

Дорназа альфа в лечении COVID-19: разрушение нейтрофильных внеклеточных ловушек

Е.Л.Амелина¹, Н.Ю.Каширская², Г.В.Шмарина², С.А.Красовский¹, Д.А.Кудлай³, О.А.Маркова³, С.Н.Авдеев^{1,4}

- 1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;
- 3 – Акционерное общество «ГЕНЕРИУМ»: 601125, Владимирская область, поселок Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273;
- 4 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Информация об авторах

Амелина Елена Львовна – к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru

Каширская Наталия Юрьевна – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (910) 440-05-63; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Шмарина Галина Владимировна – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (915) 450-95-86; e-mail: sakmarariver@yahoo.com

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Кудлай Дмитрий Анатольевич – д. м. н., профессор, генеральный директор Акционерного общества «ГЕНЕРИУМ»; (495) 988-47-94; e-mail: dakudlay@generium.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>)

Маркова Оксана Анатольевна, начальник научного отдела управления клинических исследований Акционерного общества «ГЕНЕРИУМ»; (495) 988-47-94; e-mail: oamarkova@generium.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1179-3881>)

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Резюме

При тяжелом или фатальном течении COVID-19 быстрая репликация вируса приводит к развитию aberrантной воспалительной реакции, одним из проявлений которой является т. н. цитокиновый шторм, характеризующийся повышением концентрации в плазме ряда цитокинов, которые поддерживают нейтрофильную активность и стимулируют эндотелиальные клетки. Эти данные подтверждены результатами патологоанатомических работ и указывают на нейтрофильную инфильтрацию легочной ткани с образованием особых структур – нейтрофильных внеклеточных ловушек (*neutrophil extracellular traps* – NET) у умерших пациентов с COVID-19. В статье рассматриваются возможные механизмы действия препарата дорназа альфа, разработанного для лечения больных муковисцидозом, при приеме которого не только снижается уровень активности нейтрофилов, но и замедляется высвобождение и ускоряется клиренс внеклеточных ловушек из нитей ДНК при лечении пациентов с COVID-19. Предложен протокол возможного применения отечественного препарата дорназа альфа при лечении пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, нейтрофильные внеклеточные ловушки, нетоз, дорназа альфа.

Для цитирования: Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Шмарина Г.В., Красовский С.А., Кудлай Д.А., Маркова О.А., Авдеев С.Н. Дорназа альфа в лечении COVID-19: разрушение нейтрофильных внеклеточных ловушек. *Пульмонология*. 2020; 30 (3): стр–стр. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-

Dornase alfa in the treatment of COVID-19: destruction of neutrophil extracellular traps

Elena L. Amelina¹, Nataliya Yu. Kashirskaya², Galina V. Shmarina², Stanislav A. Krasovskiy¹, Dmitry A. Kudlay³, Oksana A. Markova³, Sergey N. Avdeev^{1,4}

- 1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;
- 2 – Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 115478, Russia;
- 3 – "GENERIUM" Joint-Stock Company: ul. Zavodskaya, build. 273, Vol'ginsky, Vladimir Region, 601125, Russia;
- 4 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Author information

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, head of the cystic fibrosis laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru

Nataliya Yu. Kashirskaya, Doctor of Medicine, Professor, Principal Researcher at Laboratory of Genetic Epidemiology, Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (910) 440-05-63; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Galina V. Shmarina, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Biology, Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (915) 450-95-86; e-mail: sakmarariver@yahoo.com

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior scientist of the Cystic fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Dmitry A. Kudlay, Doctor of Medicine, Professor, General Director, «GENERIUM» Joint-Stock Company; tel.: (495) 988-47-94; e-mail: dakudlay@generium.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>)

Oksana A. Markova, Head of the Scientific division of Department of clinical research, «GENERIUM» Joint-Stock Company; tel.: (495) 988-47-94; e-mail: oamarkova@generium.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1179-3881>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Pulmonology Department, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Abstract

