© Коллектив авторов, 2020
УДК 577.213.3+615.033.1
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15050>
ISSN – 2073-8137

ФАРМАКОКИНЕТИКА ДОРНАЗЫ АЛЬФА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Ю. А. Кондакова¹, Е. И. Кондратьева^{2,3}, С. В. Костюк², Е. С. Ершова²,
А. Ю. Воронкова², В. Д. Шерман², В. В. Шадрина³, С. К. Зырянов¹

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

² Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

³ Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера, Российская Федерация

PHARMACOKINETICS OF DORNASE ALPHA IN CYSTIC FIBROSIS IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

Kondakova Yu. A.¹, Kondratyeva E. I.^{2,3}, Kostyuk S. V.², Ershova E. S.²,
Voronkova A. Yu.², Sherman V. D.², Shadrina V. V.³, Zyryanov S. K.¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

² Research Center for Medical Genetic, Moscow, Russian Federation

³ Perm State Medical University named after Ye. A. Wagner, Russian Federation

Проводилось исследование нуклеазной активности в плазме детей и подростков с муковисцидозом (МВ) на фоне терапии Дорназой альфа. Уровень нуклеазной активности был измерен у 35 пациентов после ингаляции Дорназы альфа. Получено повышение уровня нуклеазной активности плазмы крови после ингаляции. Отмечалась высокая вариабельность в динамике изменения уровня нуклеазной активности на фоне терапии ингаляционным препаратом Дорназы альфа. По периоду достижения пикового уровня нуклеазной активности после ингаляции препарата (T_{max}) пациенты разделились на 4 группы: T_{max} 1,5 часа (1 группа), T_{max} 3,0 часа (2 группа), T_{max} 4,5 часа (3 группа), T_{max} 6,0 часов (4 группа). Изменение величины площади под кривой (AUC) «нуклеазная активность – время» (нг·час/мл) в 88,59 % случаев и ФК параметра – пик нуклеазной активности (C_{max} , нг/мл) в 89,17 % определяется параметром – ИМТ ($p < 0,0001$). Получены более высокие значения AUC «нуклеазная активность – время» (нг·час/мл) у девочек. Выявлены значимо меньшие значения AUC «нуклеазная активность – время» (нг·час/мл) и C_{max} , нг/мл у пациентов, получавших в терапии ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) ($p < 0,05$). Уровень нуклеазной активности на фоне ингаляций Дорназы альфа пациентами с МВ зависит от пола, ИМТ и терапии ИГКС, что должно учитываться при назначении данного препарата. Время ингаляции может быть выбрано по возможностям распорядка дня больного.

Ключевые слова: муковисцидоз, педиатрия, нуклеазная активность, Дорназа альфа

A study of the nuclease activity in the plasma of children and adolescents with cystic fibrosis (CF) during therapy with Dornase alpha was carried out. The level of nuclease activity was measured in 35 patients after inhalation of Dornase alpha. An increase in the level of nuclease activity of blood plasma after inhalation of Dornase alpha by patients with cystic fibrosis was obtained. High variability was observed in the dynamics of changes in the level of nuclease activity during therapy with the inhaled drug Dornase alpha. According to the period of reaching the peak level of nuclease activity after inhalation of the drug (T_{max}), the patients were divided into 4 groups: T_{max} 1.5 hours (1 group), T_{max} 3.0 hours (2 group), T_{max} 4.5 hours (3 group), T_{max} 6.0 hours (4 group). The change of the area under the curve (AUC) «nuclease activity – time» (ng·h/ml) in 88.59 % of cases and the PK parameter – peak nuclease activity (C_{max} , ng/ml) in 89.17 % is determined by the BMI parameter ($p < 0.0001$). Higher AUC values of nuclease activity – time (ng·h/ml) in girls were obtained. Significantly lower values of AUC «nuclease activity – time» (ng·h/ml) and C_{max} , ng/ml were found in patients who received inhaled glucocorticosteroids (IGCS) in therapy ($p < 0.05$). The level of nuclease activity during inhalation of Dornase alfa in patients with CF depends on gender, BMI and IGCS therapy, which should be taken into account when prescribing this drug. The inhalation time can be selected according to the possibilities of the patient's daily routine.

