

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Болезни,
ассоциированные
с иммуноглобулином G**

**Прогнозирование риска
развития казеозной
пневмонии у больных
туберкулезом легких**

**Нитрозивный
и оксидативный стресс
при заболеваниях
органов дыхания**

**Состояние печени
у больных туберкулезом
легких, получающих
противотуберкулезные
препараты**

**Терапевтический эффект
комплексного лечения
поллиноза в фазу
обострения у детей**



№ 11 (106), 2018

**Пульмонология
Аллергология**



РОО «Казахстанский альянс медицинских организаций»
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК
при официальной поддержке Министерства здравоохранения РК

II Республиканский Конгресс «Рациональная антибиотикотерапия в клинической практике»



Конгресс-оператор:



2018

21 ноября

г. Павлодар

Театр филармонии им. И. Байзакова,
ул. Кутузова, 1

28 ноября

г. Актобе

ЗКГМУ, ул. Маресьева, 68

30 ноября

г. Шымкент

Южно-Казахстанский областной
русский драматический театр,
ул. Аль-Фараби, 6

Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Душанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Владимирская Валентина

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка
текстов возможна только с согласия
авторов.

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и рекламодатели.
Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения
и социального развития РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б
БЦ «Сэт», офис 31А
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.
Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Саптаева, 30а/3

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 11 (106), 2018

Пульмонология. Аллергология

Уважаемые читатели!

Перед вами очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», который посвящен пульмонологии и аллергологии.

Заболевания легких занимают пятое место среди причин смерти и отмечается их неуклонный рост. По данным ВОЗ, в мире болезнями легких страдает приблизительно 600 млн человек. Распространенность лишь хронических обструктивных заболеваний легких составляет 14,2% среди курящих, 6,9% среди куривших ранее и 3,3% среди некурящих. Известно, что страдает 4–6% мужчин и 1–2% женщин.

Большой раздел журнала посвящен хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), как часто встречающемуся заболеванию человека. В настоящее время во всем мире отмечается тенденция к увеличению заболеваемости ХОБЛ. Наиболее важными причинами этого является ежегодное увеличение числа курящих людей, практически неограниченная реклама табачных изделий и отсутствие реальных профилактических мероприятий на государственном уровне.

Существует множество методик лечения болезней легких и дыхательных путей. На страницах издания опубликованы работы ведущих клиницистов Казахстана и СНГ Мы постарались подобрать ряд статей, в которых охвачены наиболее острые проблемы оказания помощи пациентам, страдающим заболеваниями органов дыхания, обсуждены проблемы новейших технологий и фармакологического обеспечения современной респираторной медицины и терапии социально значимых заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма.

Для практических врачей несомненный интерес представляют современные рекомендации по ведению пациентов с ОРВИ. Антибактериальная терапия острых респираторных заболеваний. Современные муколитики в лечении ОРВИ и гриппа. Место цефалоспоринов III поколения в лечении острых бактериальных заболеваний верхних дыхательных путей и уха.

Уважаемые коллеги! Приглашаем вас на II Республиканский конгресс
«Рациональная антибиотикотерапия в клинической практике»,
который состоится:

21 ноября 2018 г. – г. Павлодар, Театр филармонии им. И. Байзакова,
ул. Кутузова, 1.

28 ноября 2018 г. – г. Актобе, ЗКГМУ, ул. Маресьева, 68.

30 ноября 2018 г. – г. Шымкент, Южно-Казахстанский областной русский
драматический театр, ул. Аль-Фараби, 6.

Желаем вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения.

С уважением, Дуйсеева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

СОБЫТИЯ. ЛИЧНОСТИ

К 90-летию Виктора Семеновича Мошкевича.....	6
--	---

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Состояние печени у больных туберкулезом легких, получающих противотуберкулезные препараты. <i>Ф.К. Ташпулатова</i>	8
--	---