In the severe or fatal course of COVID-19, rapid virus replication gives rise to exuberant inflammatory response including cytokine storm, characterized by elevated plasma concentrations of proinflammatory cytokines that support neutrophil activity and stimulate endothelial cells. Post mortem examinations confirm these data, indicating extensive neutrophil infiltration and accumulation of neutrophil extracellular traps (NET)s in lung tissues of patients who have died from COVID-19. In this paper the possibility of therapy with dornase-alfa in COVID-19 patients is discussed. Designed to treat cystic fibrosis lung disease, this drug can reduce neutrophil activity, slow down the NET release and accelerate the NET clearance in the airways of COVID-19 patients. The authors also present the protocol of COVID-19 therapy with dornase-alfa produced by Russian manufacturer.

Key words: COVID-19, neutrophil extracellular traps, netosis, dornase alpha.

For citation: Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Shmarina G.V., Krasovskiy S.A., Kudlay D.A., Markova O.A., Avdeev S.N. Dornase alfa in the treatment of COVID-19: destruction of neutrophil extracellular traps. *Pulmonologiya*. 2020; 30 (3): стр–стр (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-

Инфекция COVID-19 (*COroNaVIrus Disease-2019*) представляет собой острое респираторное инфекционное заболевание, возбудителем которого является коронавирус. Тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом-2 (SARS-CoV-2), представляет собой штамм коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus – SARSr-CoV*). Распространение заболевания довольно быстро приняло масштабы пандемии, объявленной Всемирной организацией здравоохранения 11.03.20.

COVID-19 может протекать как в форме острой респираторной вирусной инфекции легкого течения, так и в тяжелой форме, основным проявлением которой является вирусная пневмония с развитием в 10–15 % случаев острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и дыхательной недостаточности. В случае развития ОРДС требуется не только госпитализация пациентов в отделение интенсивной терапии, но и проведение кислородотерапии, а при необходимости – искусственная вентиляция легких (ИВЛ), экстракорпоральная мембранная оксигенация [1]. Показатели смертности от COVID-19 на 100 000 населения в странах Европы очень высоки – до 80,87 (Бельгия) и 61,31 (Испания)¹. Поиск эффективного лечения и снижения тяжести течения COVID-19 стал наиболее важной задачей медицинской науки, что подтверждается проведением > 1 тыс. клинических исследований по всему миру².

В соответствии с определением Федерации анестезиологов и реаниматологов России, термин «ОРДС» означает остро возникающее диффузное воспалительное иммунопосредованное поражение паренхимы легких, развивающееся как неспецифическая реакция на вирусную инфекцию и приводя-

щее к формированию острой дыхательной недостаточности (как компонента полиорганной недостаточности) вследствие нарушения структуры легочной ткани и уменьшения массы вентилируемой легочной ткани [2]. Ведущую роль в патогенезе ОРДС играют нейтрофилы [3], которые непрерывно «патрулируют» органы и ткани. Таким образом, в микроциркуляции легких и дыхательных путей всегда имеется пул клеток, которые готовы покинуть сосудистое русло и мигрировать в очаг воспаления, где происходит продукция хемотаксических факторов, например, интерлейкинов (IL)-8 [4]. В очаге воспаления нейтрофилы осуществляют фагоцитоз, подвергаются дегрануляции и продуцируют свободные радикалы и протеазы. Кроме того, особая субпопуляция нейтрофилов способна продуцировать внеклеточные ловушки (*neutrophil extracellular traps – NET*), состоящие из длинных липких нитей конденсированного хроматина, гистоновых белков и гранулярных компонентов. Нетоз является разновидностью клеточной гибели нейтрофилов и представляет собой один из древнейших механизмов защиты, обеспечивающий иммобилизацию и гибель патогенов (бактерий, вирусов и грибов) [5]. Некоторые бактерии и вирусы вызывают чрезмерную активацию нейтрофилов, выбрасывающих большое количество нитей ДНК, которые повреждают паренхиму легких и вызывают тяжелую обструкцию дыхательных путей [6–8].