Keywords: cystic fibrosis, pediatrics, nuclease activity, Dornase alpha

Для цитирования: Кондакова Ю. А., Кондратьева Е. И., Костюк С. В., Ершова Е. С., Воронкова А. Ю., Шерман В. Д., Шадрина В. В., Зырянов С. К. ФАРМАКОКИНЕТИКА ДОРНАЗЫ АЛЬФА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(2):210-215. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15050>

For citation: Kondakova Yu. A., Kondratyeva E. I., Kostyuk S. V., Ershova E. S., Voronkova A. Yu., Sherman V. D., Shadrina V. V., Zyryanov S. K. PHARMACOKINETICS OF DORNASE ALPHA IN CYSTIC FIBROSIS IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):210-215. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15050> (In Russ.)

внДНК – внеклеточная ДНК
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
ИМТ – индекс массы тела

МВ – муковисцидоз
ФК – фармакокинетика

Дорназы альфа входит в базисную терапию большинства больных муковисцидозом (МВ) в Российской Федерации (РФ). В РФ назначение препарата не имеет возрастных ограничений [1]. Опыт клинического применения Дорназы альфа превышает 25 лет, накоплено огромное количество данных, подтверждающих высокую эффективность данного препарата при регулярном использовании в виде значимого улучшения функции легких и выживаемости у пациентов с МВ [2, 3]. В настоящее время активно изучается роль внДНК в патогенезе целого ряда заболеваний [4]. В результате проведенного С. И. Костюк с соавт. исследования полученные значения вкДНК в плазме у пациентов с МВ были ниже значений группы здоровых детей ($p < 0,05$), что, вероятно, связано с длительным приемом Дорназы альфа пациентами с МВ [5]. Однако в ранее проведенных исследованиях было показано, что ингаляции Дорназы альфа не приводили к значительному повышению сывороточной концентрации ДНКазы выше нормального эндогенного уровня [6, 7]. Таким образом, необходимо продолжить изучение ФК препарата Дорназы альфа у больных МВ для выбора оптимальной схемы его назначения, с учетом новых полученных данных о патогенезе МВ, связанных с внДНК.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 35 пациентов с МВ в возрасте от 2 до 17 лет, из них 14 пациентов мужского пола. Средний возраст больных составил $8,94 \pm 4,56$ лет (медиана 9,0 лет, IQR 8,0 лет).

Критерии включения: пациенты с документированным диагнозом МВ на основании критериев Национального консенсуса, в возрасте от 2 до 17 лет. Критерии исключения: непереносимость Дорназы альфа (Пульмозим®), обострение бронхолегочного процесса, острая и хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность, почечная недостаточность, цирроз печени в стадии декомпенсации.

Методика забора крови для исследования: всем больным был установлен периферический катетер. Забор крови проводился с равными промежутками времени, каждые 1,5 часа. Получены 0, 1, 2, 3, 4 и 5 точки. В точке 0 пациентам проводили ингаляцию раствора Дорназы альфа 2,5 мг/2,5 мл. Образцы крови собирали в вакутейнеры с гепарином, инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем центрифугировали при 2000 оборотов, забирали в пробирку плазму 2 мл и более, замораживали при температуре минус 18–20 °C до анализа.

Исследование проводилось на клинической базе Российского центра муковисцидоза (Мытищи) и в городском центре муковисцидоза на базе Городской детской клинической больницы скорой медицинской помощи (Новосибирск). Дизайн исследования: одномоментное двухцентровое. Информированное добровольное согласие было получено от всех участников исследования. Протокол исследования был одобрен на заседании этического комитета при Медико-генетическом научном центре.

Определение нуклеазной активности проводили с использованием модельного субстрата – комплекса одностречевой ДНК с 30-звенным олигонуклеотидом, содержащим на 5'-конце флуоресцентную группу (5(6)-карбоксиродамин), а на 3'-конце – тушитель

флуоресценции (ВНҚ1, «Синтол», Москва, РФ). При эндонуклеазном гидролизе наблюдается увеличение флуоресценции красителя. Для калибровки использовали стандартный раствор ДНКазы 1. Калибровочная кривая связывает величину разгорания флуоресценции красителя с концентрацией ДНКазы 1 в растворе. Результат приводится в единицах ДНКазной активности (ед. акт.), 1 единица соответствует активности ДНКазы 1, взятой в концентрации 1 нг/мл (1 час, 37 °C). Относительная стандартная ошибка метода – 5 %.