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Использование препарата Аква Марис® Плюс в лечении больных с атрофическим ринитом. <i>А.М. Булдаков</i>	10
Прогнозирование риска развития казеозной пневмонии у больных туберкулезом легких. <i>Ф.К. Ташпулатова</i>	12
Клинико-эпидемиологическая эффективность индуктора поздних интерферонов при профилактике ОРВИ и гриппа в предэпидемический период 2017–2018 года. <i>В.А. Петров, Н.В. Родионова, А.В. Малюков, О.В. Назарочкина, М.А. Полежаева, О.А. Разуваев</i>	14
Болезни, ассоциированные с иммуноглобулином G. <i>А.Г. Чучалин</i>	19

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Кашель и его лечение. <i>Т.Н. Самаль</i>	29
Нитрозивный и оксидативный стресс при заболеваниях органов дыхания. <i>С.К. Соодаева, И.А. Климанов, Л.Ю. Никитина</i>	32
Современные муколитики в лечении ОРВИ и гриппа. <i>Н.А. Крюкова, А.А. Бессонов, Б.Н. Левитан, В.В. Скворцов, А.В. Скворцова, Е.М. Скворцова, М.В. Мясникова</i>	41
Мобильная кардиореспираторная и метаболическая лаборатория: диагностика хронической обструктивной болезни легких, сердечно-сосудистых и метаболических нарушений. <i>С.З. Батын, А.В. Черняк, Г.В. Неклюдова, Ж.К. Науменко, Е.А. Ермакова, В.А. Штабницкий, З.Р. Айсанов, А.Г. Чучалин</i>	45
Место цефалоспоринов III поколения в лечении острых бактериальных заболеваний верхних дыхательных путей и уха. <i>Г.С. Мальцева, С.В. Рязанцев</i>	51
Терапевтический эффект комплексного лечения полиноза в фазу обострения у детей. <i>О.А. Митковская</i>	59

КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ: ХОБЛ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Возможно ли улучшение контроля бронхиальной астмы без увеличения доз глюкокортикостероидов? <i>О.М. Курбачева, К.С. Павлова</i>	66
Комплексная оценка больных хронической обструктивной болезнью легких с помощью многокомпонентного индекса ADO и индекса коморбидности Charlson. <i>Е.В. Кочетова</i>	73

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Юридические аспекты оказания медицинской помощи и декриминализация врачебных ошибок. <i>И.А. Гучев</i>	77
--	----

НОВОСТИ	84
----------------------	----

Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»



*** Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей**

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №14418-Ж

Подписка на сайте: www.chil.kz

Контактный телефон: +7 727 327 72 45

К 90-летию Виктора Семеновича Мошкевича



Врач-аллерголог, доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии Республики Казахстан в области науки, заслуженный деятель РК, академик Европейской Академии аллергологии и клинической иммунологии, Почетный член Ассоциации врачей и провизоров Казахстана.

Жить для людей

Наука помнит, граждане Республики Казахстан прекрасно знают и вспоминают о нем – о замечательном человеке. Благодаря усилиям Мошкевича Виктора Семеновича в Алматы и ряде городов нашей республики была организована сеть аллергологических центров, где внедрены новейшие методы диагностики и лечения аллергических заболеваний. Немало сделано Виктором Семеновичем и для развития аллергологии в регионах страны: открыты специализированные кабинеты, обучены врачи различных профилей. Он был руководителем республиканского аллергоцентра, главным аллергологом Департамента здравоохранения г. Алматы, заведующим курсом аллергологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, под его руководством была разработана первая учебная программа по аллергологии и иммунологии, в соавторстве профессором Е.С. Белозеровым и доктором медицинских наук А.А. Шортанбаевым издан учебник, проведены фундаментальные работы в области аллергологии и иммунологии, автор 9 изобретений, 10 монографий, учебников, методических рекомендаций, около 200 научных статей в отечественных и зарубежных журналах, создатель Ан-

типоллина – препарата, позволяющего распрощаться с аллергией раз и навсегда... Данный список можно продолжать, но завершить его, думаю, было бы вполне логично тысячами и тысячами благодарных пациентов, которые обязаны Виктору Семеновичу своим исцелением. По силам ли все это одному человеку? Да, если он беззаветно предан своему делу, если оно становится его жизнью. 18 августа 2008 года на 80-м году Виктор Семенович Мошкевич ушел из жизни. Без преувеличения можно сказать, что для казахстанской аллергологии – это невосполнимая утрата. Это также большая потеря для его семьи, коллег, учеников, друзей и близких. В память о нашем учителе Викторе Семеновиче, продолжая его дело, была открыта кафедра аллергологии и иммунологии в АГИУВ (Алматинский Государственный Институт Усовершенствования Врачей) под руководством Митковской Оксаны Анатольевны (ученица Мошкевича Виктора Семеновича).