Тяжелая обструкция дыхательных путей вязким густым секретом с высоким содержанием ДНК является отличительной особенностью болезни легких при муковисцидозе (МВ). Отсутствие функционального белка CFTR на клетках бронхиального эпителия приводит к развитию локального воспаления с выраженной нейтрофильной инфильтрацией [9].

¹ Johns Hopkins University & Medicine. Mortality Analyses; 2020. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality> [Accessed: 27.05.20].

² U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov; 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19> [Accessed: 27.05.20].

Активированные нейтрофилы теряют способность гибнуть апоптотически, при этом оставаясь длительное время в очаге воспаления, продуцируют свободные радикалы и протеазы, подвергаются нетозу. Накопление вязкого секрета с повышенным содержанием ДНК затрудняет мукоцилиарный клиренс и не только нарушает вентиляцию, но и облегчает присоединение инфекции [10]. Подобные явления могут происходить также у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Так, на фоне развития ОРДС активированные тромбоциты вызывают образование NET, которые накапливаются на альвеолярном уровне и участвуют в эпителиальном и эндотелиальном повреждении. Эти данные подтверждены результатами патологоанатомических работ, при этом указывается на обширную нейтрофильную инфильтрацию легочной ткани с образованием NET-структур у умерших пациентов с COVID-19 [11].

При тяжелом или фатальном течении COVID-19 быстрая репликация вируса приводит к развитию aberrантной воспалительной реакции, одним из проявлений которой является «цитокиновый шторм», характеризующийся повышением концентрации в плазме ряда цитокинов, которые поддерживают нейтрофильную активность [12] и стимулируют эндотелиальные клетки [13]. Таким образом, дисфункция эндотелия на фоне гипертрофированного иммунного ответа может способствовать развитию тяжелого протромботического состояния. Последнее характеризуется активацией тромбоцитов, системы комплемента, а также внешней и внутренней систем свертывания крови [13]. Следует отметить, что активированные нейтрофилы и их внеклеточные ловушки способны непосредственно активировать тромбоциты и компоненты комплемента и *vice versa* [14]. При исследовании образцов плазмы крови у пациентов, госпитализированных с COVID-19, выявлено существенное повышение уровня компонентов NET – внеклеточной ДНК, комплексов «ДНК–миелопероксидаза», цитруллинированного гистона H3. Более того, обнаружено, что плазма крови пациентов с COVID-19 является мощным стимулятором нетоза в нейтрофилах здоровых добровольцев [15]. При включении нитей хроматина в состав тромбов эффект терапии стандартными антикоагулянтами может снижаться и даже нивелироваться. Так, французскими исследователями [16] выявлена высокая частота случаев венозной тромбоэмболии у пациентов с тяжелой формой COVID-19, которые получали антикоагулянты в терапевтических дозах.

В литературе, посвященной лечению пациентов с COVID-19, широко обсуждаются методы и подходы, позволяющие снизить уровень активности нейтрофилов, замедлить высвобождение и ускорить клиренс NET из нитей ДНК [12], в связи с чем препараты, фармакодинамическим свойством которых является расщепление NET, с высокой долей вероятности могут быть эффективными при лечении пациентов с COVID-19 (см. рисунок).

