычно происходит природными немуккоидными штаммами из окружающей среды.

P. aeruginosa также могут быть приобретены в начале жизни, что требует много усилий к устранению этой инфекции. В результате заражение *P. aeruginosa* может быть несколько раз на протяжении жизни. Кроме того, часто к подростковому возрасту инфекция *P. aeruginosa* может стать хронической (возбудитель превращается в мукоидную биопленко-образующую форму), приводя к тому, что 70–80% взрослых пациентов с МВ имеют эту инфекцию [6].

В отличие от «основных» бактерий МВ, недавно обнаруженные анаэробные бактерии (*Prevotella*, *Veillonella*, *Propionibacterium*, *Actinomyces* и др.), как правило, высеваются уже у взрослых пациентов. Это связано с развитием анаэробных условий в дыхательных путях вследствие увеличения и уплотнения слизи и снижения диффузии O_2 и неадекватного освобождения дыхательных путей и контроля воспаления [6] (рис. 4).

Биопленки микроорганизмов

Трансформация возбудителей в мукоидные (биопленочные) формы, которые устойчивы к действию факторов иммунной защиты и антибактериальным препаратам, представляет серьезную проблему для борьбы с инфекцией. С появлением у пациента мукоидных штаммов прогноз серьезно ухудшается [7, 19, 20, 22]. Причины трансформации немуккоидных штаммов в мукоидные до конца не ясны. Однако формирующиеся биопленки (биофильмы) представляют собой следующий этап инфекционного процесса.

Биопленки – особая форма организации микробов, закрепившихся на биогенном или абиогенном субстрате и окруженных полимерным

ровал направленность хемотаксиса нейтрофилов, сохраняя возможность их спонтанной миграции [19].

Одним из ключевых компонентов матрикса *P. Aeruginosa*, запускающим активацию нейтрофилов, является внеклеточная ДНК. При контакте с биопленкой *P. Aeruginosa* нейтрофилы некротизируются, число жизнеспособных бактерий увеличивается и биопленка утолщается, т.е. биопленочные формы *P. Aeruginosa* используют внеклеточную ДНК и дериваты погибших нейтрофилов как субстрат для своего развития. Большинство антибиотиков, в том числе ципрофлоксацин и тобрамицин, не в состоянии разрушить нейтрофил-индуцированную биопленку *P. Aeruginosa* [19]. Подобный эффект использования внеклеточной ДНК и погибших нейтрофилов описан также для биопленок других микроорганизмов (*Haemophilus influenzae* и др.) [18].

В терапии МВ необходимо учитывать роль биопленочных бактерий и влияние на них различных антибиотиков, а также использовать комбинации препаратов, специфически воздействующих на различные стадии развития биопленки.

Например, человеческая ДНКаза в исследованиях *in vitro* разрушала ДНК-матрикс бактериальных биопленок, предотвращала его начальное формирование и восстановление после разрушения [19, 20, 30] (рис. 5).

В лечении МВ длительное время применяется препарат Дорназа альфа (рекомбинантная человеческая ДНКаза, генно-инженерный вариант природного фермента человека), который расщепляет внеклеточную ДНК.