В настоящем исследовании мы не отделяли рекомбинантную ДНКазу 1, полученную при ингаляции, от эндогенной. За начальный уровень эндогенной ДНКазы принимали значения нуклеазной активности в 0 точке, непосредственно перед ингаляцией. На основании измерений нуклеазной активности оценены следующие ФК параметры с помощью некомпартментного метода по зарегистрированным значениям за период наблюдения 7,5 часов после ингаляции препарата: пиковый уровень нуклеазной активности (C_{max} , нг/мл) за период 7,5 часов после ингаляции, время достижения пикового уровня нуклеазной активности (T_{max}) за период 7,5 часов после дозирования; площадь под кривой «нуклеазная активность – время» после приема препарата до последнего измерения за период наблюдения 7,5 часов ($AUC_{0-7,5}$, нг·час/мл).

Физическое развитие пациентов было оценено с помощью программы WHOAnthro и WHOAnthro plus (<http://www.who.int/childgrowth/software/ru/#>). Был рассчитан индекс массы тела (ИМТ, кг/м²) с оценкой по центильным шкалам (ВОЗ, 2007) для каждого пациента. Спирометрия проведена и оценена в соответствии со стандартными рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного обществ (ATS/ERSguidelines). Измерение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) проводится в литрах, но оценка происходит в процентах от должной величины (% от должного) для здоровых людей того же возраста, пола, роста, расы [8, 9].

Проведен статистический анализ в НЦ БИОСТАТИСТИКА под руководством доцента В. П. Леонова. Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов SAS 9.4, STATISTICA 12 и IBM-SPSS-24. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось 0,05 или 0,01. Проверка нормальности распределения значений количественных признаков проведена с помощью критериев Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка, Крамера – фон Мизеса и Андерсона – Дарлинга. Для сравнения распределений параметров количественных признаков в группах, помимо классического дисперсионного анализа (ANOVA), использовались непараметрические методы: дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса с ранговыми метками Вилкоксона, критерий Ван дер Вардена и медианный критерий. При этом сравнивались не только групповые средние, но также медианы, моды и дисперсии. Исследование корреляционных связей между парами количественных признаков проводилось с использованием корреляции Пирсона и Спирмена. Оценка линейного регрессионного анализа производилась методом пошагового отбора предикторов, с использованием разных наборов потенциальных предикторов.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования было зарегистрировано повышение нуклеазной активности плазмы после ингаляции препарата у большей части пациентов ($p < 0,05$). Динамика измеренных значений представлена в таблице 1. Среди пациентов получена высокая вариабельность измеренных значений нуклеазной активности. По времени достижения пикового уровня нуклеазной активности после ингаляции ($T_{\max}$) выделено 4 группы пациентов: $T_{\max}$ 1,5 часа, $T_{\max}$ 3,0 часа, $T_{\max}$ 4,5 часа, $T_{\max}$ 6,0 часов. Демографические и другие исходные характеристики пациентов в этих группах представлены в таблице 2. При сравнении групповых средних, медиан, мод и дисперсий параметрическими и непараметрическими методами выявлено отсутствие различия параметров количественных признаков: возраст, вес, рост, индекс массы тела (ИМТ), перцентиль ИМТ, ОФВ₁ и ФЖЕЛ в этих 4 сравниваемых группах. Полученные ФК параметры и начальный уровень нуклеазной активности до приема Дорназы альфа в 4 сравниваемых группах представлены в таблице 3. При использовании критерия Ван дер Вардена достигнутый уровень статистической значимости превышает 0,05, что подтверждает отсутствие различия параметров количественных признаков: начальный уровень нуклеазной активности (C_0), AUC_{0-7} и $C_{\max}$ после ингаляции в этих 4 сравниваемых группах. При анализе распределения значений ФК параметров в подгруппах пациентов женского и мужского пола не выявлено различий в уровне начальной нуклеазной активности и пиковых значений после ингаляции. После ингаляции Дорназы альфа получены достоверно более высокие значения AUC «нуклеазная активность – время» (нг·час/мл) у девочек (среднее $\pm$ SD 112,92 $\pm$ 43,37) по сравнению с мальчиками (среднее $\pm$ SD 84,27 $\pm$ 20,07) ($p < 0,05$).

При проведении классического дисперсионного анализа (ANOVA) выявлены достоверно меньшие значения AUC «нуклеазная активность – время» и пиковых уровней нуклеазной активности у пациентов, получавших в терапии ИГКС ($p < 0,05$). В группе пациентов, получавших ИГКС, средние значения $C_{\max}$ и AUC «нуклеазная активность – время» составили 14,43 $\pm$ 5,67 нг/мл и 75,24 $\pm$ 24,87 нг·час/мл соответственно. В группе пациентов без ИГКС в терапии средние значения $C_{\max}$ и AUC «нуклеазная активность – время» составили 20,25 $\pm$ 7,16 нг/мл и 108,01 $\pm$ 38,50 нг·час/мл соответственно.