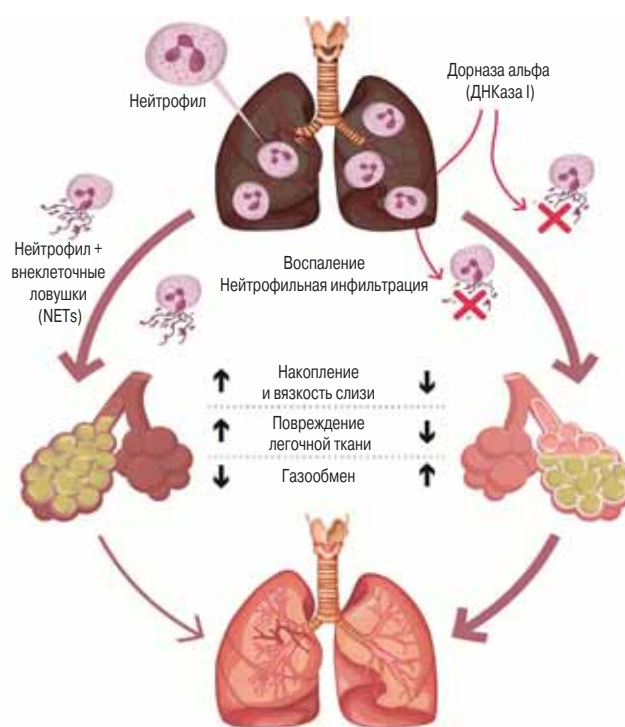


Рисунок. Формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек и воздействие дорназы альфа [12]

Примечание: NET (neutrophil extracellular traps) – нейтрофильные внеклеточные ловушки.

Figure. Neutrophil extracellular traps formation and effects of dornase alpha [12]

Воздействие на формирование NET может быть осуществлено с помощью известных лекарственных средств. Некоторыми учеными выдвинуто предположение, что препараты рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеаза-I (ДНКазы I), которая является безопасным и эффективным средством для лечения болезни легких при МВ, могут служить средством для разрушения NET при COVID-19³.

Дорназа альфа (рекомбинантная человеческая дезоксирибонуклеаза-I – ДНКазы I) является генноинженерным вариантом человеческого природного фермента, который расщепляет внеклеточную ДНК¹. На основании данных доклинических исследований на моделях животных продемонстрировано, что при ингаляционной доставке ДНКазы снижается количество NET и одновременно облегчается растворение слизистых выделений нижних дыхательных путей, что приводит к замедлению прогрессирования ОРДС (на фоне инфекционных процессов), при этом улучшается вентиляция легких, снижается риск вторичных инфекций, соответственно, повышается выживаемость [17, 18]. Дорназа альфа входит в список лекарственных средств для базисной терапии больных МВ, в т. ч. с тяжелыми осложнениями, при которых требуется ИВЛ в отделении интенсивной терапии. Ингаляции препарата совместимы с приемом других лекарств, включая антибактериальные препараты. При регулярном применении дорназы альфа существенно улучшает

³ Инструкция по медицинскому применению препарата Тигераза® ЛП-005537-230519. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

ся мукоцилиарный клиренс за счет снижения вязкости секрета дыхательных путей [19].

По данным экспериментов на лабораторных животных и ограниченного применения дозназы альфа при лечении ОРДС у детей без МВ показана высокая муколитическая активность препарата [20, 21]. В настоящее время проводится контролируемое клиническое исследование терапии ОРДС дорназой альфа у больных с тяжелыми травмами [22]. По данным работы [19], в условиях интенсивной терапии побочные эффекты, связанные с применением дорназы альфа, были редкими и включали изменение голоса и сыпь.

Опираясь на оперативные данные Европейского регистра МВ (*European Cystic Fibrosis Society Patient Registry – ECFSPR*) о заболеваемости COVID-19 среди пациентов с МВ в Европе, можно предварительно говорить о достаточно низкой распространенности тяжелого течения инфекции в данной популяции. Единственную причину данного феномена выделить сложно, однако можно предположить положительное влияние более тщательной изоляции этих пациентов, соблюдения масочного режима, а также ежедневного применения дорназы альфа для контроля над основным заболеванием².

Недавно по инициативе *University College, London u Foundation Ophthalmologique Adolphe de Rothschild* начаты клинические исследования эффективности терапии дорназой альфа при COVID-19. Первое исследование COVASE (*University College, Лондон, Великобритания*) направлено на изучение эффективности и безопасности дорназы альфа в дозе 2,5 мг 2 раза в день в течение 7 дней у 50 пациентов с подтвержденным методом ПЦР диагнозом COVID-19 легкой и среднетяжелой степени (отсутствие потребности в ИВЛ на момент включения, сатурация кислородом $\geq 94\%$ на фоне дополнительной оксигенации) с высоким риском перевода на ИВЛ. В качестве критериев оценки эффективности запланирована оценка динамики С-реактивного белка, число дней применения кислородотерапии и койко-дней при госпитализации, доля пациентов с потребностью в ИВЛ, а также доля выживших пациентов⁴.