ВЛИЯНИЕ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАЗЫ (ДНКАЗЫ) IN VITRO НА БАКТЕРИАЛЬНЫЕ БИОПЛЕНКИ

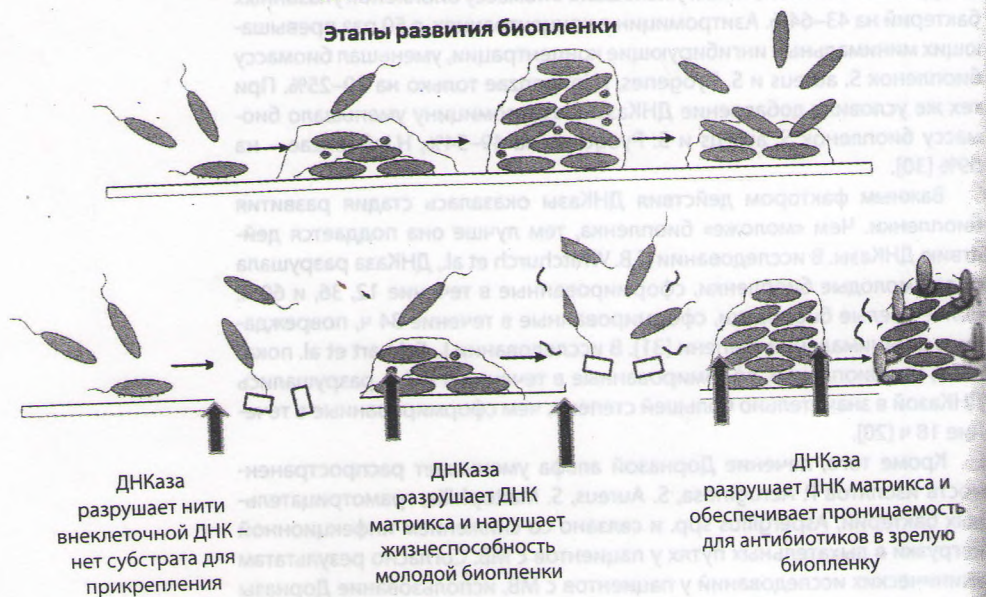


Рис. 5. Влияние ДНКазы на разные этапы формирования биопленки

В исследованиях было показано, что применение ДНКазы может быть полезным в качестве ранней профилактики хронизации респираторной инфекции при МВ путем предотвращения образования биопленок такими бактериями, как *A. Baumannii*, *H. Influenzae*, *K. Pneumoniae*, *E. Coli*, *P. Aeruginosa*, *S. Aureus*, *S. Pyogenes*, *P. aeruginosa* infection [19–26].

G.V. Tetz и соавт. изучали влияние антибиотиков по отдельности и в комбинации с ДНКазой на биомассу зрелых биопленок грампозитивных и грамотрицательных микроорганизмов. Было показано, что антибиотики в концентрациях, в 10 раз превышающих минимальные ингибирующие концентрации, не влияли на биомассу зрелых биопленок. В концентрациях, в 50 раз превышающих минимальные ингибирующие концентрации, левофлоксацин и рифампицин уменьшали биомассу биопленок *S. aureus* и *S. Pyogenes*, *E. coli*, *A. baumannii*, *H.influenzae*, *P. aeruginosa* и *K. Pneumoniae* на 10–30%. При тех же условиях добавление ДНКазы к антибиотикам уменьшало биомассу биопленок указанных бактерий на 43–64%. Азитромицин в концентрациях, в 50 раз превышающих минимальные ингибирующие концентрации, уменьшал биомассу биопленок *S. aureus* и *S. Pyogenes*, *H.influenzae* только на 20–25%. При тех же условиях добавление ДНКазы к азитромицину уменьшало биомассу биопленок *S. aureus* и *S. Pyogenes* на 49–54%, *H.influenzae* – на 59% [30].

Важным фактором действия ДНКазы оказалась стадия развития биопленки. Чем «моложе» биопленка, тем лучше она поддается действию ДНКазы. В исследовании C.B. Whitchurch et al., ДНКазы разрушала более молодые биопленки, сформированные в течение 12, 36, и 60 ч. Более зрелые биопленки, сформированные в течение 84 ч, повреждались в минимальной степени [31]. В исследовании L. Eckhart et al. показано, что биопленки, сформированные в течение 3 и 7 ч, разрушались ДНКазой в значительно большей степени, чем сформированные в течение 18 ч [20].

Кроме того, лечение Дорназой альфа уменьшает распространенность изолятов *P. Aeruginosa*, *S. Aureus*, *S. Maltophilia*, грамотрицательных бактерий, *Aspergillus* spp. и связано со снижением инфекционной нагрузки в дыхательных путях у пациентов с МВ. Согласно результатам клинических исследований у пациентов с МВ, использование Дорназы альфа уменьшает потребность в антибиотиках и снижает количество обострений [13–15, 23].