При проведении корреляционного анализа по Пирсону ФК параметров и других характеристик пациентов (по всему массиву данных) выявлена взаимосвязь между уровнем начальной нуклеазной активности и ИМТ ($r = 0,3651$, $p = 0,0310$), AUC «нуклеазная активность – время» и ИМТ ($r = 0,3065$, $p = 0,0073$), пиковым уровнем нуклеазной активности и ИМТ ($r = 0,3367$, $p = 0,0480$). При корреляционном анализе по Спирмену ФК параметров и других характеристик пациентов (по всему массиву данных) была выявлена взаимосвязь между пиковым уровнем нуклеазной активности и ИМТ ($r = 0,34069$, $p = 0,0452$). Также корреляционный анализ был проведен отдельно в каждой подгруппе, образованной признаком $T_{\max}$. Взаимосвязь между ФК параметрами, начальным уровнем нуклеазной активности и ИМТ пациентов выявлена только в подгруппе, где $T_{\max}$ равен 1,5 часа. В результате многофакторного линейного регрессионного анализа был выделен один предиктор, статистически значимо определяющий зависимую переменную – AUC «нуклеазная активность – время». Изменения величины полученного предиктора ИМТ в 88,59 % случаев привели к изменению AUC «нуклеазная активность – время» ($R^2 = 0,8892$; скорр. $R^2 = 0,8859$, $p < 0,0001$).

Таблица 1

Динамика значений нуклеазной активности у больных МВ на фоне терапии ингаляционным раствором Дорназы альфа

Показатель	Mean $\pm$ SD	Me (IQR)
Нуклеазная активность в точке 0, нг/мл	10,27 $\pm$ 4,56	9,3 (6,50)
Пиковая нуклеазная активность после проведения ингаляции Дорназы альфа, нг/мл	19,08 $\pm$ 7,21	17,8 (9,0)

Таблица 2

Характеристика пациентов с МВ в группах, образованных с разным периодом достижения пикового уровня нуклеазной активности ($T_{\max}$)

Показатель		1 группа – точка max 1,5 часа	2 группа – точка max 3,0 ч	3 группа – точка max 4,5 ч	4 группа – точка max 6,0 ч
Возраст, года	N	13	10	5	3
	Mean $\pm$ SD	8,23 (4,60)	10,4 (4,65)	11,8 (5,26)	7,00 (4,58)
	CV	55,93	44,69	44,60	65,46
	Median	9,00	10,00	13,00	6,00
	IQR	7,00	9,00	2,00	9,00
Вес, кг	N	13	10	5	3
	Mean $\pm$ SD	31,07 (17,61)	31,49 (12,46)	40,7 (15,32)	24,07
	CV	56,68	39,56	37,64	28,93
	Median	25,50	28,75	47,00	23,00
	IQR	27,00	18,40	11,00	13,80
Рост, см	N	13	10	5	3
	Mean $\pm$ SD	127,79	135,85 (20,32)	146,80 (28,17)	120,33 (16,50)
	CV	23,40	14,96	19,19	13,71
	Median	135,00	134,00	156,00	120,00
	IQR	35,50	28,50	5,00	33,00
ИМТ, кг/м ²	N	13	10	5	3
	Mean $\pm$ SD	17,37 (3,08)	16,53 (2,26)	17,92 (1,94)	16,40 (0,40)
	CV	17,72	13,69	10,85	2,44
	Median	16,30	15,90	17,92	16,40
	IQR	4,00	3,20	3,00	0,80
ИМТ, перцентиль	N	13	10	5	3
	Mean $\pm$ SD	53,75 (32,34)	38,55 (28,14)	35,32 (21,64)	57,63 (25,67)
	CV	60,16	73,00	61,27	44,53
	Median	57,90	31,65	34,40	67,00
	IQR	42,00	49,70	14,80	48,70
ОФВ ₁ , (% от долж.)	N	6	8	4	1
	Mean $\pm$ SD	87,17 (16,87)	84,01 (16,69)	89,30 (12,57)	91
	CV	19,35	19,87	14,07	
	Median	80,50	82,50	85,10	
	IQR	33,00	28,00	17,91	
ФЖЕЛ, (% от долж.)	N	6	8	4	1
	Mean $\pm$ SD	89,33 (11,69)	95,51 (17,87)	94,89 (9,45)	99
	CV	13,09	95,50	9,95	
	Median	87,50	95,50	90,79	
	IQR	21,00	25,00	10,29	