Целью исследования COVIDORNASE (*Fondation Ophthalmologique Adolphe de Rothschild*) при поддержке *University Hospital* (Страсбург, Франция) явилось изучение эффективности и безопасности применения препарата дорназы альфа в дозе 2,5 мг 2 раза в день (через замкнутую систему воздухопроводов ИВЛ) в течение 7 последовательных дней у 100 пациентов с тяжелой формой COVID-19 при клинически развернутой картине ОРДС (соотношение парциального давления кислорода (PaO_2) и фракционной концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2) < 300 , положительное давление в конце выдоха (*positive end-expiratory pressure – PEEP*) > 5 см вод. ст.) с потребностью проведения ИВЛ. Оценка эффективности проводится на основании изменения степени тяжести ОРДС (Берлинские критерии)⁵.

На данном этапе быстроразвивающейся пандемии, связанной с высокой смертностью у тяжелобольных людей и обсуждавшимися концепциями, предлагается рассмотреть возможность включения ингаляционной дорназы альфа в клинические испытания, особенно при тяжелой форме COVID-19.

Относительно недавно в Российской Федерации разработан и зарегистрирован первый биоаналог дорназы альфа – препарат Тигераза® (АО «ГЕНЕРИУМ», регистрационное удостоверение № ЛП-005537, дата регистрации 23.05.19), прошедший необходимый комплекс доклинических и клинических исследований, по данным которых подтверждено его соответствие референтному препарату [23]. В рамках многоцентрового исследования установлены сопоставимые эффективность и профиль безопасности 2 препаратов для симптоматической терапии пациентов с МВ.

Заключение

Таким образом, отечественный препарат Тигераза® может быть рассмотрен в качестве терапии легкой, среднетяжелой и тяжелой форм COVID-19 на фоне стандартного режима терапии при различии в деталях метода доставки препарата (см. таблицу).

Таблица
Варианты применения препарата Тигераза® при лечении пациентов с COVID-19 в зависимости от потребности в искусственной вентиляции легких

Tigerase® treatment options of COVID-19 patients depending on the need for invasive ventilation

Варианты течения COVID-19	Без респираторной поддержки	С респираторной поддержкой
Краткая характеристика пациента	Сатурация кислородом $\geq 94\%$ на фоне дополнительной оксигенации	$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$ и $\text{PEEP} > 5$ см вод. ст.
Способ применения препарата Тигераза®	2,5 мг 2 раза в день в течение 7 последовательных дней с помощью джет-небулайзера	
Технические различия в подключении средства доставки (джет-небулайзер)	С наружным фильтром	С подключением к замкнутому контуру системы вентиляции легких

Примечание: PaO_2 – парциальное давление кислорода; FiO_2 – фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси; PEEP (*positive end-expiratory pressure*) – положительное давление в конце выдоха.

⁴ ECFs. COVID-CF project in Europe. Available at: <https://www.ecfs.eu/covid-cf-project-europe> [Accessed: May 27, 2020].

⁵ ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine. Nebulised Dornase Alfa for Treatment of COVID-19 (COVASE). 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04359654?term=dornase+alfa&cond=covid-19&draw=2> [Accessed: 27.05.20].

Протокол исследования получил одобрение Министерства здравоохранения Российской Федерации № 216 от 27.05.20, мультицентровое клиническое исследование стартовало в июне 2020 г.

Благодарности

Клиническое исследование и публикация осуществлены при финансовой и организационной поддержке компании АО «Генериум».

Acknowledgements

The clinical trial and the publication were sponsored by JSC «Generium».