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании Дорназы альфа у 968 взрослых и детей Fuchs H.J. et al. было показано, что в сравнении с плацебо риск респираторных обострений был снижен на 28% в группе однократного приема препарата Дорназа альфа ($p=0,04$) и на 37% у пациентов, получивших препарат Дорназа альфа дважды в день ($p<0,01$). В сравнении с плацебо пациенты в группах Дорназы получали парентеральные антибиотики в течение меньшего количества дней: на 2,7 дня меньше в группе однократного приема и на 2,2 дня меньше в группе двухкратного приема ($p<0,05$ для обеих групп) [34]. В двухгодичном рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании препарата Дорназа альфа у детей с МВ с легкой степенью респираторных нарушений (исследование PEIT) применение препарата Дорназа альфа позволяло сохра-

нить легочную функцию, снизить риск возникновения бронхолегочных обострений на 34% и уменьшить количество пациентов с одним и более обострений в течение 96 нед. (95%-й CI 0,44–1,00, P=0,048 [16].

■ ВЫВОДЫ

Понимание патогенетического механизма развития воспаления, микробного спектра возбудителей, колонизирующих дыхательные пути, образования биопленок у пациентов с муковисцидозом позволяет назначить адекватную терапию.

Учитывая важное значение внеклеточной ДНК для повышения вязкости мокроты и образования бактериями биопленок, в терапию МВ, совместно с антибиотиками, целесообразно включать раннее и постоянное применение препарата Дорназа альфа как компонента базисной терапии. Применение препарата Дорназа альфа показано не только с целью муколитического действия, а также для предупреждения формирования и увеличения чувствительности биопленок к антибиотикам, уменьшения доз и длительности антибиотикотерапии, снижения частоты обострений заболевания.

Очень важно замедлить хронизацию процесса, что приведет к удлинению продолжительности жизни пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Simonova O. (2014) *Mukoviscidoz* [Cystic fibrosis]. Moscow: Pediatr. (in Russian).
2. Asherova I., Kapranov N. (2013) *Mukoviscidoz – mediko-social'naya problema* [Cystic fibrosis is a medical-social problem]. Moscow. (in Russian).
3. Davies J., Stern M., Dewar A. (1997) MBTR gene transfer reduced the binding of *Pseudomonas aeruginosa* to cystic fibrosis respiratory epithelium. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, vol. 16, pp. 657–663.
4. Armstrong D., Grimwood K., Carzino R. (1995) Lower respiratory infection and inflammation in infants with newly diagnosed cystic fibrosis. *B.M.J.*, vol. 310, pp. 1571–1572.
5. Ronald L. (2003) Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 168, pp. 918–951.
6. Wat D. (2015) *Cystic Fibrosis in the Light of New Research*, ISBN 978-953-51-2152-7.
7. Sidashenko O., Voronkova O., Sirokvasha O., Vinnikov A. (2013) Биоплівка як особлива форма організації бактерій та її рол' в інфекційних процесіах [Biofilm as a special form of bacterial organization and its role in infectious processes]. *Visnik problem biologii i medicini*, vol. 2 (103), pp. 36–41.
http://www.hsbiomedicalvisual.com/#!/NETosis/zoom/c1uh5/image_1285.
8. Savochkina A. (2009) *Nejtrofil'nye vnekletochnye lovushki: mehanizmy obrazovaniya, metody obnaruzheniya, biologicheskaya rol'* [Neutrophil extracellular traps: formation mechanisms, methods of detection, biological role]. (PhD Thesis). Chelyabinsk.
9. Parks Q. (2009) Neutrophil enhancement of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development: human F-actin and DNA as targets for therapy. *Journal of Medical Microbiology*, vol. 58, pp. 492–502.
10. Simonova T., Ozhegov A. (2008) Kliniko-geneticheskie osobennosti porazheniya organov dyhaniya pri mukoviscidoze [Clinical and genetic peculiarities of respiratory failure in cystic fibrosis]. *Klinicist*, no 1, pp. 28–31.
11. Baranova A., Volodina N., Samsygin G. (2007) *Mukoviscidoz. Racional'naya farmakoterapiya detskih zabolevanij* [Cystic fibrosis. Rational pharmacotherapy of pediatric diseases]. M.: Litera, pp. 515–530. (in Russian).