Таблица 3

Начальный уровень нуклеазной активности и ФК параметры Дорназы альфа

Показатель		1 группа – точка max 1,5 ч	2 группа – точка max 3,0 ч	3 группа – точка max 4,5 ч	4 группа – точка max 6,0 ч
Начальная нуклеазная активность, нг/мл	N	13	10	5	3
	Mean±SD	10,82 (4,41)	10,03 (3,60)	9,46 (7,97)	9,27 (5,09)
	CV	40,71	35,89	84,24	54,97
	Median	9,80	9,30	5,80	8,50
	IQR	2,80	2,80	0,70	10,10
AUC 0-7,5, нг•час/мл	N	13	10	5	3
	Mean±SD	106,60 (30,65)	114,08 (42,33)	98,17 (51,39)	90,62 (39,25)
	CV	28,76	37,10	52,35	43,32
	Median	104,30	97,98	82,35	79,95
	IQR	28,60	73,75	21,35	76,30
C _{max} нуклеазной активности, нг/мл	N	13	10	5	3
	Mean±SD	19,22 (5,83)	21,47 (8,31)	19,08 (7,25)	17,47 (7,92)
	CV	30,32	38,70	38,00	45,35
	Median	18,90	18,35	18,90	14,70
	IQR	9,00	9,10	4,50	15,10

При оценке уравнения метода множественной линейной регрессии для зависимой переменной – пик нуклеазной активности также был выделен один статистически значимый предиктор – ИМТ ($R^2=0,89167623$; скорр. $R^2=0,88849024$, $p<0,00000$). Согласно уравнению многофакторной линейной регрессии изменения величины полученного предиктора ИМТ в 89,17 % случаев приводили к изменению значений ФК параметра – пик нуклеазной активности.

Мы использовали термин «ФК параметры», что не совсем верно, так как в нашем исследовании не отделяли ДНКазу 1, полученную во время ингаляции, от эндогенной. Введенные нами термины помогают легче ориентироваться при описании полученных результатов. В нашем исследовании получено повышение уровня нуклеазной активности плазмы после ингаляции Дорназы альфа больными МВ, это свидетельствует в пользу того, что экзогенная ДНКазу 1 проникает в кровь пациентов. Что согласуется с ранее полученными данными С. В. Костюк с соавт. и позволяет объяснить более низкие значения вкДНК в плазме у пациентов с МВ по сравнению со здоровыми ($p<0,05$). В настоящем исследовании получена высокая вариабельность в динамике нуклеазной активности на фоне терапии ингаляционным препаратом Дорназы альфа и выделено 4 группы пациентов в зависимости от T_{max} .

Нам не удалось объяснить различие между пациентами по T_{max} после ингаляции Дорназы. Демографические, физические и показатели функции легких пациентов всех 4 групп не отличались, что свидетельствует о том, что ингаляцию Дорназы альфа можно делать в любое время суток. Также можно предположить, что на дыхательный маневр во время приема ингаляционного препарата влияет целый ряд факторов, не поддающихся коррекции и определяющих ФК препарата. Считается, что одним из факторов, оказывающих влияние на фармакокинетику лекарств, может быть возраст пациентов [10]. Однако средний возраст в 4 группах не отличался. Известно, что

ингаляция рекомбинантной формы Дорназы альфа приводит к расщеплению ДНК нейтрофильных лейкоцитов в мокроте больного МВ и способствует эффективному очищению дыхательных путей [11].

К сожалению, несмотря на применение таких высокоэффективных препаратов, как Дорназа альфа, в дыхательных путях при МВ происходит накопление чрезмерного количества ДНК с увеличением вязкости бронхиального секрета, что приводит к нарушению бронхиального дренажа и благоприятствует активному развитию бактериальной инфекции. Это ведет к дальнейшей активной миграции нейтрофилов в респираторные пути и образованию еще больших количеств ДНК. Процесс расщепления ДНК и появления ДНКазы в мокроте, а затем в кровотоке может определяться количеством и качеством слизи в дыхательных путях, наличием бронхоэктазов и выраженностью обострения. Кроме того, при длительном течении заболевания можно предположить истощение компенсаторного эндонуклеазного механизма и при одновременном увеличении количества нейтрофильных ловушек в мокроте пациентов. Однако в нашем исследовании возраст пациентов, а значит, и длительность патологического процесса, функция легких не влияли на ФК параметры.