Литература

- Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Грицан А.И., Ярошецкий А.И., Власенко А.В. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации ФАР. *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61 (1): 62–70.
- Potey P.M., Rossi A.G., Lucas C.D., Dorward D.A. Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: understanding biological function and therapeutic potential. *J. Pathol*. 2019; 247 (5): 672–685. DOI: 10.1002/path.5221.
- Kolaczowska E., Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat. Rev. Immunol*. 2013; 13 (3): 159–175. DOI: 10.1038/nri3399.
- McDonald B., Urrutia R., Yipp B.G. et al. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe*. 2012; 12 (3): 324–333. DOI: 10.1016/j.chom.2012.06.011.
- Schönrich G., Raftery M.J. Neutrophil extracellular traps go viral. *Front. Immunol*. 2016; 7: 366. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00366.
- Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 323 (11):1061–1069. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- Liu J., Liu Y., Xiang P. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage. *MedRxiv*. 2020.02.10.20021584. DOI: 10.1101/2020.02.10.20021584.
- Bergeron C., Cantin A.M. Cystic fibrosis: Pathophysiology of lung disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2019; 40 (6): 715–726. DOI: 10.1055/s-0039-1694021.
- Khan M.A., Ali Z.S., Swezey N. et al. Progression of cystic fibrosis lung disease from childhood to adulthood: neutrophils, neutrophil extracellular trap (NET) formation, and NET degradation. *Genes (Basel)*. 2019; 10 (3): 183. DOI: 10.3390/genes10030183.
- Lachowicz-Scroggins M.E., Dunican E.M., Charbit A.R. et al. Extracellular DNA, neutrophil extracellular traps, and inflammasome activation in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2019; 199 (9): 1076–1085. DOI: 10.1164/rccm.201810-1869OC.
- Earhart A.P., Holliday Z.M., Hofmann H.V., Schrum A.G. Consideration of dornase alfa for the treatment of severe COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *New Microbes New Infect*. 2020; 35: 100689. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100689.
- Henry B.M., Vikse J., Benoit S. et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin. Chim. Acta*. 2020; 507: 167–173. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.027.
- de Bont C.M., Boelens W.C., Pruijn G.J.M. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. *Cell. Mol. Immunol*. 2019; 16 (1): 19–27. DOI: 10.1038/s41423-018-0024-0.
- Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020; 5 (11): e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999.
- Litjens J.F., Leclerc M., Chochois C. et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J. Thromb. Haemost*. 2020; 18 (7): 1743–1746. DOI: 10.1111/jth.14869.
- Lefrançois E., Mallavia B., Zhuo H. et al. Maladaptive role of neutrophil extracellular traps in pathogen-induced lung injury. *JCI Insight*. 2018; 3 (3): e98178. DOI: 10.1172/jci.insight.98178.
- Zou Y., Chen X., Xiao J. et al. Neutrophil extracellular traps promote lipopolysaccharide-induced airway inflammation and mucus hypersecretion in mice. *Oncotarget*. 2018; 9: 13276–13286. DOI: 10.18632/oncotarget.24022.
- Yang C., Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018; 9 (9): CD001127.
- Morris C., Mullan B. Use of dornase alfa in the management of ARDS. *Anaesthesia*. 2004; 59 (12): 1249. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2004.04018.x.
- Riethmueller J., Borth-Bruhns T., Kumpf M. et al. Recombinant human deoxyribonuclease shortens ventilation time in young, mechanically ventilated children. *Pediatr. Pulmonol*. 2006; 41: 61–66.
- Pottecher J., Noll E., Borel M. et al. Protocol for Traumadornase: a prospective, randomized, multicentre, double-blinded, placebo-controlled clinical trial of aerosolized dornase alfa to reduce the incidence of moderate-to-severe hypoxaemia in ventilated trauma patients. *Trials*. 2020; 21: 274. DOI: 10.1186/s13063-020-4141-6.
- Амелина Е.Л., Красовский С.А., Абдулганиева Д.И. и др. Эффективность и безопасность биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 695–706. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706.

Поступила 03.06.20

References

- Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Gritsan A.I., Yaroshetskiy A.I., Vlasenko A.V. et al. [Diagnosis and intensive care of acute respiratory distress syndrome. Clinical recommendations of the PAR]. *Anesteziology i reanimatologiya*. 2016; 61 (1): 62–70 (in Russian).
- Potey P.M., Rossi A.G., Lucas C.D., Dorward D.A. Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: understanding biological function and therapeutic potential. *J. Pathol*. 2019; 247 (5): 672–685. DOI: 10.1002/path.5221.