Родился Виктор Семенович 8 октября 1928 года в Харькове в семье потомственных врачей. Медицинскую специальность имели практически все его родственники по отцовской линии. Родоначальником блистательной врачебной династии являлся отец – Семен

Маркович Мошкевич, окончивший лечебно-профилактический факультет Саратовского государственного университета по специальности оториноларингология. Семен Маркович был известным ученым и практикующим оториноларингологом на Украине. Он преподавал в Харьковском институте усовершенствования врачей на кафедре оториноларингологии и работал в области сурдологии, консультировал артистов Харьковского оперного театра. Мать Виктора Семеновича также была врачом, работала дерматовенерологом. Виктор Семенович был единственным ребенком в семье, поэтому его воспитанию и образованию уделялось огромное внимание.

...Школьные годы Виктора Семеновича выпали на тяжелую пору Великой Отечественной войны. Отец был мобилизован на фронт, а мать с сыном в числе многих, к счастью, были эвакуированы из Харькова в Таджикистан. Случись иначе, они наверняка не выжили бы, ведь во время войны Харьков находился в оккупации, и там погибло очень много мирных жителей. В Таджикистане Виктор Семенович окончил среднюю школу, причем раньше своих сверстников и весьма успешно, в 1946 году по настоянию отца Вик-

тор Семенович поступает на лечебный факультет Харьковского государственного медицинского института, который он окончил в 1952 году с отличием, получив, как и отец, специальность оториноларинголога. По распределению Министерства здравоохранения СССР В.С. Мошкевич был направлен на работу в Казахстан. Здесь, в Алматинской областной больнице, началась его трудовая биография от лор-врача до заведующего отделением. Непрерывающийся поток пациентов в небольшом, с виду невзрачном одноэтажном здании больницы обеспечил хорошую практику для начинающего врача. Он брался за все, часто оперировал (а руки у него были золотые). Уже тогда, будучи врачом, он активно занимался научными исследованиями. Большие перемены в жизнь Виктора Семеновича принес 1957 год. В 1957 году он женился на Софье Абрамовне (занималась наукой и в дальнейшем защитила кандидатскую и получила звание кандидата химических наук), Виктор Семенович перешел на работу в НИИ Краевой патологии по приглашению директора академика Б.А. Атчабарова. Группа занималась исследованием последствий испытаний атомного оружия. Вот как отзывался о проделанной работе академик Б.А. Атчабаров: «Виктор Семенович, внес неограниченный вклад в общечеловеческое дело, являясь начальником клинического отряда экспедиционных исследований АН КазССР. Исследования этой экспедиции, несмотря на всечеловеческие козни всемогущего военно-промышленного комплекса СССР, установили истинную картину, т.е. наличие вредоносного влияния на здоровье людей, проживающих на прилегающих территориях, положили основу для формирования антиядерного народного движения «Невада Семипалатинск» и, наконец,

закрытию Семипалатинского ядерного полигона». В 1963 году при Казахском НИИ Краевой патологии был организован отдел аллергологии. Виктор Семенович был назначен заведующим клиническим сектором отдела. С этого момента началась его деятельность как аллерголога. В 1970 году его назначили Главным внештатным аллергологом МЗ Казахской ССР. Посоветовал его на эту должность московский профессор академик А.Д. Адо. Первый аллергокабинет находился недалеко от санатория «Турксиб», в горах, в больнице, где ныне располагается госпиталь ветеранов и участников войны. Второй открылся в районе «Татарки» и впоследствии был передислоцирован сначала в НИИ клинической и экспериментальной хирургии им. А.Н. Сызганова, а потом – в Республиканскую поликлинику научных работников. Затем началось строительство Городской клинической больницы №7. По отзывам многочисленных гостей, по уровню организации она ничем не уступала зарубежным. Профессор А.Г. Чучалин написал, что особое восхищение у него вызвал именно коллектив.