13. Quan J. (2001) A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J. Pediatr.*, vol. 139, pp. 813–820.
14. Mon der Schulenburg J.M., Greiner W., von der Hardt H. (1995) Socioeconomic evaluation of the effect of rDNase on the cost of treating infections of the respiratory tract in patients with cystic fibrosis *Med Klin (Munich)*, vol. 90 (4), pp. 220–4.
15. Jeffrey S. (2012) Wagener and Oren Kupfer Dornase alfa (Pulmozyme). *Curr Opin Pulm Med*, vol. 18, pp. 609–614.
16. Jeroen D. Langereis, Peter W. (2013) Hermans Novel concepts in nontypeable *Haemophilus influenzae* biofilm Formation. *FEMS Microbiol Lett*, vol. 346, pp. 81–89.
17. Juan I. Fuxman Bass () Extracellular DNA: A Major Proinflammatory Component of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms *The Journal of Immunology*.
18. Eckhart L. (2007) DNase1L2 suppresses biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *British Journal of Dermatology*, vol. 156, pp. 1342–1345.
19. Radic M. (2014) Clearance of apoptotic bodies, NETs, and biofilm DNA: implications for autoimmunity. *Frontiers in Immunology*, vol. 5, art. 365.
20. Melezhik I. (2013) Rol' bioplyonok *Pseudomonas Aeruginosa* v razvitii e'ndogennyh infekcij [Role of biofilms *Pseudomonas Aeruginosa* in development of endogenous infections]. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra Uro RAN* (electronic journal), no 3.
21. Alipour M. (2009) Importance of DNase and alginate lyase for enhancing free and liposome encapsulated aminoglycoside activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 64, pp. 317–325.
22. Anke Di (2006) CFTR regulates phagosome acidification in macrophages and alters bactericidal activity. *Nature Cell Biology*, vol. 8, no 9, pp. 933–944.
23. Markryan Dwyer (2014) Cystic Fibrosis Sputum DNA has NETosis characteristics and NET release is regulated by MIF. *J Innate Immun.*, vol. 6 (6), pp. 765–779.
24. Halverson T., Wilton M., Poon K., Petri B., Lewenza S. (2015) DNA Is an Antimicrobial Component of Neutrophil Extracellular Traps. *PLoS Pathog*, vol. 11 (1), pp. e1004593. doi:10.1371/journal.ppat.1004593.
25. Maiuriab L. (1997) DNA fragmentation is a feature of cystic fibrosis epithelial cells: a disease with inappropriate apoptosis? *FEBS, Letters* 408, pp. 225–231.
26. Soleti R. (2013) Apoptotic process in cystic fibrosis cells. *Apoptosis*, vol. 18, pp. 1029–1038.
27. David P. Nichols (2008) Anti-inflammatory Therapies for Cystic Fibrosis-Related Lung Disease. *Clinic. Rev. Allerg. Immunol.*, vol. 35, pp. 135–153.
28. George V. Tetz (2009) *Effect of DNase and Antibiotics on Biofilm Characteristics. Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, pp. 1204–1209. (in English).
29. Whitchurch C. (2002) Extracellular DNA Required for Bacterial Biofilm Formation. *Science*, vol. 295, p. 1487.
30. (2007) Concept paper on the need for a guideline on the development of new medicinal products intended for the management and treatment of cystic fibrosis *European Medicines Agency London. Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/81927/2007*.
31. Travis S. Walker (2005) *Enhanced Pseudomonas aeruginosa Biofilm Development Mediated by Human Neutrophils. INFECTION AND IMMUNITY*, p. 3693–3701.
32. Fuchs H. (1994) Effects of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory systems and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.*, vol. 331, pp. 637–42.

Поступила / Received: 08.09.2016
 Контакты / Contacts: profidom@ukr.net

Напечатано по заказу ООО «Рош Украина»
 ID # 221