4. Kolaczowska E., Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (3): 159–175. DOI: 10.1038/nri3399.
5. McDonald B., Urrutia R., Yipp B.G. et al. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe.* 2012; 12 (3): 324–333. DOI: 10.1016/j.chom.2012.06.011.
6. Schönrich G., Raftery M.J. Neutrophil extracellular traps go viral. *Front. Immunol.* 2016; 7: 366. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00366.
7. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 323 (11):1061–1069. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
8. Liu J., Liu Y., Xiang P. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage. *MedRxiv.* 2020.02.10.20021584. DOI: 10.1101/2020.02.10.20021584.
9. Bergeron C., Cantin A.M. Cystic fibrosis: Pathophysiology of lung disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 40 (6): 715–726. DOI: 10.1055/s-0039-1694021.
10. Khan M.A., Ali Z.S., Swezey N. et al. Progression of cystic fibrosis lung disease from childhood to adulthood: neutrophils, neutrophil extracellular trap (NET) formation, and NET degradation. *Genes (Basel).* 2019; 10 (3): 183. DOI: 10.3390/genes10030183.
11. Lachowicz-Scroggins M.E., Dunican E.M., Charbit A.R. et al. Extracellular DNA, neutrophil extracellular traps, and inflammasome activation in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (9): 1076–1085. DOI: 10.1164/rccm.201810-1869OC.
12. Earhart A.P., Holliday Z.M., Hofmann H.V., Schrum A.G. Consideration of dornase alfa for the treatment of severe COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *New Microbes New Infect.* 2020; 35: 100689. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100689.
13. Henry B.M., Vikse J., Benoit S. et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 507: 167–173. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.027.
14. de Bont C.M., Boelens W.C., Pruijn G.J.M. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. *Cell. Mol. Immunol.* 2019; 16 (1): 19–27. DOI: 10.1038/s41423-018-0024-0.
15. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020; 5 (11): e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999.
16. Llitjos J.F., Leclerc M., Chochois C. et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (7): 1743–1746. DOI: 10.1111/jth.14869.
17. Lefrançais E., Mallavia B., Zhuo H. et al. Maladaptive role of neutrophil extracellular traps in pathogen-induced lung injury. *JCI Insight.* 2018; 3 (3): e98178. DOI: 10.1172/jci.insight.98178.
18. Zou Y., Chen X., Xiao J. et al. Neutrophil extracellular traps promote lipopolysaccharide-induced airway inflammation and mucus hypersecretion in mice. *Oncotarget.* 2018; 9: 13276–13286. DOI: 10.18632/oncotarget.24022.
19. Yang C., Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 9 (9): CD001127.
20. Morris C., Mullan B. Use of dornase alfa in the management of ARDS. *Anaesthesia.* 2004; 59 (12): 1249. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2004.04018.x.
21. Riethmueller J., Borth-Bruhns T., Kumpf M. et al. Recombinant human deoxyribonuclease shortens ventilation time in young, mechanically ventilated children. *Pediatr. Pulmonol.* 2006; 41: 61–66.
22. Pottecher J., Noll E., Borel M. et al. Protocol for Traumadornase: a prospective, randomized, multicentre, double-blinded, placebo-controlled clinical trial of aerosolized dornase alfa to reduce the incidence of moderate-to-severe hypoxaemia in ventilated trauma patients. *Trials.* 2020; 21: 274. DOI: 10.1186/s13063-020-4141-6.
23. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Abduganieva D.I. et al. [Efficacy and safety of the biosimilar medicinal product Tigerase® (dornase alfa) in long-term symptomatic treatment of patients with cystic fibrosis: results of a phase III clinical trial]. *Pul'monologiya.* 2019; 29 (6): 695–706. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706 (in Russian).

Received: June 03, 2020