Нами была получена зависимость ФК параметров от ИМТ пациентов. Так, изменение величины AUC «нуклеазная активность – время» в 88,59 % и ФК параметра – пик нуклеазной активности в 89,17 % определяется параметром – ИМТ ($p<0,0001$). ИМТ пациентов с МВ находится в положительной корреляции с такими показателями функции внешнего дыхания, как ОФВ₁ и ФЖЕЛ [12,13]. Вероятно, увеличение массоростовых показателей у детей и подростков с МВ приводит к увеличению объема легких и площади респираторного эпителия нижних дыхательных путей, что способствует повышению абсорбции Дорназы альфа, и мы фиксируем более высокие значения AUC «нуклеазная активность – время» и пикового уровня нуклеазной активности у пациентов с хорошим нутритивным статусом. Полученные данные позволяют внести дополнительный критерий для обоснования потребности в увеличении дозы Дорназы альфа больным при различной степени белково-энергетической недостаточности.

При проведении статистического анализа не было выявлено влияния на ФК Дорназы альфа таких важных факторов, как генотип delF508/delF508, наличие хронической и интермиттирующей синегнойной инфекции, хронической стафилококковой инфекции, степень распространенности бронхоэктазов, терапия гипертоническим раствором, ингаляционными и внутривенными антибиотиками в течение года, бронходилататорами. Но представляет интерес, что более высокие значения AUC «нуклеазная активность – время» (нг•час/мл) были у девочек. Объяснить эту зависимость и более активное всасывание препарата можно только гормональной активностью, а девочки в основном были в препубертатном периоде согласно среднему возрасту детей в группах наблюдения.

Выявлено достоверно значимое уменьшение AUC «нуклеазная активность – время» и пиковых уровней нуклеазной активности у пациентов, получавших в терапии ИГКС. Вероятно, ИГКС пролонгируют эффект Дорназы альфа, способствуя длительному ее сохранению в мокроте нижних дыхательных путей. Нельзя также исключить, что при приеме ИГКС уменьшается выброс ингибиторов нуклеаз, которыми богата мокрота больных МВ [14]. Ранее нами было показано, что уровень нуклеазной активности плазмы крови больных МВ понижался при обострении бронхолегоч-

ного процесса [15]. Можно предположить, что с накоплением чрезмерных количеств ДНК в дыхательных путях за счет активного микробно-воспалительного процесса и нарушения дренажа бронхов идет повышенный расход ДНКазы с параллельным истощением синтеза этого фермента в организме. Это может послужить обоснованием для увеличения количества числа ингаляций Дорназы альфа в период обострения заболевания.

Заключение. ФК параметры ингаляционного муколитика Дорназы альфа при МВ зависят от пола пациента, ИМТ и терапии ИГКС, что должно учитывать-