Наиболее значимое изобретение Виктора Семеновича – препарат для специфической иммунотерапии поллиноза Антиполлин. Он разработал его состав, лекарственную форму (сублингвальные таблетки), апробировал и внедрил в производство. Внедрили Антиполлин в 2002 году (спасибо фармфирме «Бурли»!!!), а зарубежные сублингвальные аллергены появились на рынке после 2005 года. Да, есть зарубежные аналоги, но важно лечить больного аллергенами, выделенными из местных растений, это значительно повышает эффективность терапии. Специфическая иммунотерапия – это единственный метод, позволяющий излечить аллергию. Антигистаминные

препараты, средства гормональной и симптоматической терапии отнимают много средств у больного, но при этом лишь облегчают состояние. Прекрасно понимая это, Виктор Семенович всячески содействовал широкому внедрению аллерговакцинации в практику лечения аллергических заболеваний. Как научный руководитель Виктор Семенович подготовил 24 кандидата и 4 доктора наук. Среди его воспитанников – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии АГИУВ Оксана Анатольевна Митковская, кандидат медицинских наук Римма Мэлсовна Зикирова и другие. Многие из его учеников успешно работают по профилю в клиниках Европы, США, Канады, Германии и Монголии.

Я, как и многие ученики, благодарны за то, что замечательный, душевный, добрый Виктор Семенович Мошкевич обучал нас, дал научное направление. Аллергология Республики Казахстан продолжает развиваться и совершенствоваться в научном направлении и клинической работе. Многие ученики внедряют новые методики, мною запатентована и внедрена «Аптека неотложной самопомощи при острых аллергических реакциях» в помощь нашим аллергикам (количество которых с каждым годом растет).

Спасибо Серигу Улыкпановичу, руководителю фармфирмы «Бурли», за то, что он продолжает внедрять и развивать аллергологию в Республике Казахстан – внедрены аллергены качественного производства. Антиполлин живет и внедрен в Монголии, в России и в других странах!

Замечательный, дорогой Виктор Семенович, любим, помним. Вы навсегда в наших сердцах!

*Информацию подготовила
Митковская О.А.*

УДК: 616.24-002.5-08:615.065:575.113.

Состояние печени у больных туберкулезом легких, получающих противотуберкулезные препараты



Ф.К. Ташпулатова
Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Узбекистан

В современной фтизиатрии особую актуальность приобретают вопросы лечения больных, особенно пациентов, выделяющих МБТ, устойчивые к химиопрепаратам. Для этой цели широко используются противотуберкулезные препараты основного и резервного ряда [3]. Однако, применение химиопрепаратов, нередко осложняется побочными реакциями (ПР) от противотуберкулезных препаратов, что в значительной мере затрудняет соблюдение основных принципов химиотерапии и ухудшает результаты лечения [5].

Среди ПР при туберкулезе легких особое место занимает поражение печени. Туберкулезная инфекция создает предпосылки для поражения печени, угнетая ферментативную активность и гликоген образование [2], вызывая различного вида морфологические изменения [5]. Побочные реакции со стороны печени наблюдаются у 11–46,5% больных туберкулезом.

Большинство исследователей единодушно отмечают, что одной из важных предпосылок для развития ПР со стороны печени является наличие сопутствующих заболеваний печени, ЖКТ [5]. Клинические проявления поражения печени при побочных реакциях разнообразны: от повышения переходящих индикаторных ферментов до явления хронического гепатита и цирроза [1].

Цель: изучение состояния печени и почек у больных туберкулезом легких, получающих противотуберкулезные препараты.

Материал и методы

Обследование 226 больных туберкулезом легких. Из общего числа обследованных мужчин было 111 (49,1%), женщин – 115 (50,9%)

в возрасте от 17 до 65 лет. Инfiltrативный туберкулез легких установлен у 134 (59,2%) больных, фиброзно-кавернозный туберкулез легких – у 30 (13,3%), кавернозный и диссеминированный туберкулез легких – у 18 (8%). Впервые выявленных больных было 194 (85,8), т.е. абсолютное большинство, ранее леченых – 32 (14,1%). Сопутствующие заболевания выявлены у 177 (77,8) больных: ХОБЛ – у 31%, анемии – у 33,8±3,1%, заболевания ЖКТ и печени – у 11,3%, сахарный диабет – у 19,7%.

В процессе химиотерапии побочные реакции отмечены у 145 больных (64,5%). Для оценки функционального состояния печени в крови определяли активность ферментов: аспартатаминотрансферазы – АсТ (N – 0,43±0,05 ммоль/ч.л) и аланинаминотрансферазы – АлТ (N – 0,20±0,03 ммоль/ч.л) методом S. Rautman-S. Frenkel; холинэстеразы методом В.Г. Колба (N – 74,98±10,15 мкм/ч.л), содержание общего билирубина и его фракций методом Йендрашека (N – 7,4±0,25 мкмоль/л) [4].

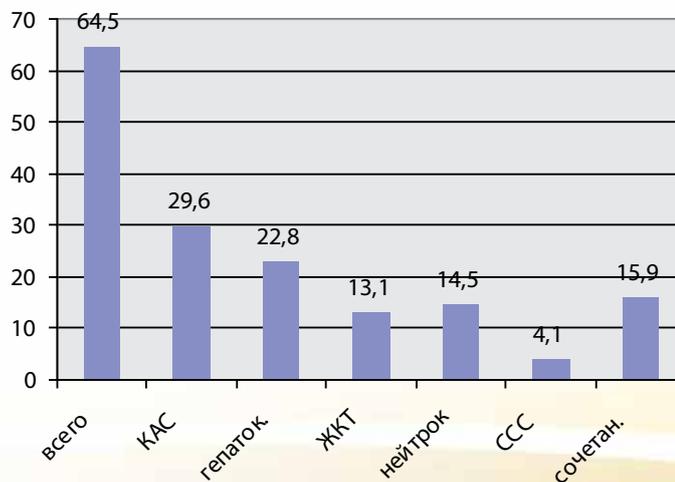


Рисунок. Частота и характер побочных реакций от противотуберкулезных препаратов у больных туберкулезом легких

Таблица. Функциональное состояние печени у больных туберкулезом легких на фоне приема противотуберкулезных препаратов

Норма	Трансаминазы, ммоль/ч.л			Билирубин, мкмоль/л				ХЭ, мкм/ч.л
	АсТ	АлТ	коэффициент Де Ритиса	общий	прямой	непрямой	билирубиновый показатель	
	0,43±0,05	0,20±0,03	2,15	7,4±0,25	2,7±0,09	5,3±0,06	36	75,0±10,2
Гепатотоксические реакции	0,67±0,1*	1,86±0,13*	0,36	15,41±1,75*	5,33±0,80*	10,1±1,06*	34,5	47,9±1,0*
	0,35±0,06	0,53±0,09*	0,66	11,16±0,91*^	3,16±0,8	8,0±0,65*	36	50,0±1,2*
Синдром поражения ЖКТ	0,34±0,025	0,73±0,03*	0,63	13,20±0,74*	4,40±0,43*	8,82±0,53*	36	53,6±1,3*
	0,26±0,022*^	0,42±0,030*^	0,61	10,71±0,53*^	3,75±0,35*	6,82±0,42*^	34	56,8±1,6
КАС	0,33±0,023	0,46±0,032*	0,72	10,85±0,62	3,73±0,6	7,12±0,40*	31	65,1±1,0
	0,21±0,028*^	0,33±0,041*^	0,63	9,91±0,61*	2,40±0,3	7,01±0,52*	31	71,5±1,1^
Нейротоксические	0,32±0,04	0,395±0,03*	0,81	11,16±0,60	2,3±0,01*	8,80±0,60*	27	65,1±1,0
	0,14±0,01*^	0,28±0,01*^	0,50	9,3±0,01*^	2,9±0,60	6,40±0,60^	41	72,0±1,7^

Примечание: * – Достоверно по сравнению с данными нормы; ^ – различия между данными до и после лечения достоверны (P<0,05).

В своей работе мы использовали посиндромную классификацию побочных реакций от противотуберкулезных препаратов [2]. Частота и характер побочных реакций представлен на рисунке.

Как видно из рисунка, побочные реакции со стороны печени отмечены у 33 (22,8±3,4%) больных.