ся при выборе режима дозирования этого препарата. Время ингаляции может быть выбрано по возможностям распорядка дня больного. Полученные данные помогут определить возможность применения данного препарата с точки зрения других звеньев патогенеза МВ, связанных с вДНК, в частности при обострении бронхолегочного процесса.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. Н. П. Бочкова».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». (Координаторы: Капранов Н. И., Кондратьева Е. И., Каширская Н. Ю.). *Медицинская генетика*. 2016;11:108-109. [National consensus «Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy». (Coordinators: Kapranov N. Y., Kondratyeva E. Y., Kashirskaya N. Yu.). *Meditsinskaya genetika*. – *Medical Genetics*. 2016;11:108-109. (In Russ.)].
2. Yang C., Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 9. Art. No.: CD001127. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub3>
3. Воронкова А. Ю. Клиническая эффективность и безопасность дорназы альфа в лечении бронхолегочного процесса у детей, больных муковисцидозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2004. [Voronkova A. Yu. Clinical efficacy and safety of dornase alfa in the treatment of bronchopulmonary process in children with cystic fibrosis. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2004. (In Russ.)].
4. Ranucci R. Cell-Free DNA: Applications in Different Diseases. *Methods in Molecular Biology* (Clifton, N. J.). 2019;1909:3-12. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8973-7_1
5. Костюк С. В., Конькова М. С., Ершова Е. С., Кондакова Ю. А., Будзинский Р. М. [и др.]. Влияние внеклеточной ДНК и нуклеазной активности плазмы на течение муковисцидоза. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(2):37-46. [Kostyuk S. V., Kon'kova M. S., Ershova E. S., Kondakova Yu. A., Budzinskiy R. M. [et al.]. The effect of extracellular DNA and plasma nuclease activity on the course of cystic fibrosis. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. – *Siberian Medical Review*. 2019;(2):37-46. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-37-46>
6. Emala C. W. Pulmonary Pharmacology. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*. 2019;613-628. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-48110-6.00030-2>
7. Daan J. A. Crommelin, Robert D. Sindelar, Bernd Meibohm. *Pharmaceutical Biotechnology: Fundamentals and Applications*. Springer Nature Switzerland AG 2019. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-00710-2>
8. Miller M. R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R. [et al.]. Standardisation of spirometry. Series «ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing». *Eur. Respir. J.* 2005;26:319-338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
9. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R. O., Burgos F. [et al.]. Interpretative strategies for lung function tests. Series «ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing». *Eur. Respir. J.* 2005;26:511-522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
10. Batchelor H. K., Marriott J. F. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2015;79(3):395-404. <https://doi.org/10.1111/bcp.12267>
11. Воронкова А. Ю., Кондратьева Е. И., Шерман В. Д., Поляков Д. П., Петров А. С. [и др.]. Дорназа в терапии больных муковисцидозом. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2019;98(6):111-117. [Voronkova A. Y., Kondratyeva E. I., Sherman V. D., Polyakov D. P., Petrov A. S. [et al.]. Dornase alfa in treatment of patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. – *Pediatrics. Journal them G. N. Speransky*. 2019;98(6):111-117. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-6-111-117>
12. Черняк А. В., Красовский С. А., Горинова Ю. В., Воронкова А. Ю., Мухина М. А. Функция внешнего дыхания и ее связь с нутритивным и микробиологическим статусом у больных муковисцидозом. *Практическая пульмонология*. 2018(1):43-50. [Chernyak A. V., Krasovskiy S. A., Gorinova Y. V., Voronkova A. Yu., Mukhina M. A. Respiratory function and its connection with nutritional and microbiological status of patients with cystic fibrosis. *Prakticheskaya pulmonologiya*. – *Practical pulmonology*. 2018(1):43-50. (In Russ.)].
13. Кондратьева Е. И., Красовский С. А., Воронкова А. Ю., Черняк А. В., Шерман В. Д. [и др.]. Функция легких детей и подростков, больных муковисцидозом, в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2016;95(4):136-142. [Kondratyeva E. I., Krasovskiy S. A., Voronkova A. Y., Chernyak A. V., Sherman V. D. [et al.]. Lung function of children and adolescents with cystic fibrosis in the Russian Federation. *Pediatr. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. – *Pediatrics. Journal them G. N. Speransky*. 2016;95(4):136-142. (In Russ.)].
14. Dwyer M. A., Huang A. J., Pan C. Q., Lazarus R. A. Expression and characterization of a DNase I-Fc fusion enzyme. *J. Biol. Chem.* 1999;274(14):9738-9743. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.14.9738>
15. Кондратьева Е. И., Кондакова Ю. А., Костюк С. В., Ершова Е. В., Зырянов С. К. [и др.]. Влияние внеклеточной ДНК и нуклеазной активности плазмы на течение микробно-воспалительного процесса в дыхательном тракте при муковисцидозе. *J. Bioinform. Genom.* 2018;3(8):2530-1381. [Kondratyeva E. I., Kondakova Yu. A., Kostyuk S. V., Ershova E. V., Zyryanov S. K. [et al.]. Extracellular DNA and plasma nuclease activity effect on the course of the microbial inflammatory process in the respiratory tract in cystic fibrosis. *J. Bioinform. Genom.* 2018;3(8):2530-1381. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18454/jbg.2018.3.8.2>

Сведения об авторах:

Кондакова Юлия Александровна, соискатель кафедры общей и клинической фармакологии; тел.: 84954345300; e-mail: yulakondakova@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-1768-845X

Кондратьева Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая отделением муковисцидоза; тел.: 84951110303; e-mail: elenafpk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6395-0407

Костюк Светлана Викторовна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной биологии; тел.: 84951110303; e-mail: svet-vk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2116-1244

Ершова Елизавета Сергеевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии; тел.: 84951110303; e-mail: esershova@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1206-5832

Воронкова Анна Юрьевна, кандидат медицинских наук, с.н.с. научно-консультативного отдела муковисцидоза; тел.: 84951110303; e-mail: voronkova111@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8183-7990

Шерман Виктория Давидовна, кандидат медицинских наук, с.н.с. научно-консультативного отдела муковисцидоза; тел.: 84955873366; e-mail: tovika@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2206-1528

Шадрина Вера Владиславовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии;
тел.: 83422218615; e-mail: verashadrina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2588-2260

Зырянов Сергей Кенсаринович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии;
тел.: 84954345300; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6348-6867

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.37:615.356(470.6)

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15051>

ISSN – 2073-8137

ОСОБЕННОСТИ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЮГЕ РОССИИ В ЛЕТНЕЕ ВРЕМЯ ГОДА

С. В. Долбня¹, А. А. Дятлова¹, Л. Я. Климов¹, Е. И. Кондратьева²,
В. А. Курьянинова¹, А. Н. Цуцаева¹, Е. А. Енина¹, А. Э. Зодьбинова²

¹ Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

² Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова,
Москва, Российская Федерация

FEATURES OF VITAMIN D PROVISION OF CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS RESIDING IN THE SOUTH OF RUSSIA IN SUMMER

Dolbnya S. V.¹, Dyatlova A. A.¹, Klimov L. Ya.¹, Kondratyeva E. I.²,
Kuryaninova V. A.¹, Tsutsaeva A. N.¹, Enina E. A.¹, Zodbinova A. E.²

¹ Stavropol State Medical University, Russian Federation

² Research Center for Medical Genetic, Moscow, Russian Federation

В исследование включено 30 пациентов с муковисцидозом (МВ) (средний возраст 8,3±5,1 лет) и 30 здоровых детей (средний возраст 7,1±5,3 лет), проживающих в Ставропольском крае в летнее время года. Оценка обеспеченности витамином D проводилась по содержанию кальцидиола – 25(OH)D в плазме крови.

Недостаточность витамина D менее 30 нг/мл обнаружена у 15 (50,0 %) больных муковисцидозом и у 4 (13,3 %) здоровых детей. Уровень 25(OH)D пациентов с МВ, не получающих препараты витамина D, составлял 15,9 [12,6–17,1] нг/мл, у здоровых детей – 24,6 [19,8–29,9] нг/мл ($p=0,001$). Средняя супплементационная доза холекальциферола у пациентов с МВ составляла 3080,0±257,7 МЕ/сутки, у здоровых детей – 1468,8±132,8 МЕ/сутки ($p=0,0007$), при этом обеспеченность витамином D больных с МВ была 32,3 [25,9–36,7] нг/мл, а здоровых детей – 36,7 [34,1–48,9] ($p=0,03$). Уровень витамина D в сыворотке коррелирует с возрастом (в группе детей с МВ $r=-0,47$, $p=0,009$, в контрольной группе – $r=-0,44$, $p=0,016$).

Исключительно естественная инсоляция не позволяет поддерживать оптимальный уровень 25(OH)D сыворотки ни у здоровых детей, ни у больных МВ. Препараты холекальциферола эффективно восстанавливают обеспеченность витамином D, однако доза должна подбираться индивидуально. Обеспеченность витамином D пациентов с МВ зависит от возраста, вероятность дефицита витамина D возрастает по мере взросления ребенка.

Ключевые слова: муковисцидоз, витамин D, 25(OH)D, профилактическая доза, холекальциферол

The study included 30 patients with cystic fibrosis (CF) (average age 8.3±5.1 years) and 30 healthy children (average age 7.1±5.3 years) living in the Stavropol Territory in summer. Assessment of vitamin D availability was based on the content of calcidiol in blood plasma.

Vitamin D deficiency of less than 30 ng/ml was found in 15 (50.0 %) patients with cystic fibrosis and in 4 (13.3 %) healthy children. Level 25 (OH) D of patients with CF not receiving vitamin D preparations was 15.9 [12.6–17.1] ng/ml, in healthy children – 24.6 [19.8–29.9] ng/ml ($p=0.001$). The average supplement dose of cholecalciferol in patients with CF was 3080.0±257.7 IU/day, in healthy children – 1468.8±132.8 IU/day ($p=0.0007$), while vitamin D provision in patients with CF was 32.3 [25.9–36.7] ng/ml, and that of healthy children was 36.7 [34.1–48.9] ($p=0.03$). Serum vitamin D levels correlate with age (in the group of children with CF $r=-0.47$, $p=0.009$, in the control group $r=-0.44$, $p=0.016$).

Exceptionally natural insolation does not allow to maintain the optimal level of 25 (OH) D serum in healthy children or in patients with CF. Taking cholecalciferol effectively restores the supply of vitamin D, however, the dose should be selected individually. The availability of vitamin D in patients with CF depends on age; the older the child, the higher the probability of vitamin D deficiency.

Keywords: cystic fibrosis, vitamin D, 25(OH)D, prophylactic dose, cholecalciferol