С целью установления взаимосвязи частоты и характера отдельных синдромов побочных реакций с поражением печени и почек была изучена динамика нарушений функции печени и почек на основе определения индикаторных ферментов в крови и моче.

Как видно из таблицы, наибольшие изменения в крови среди печеночных ферментов претерпевает активность АсТ, АлТ, ХЭ. Установлено, что резкие изменения чаще происхо-

дят в активности «печеночных» ферментов при гепатотоксических реакциях: увеличение АсТ в 1,9; АлТ – в 3,5 раза, уменьшение ХЭ в 1,7 раза (таблица). Характеризуя функциональное состояние печени у больных, нужно, прежде всего, отметить, что сама туберкулезная интоксикация сопровождается интоксикационным синдромом. Печень при этом обеспечивает удаление из крови продуктов микробных и поврежденных клеток, а также обезвреживание эндогенных метаболитов.

Кроме того, необходимо учитывать локализацию ферментов АсТ и АлТ в субклеточных структурах. Известно, что АсТ значительно в большей степени связана с митохондриями и ядерными структурами, чем АлТ, которая сосредоточена в гиалоплазме. Поэтому АлТ легче по-

падает в кровь, и повышение ее активности при повреждении клеток печени определяется раньше.

Коэффициент Де Ритиса у всех больных, особенно с гепатотоксическими реакциями, был меньше 1,0, билирубиновый показатель также не превышал 50%, что указывает на наличие нарушения на уровне мембраны гепатоцитов.

Следовательно, нарушения активности отдельных ферментов печени имеют место при всех синдромах ПР. Однако наибольшие изменения отмечаются при синдроме поражение печени. Учитывая наличие функциональных изменений на метаболическом клеточном уровне, в комплексную терапию, особенно у пациентов с ЛУ, в обязательном порядке нужно включить гепатопротекторные препараты. ■

Список литературы

1. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких / В.Ю. Мишин. – Москва, Медицинское информационное агентство. – 2007. – С. 245.
2. Казаков К.С., Садыков А.С., Шкурина Н.Ю. Ферментопатии печени и почек при побочных реакциях организма на противотуберкулезные препараты / К.С. Казаков А.С. Садыков, Н.Ю. Шкурина // Клин. лаб. диагностика. – 1994. – №6. – С. 14–17.
3. Колпакова Т.А., Мутаихин Ж.Ж., Краснов В.Л. Лекарственные осложнения у больных с хроническими сопутствующими заболеваниями при разных способах введения препаратов / Т.А. Колпакова, Ж.Ж. Мутаихин, В.Л. Краснов // Материалы 8-го Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 437.
4. Методические указания по применению унифицированных клинических лабораторных методов исследования / Под ред. В.В. Меньшикова. – М., 1973. – 174 с.
5. Суханов Д.С. Лекарственные поражения печени у больных туберкулезом легких и гепатопротективная терапия: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Суханов Дмитрий Сергеевич. – Санкт-Петербург, 2008. – С. 111.

По материалам V Республиканской научно-практической конференции с международным участием, 29 марта 2018 г.

Использование препарата АКВА МАРИС® ПЛЮС в лечении больных с атрофическим ринитом



А.М. Булдаков – врач-оториноларинголог, главный врач
Клиника «Семейный доктор», г. Алматы

На базе клиники «Семейный доктор» нами было проведено изучение эффективности препарата **Аква Марис® Плюс** (ЯДРАН ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИЙ а.о., Хорватия), который представляет собой изотонический стерильный раствор воды Адриатического моря, обогащенный декспантенолом, с января по июль 2018 года.

В ходе работы было обследовано 40 больных с диагнозом «сухой передний ринит» и «субатрофический ринит» в возрасте от 18 до 55 лет. Пациенты жаловались на:

1. Сухость.
2. Обильное образование корок.
3. Нарушение носового дыхания.
4. Необильные носовые кровотечения.
5. Потерю обоняния.
6. Головную боль.

Всем пациентам было рекомендовано впрыскивать **Аква Марис® Плюс** в полость носа 5 раз в день по 3–4 впрыскивания. После повторного обследования пациентам было назначено впрыскивание до 10 раз в сутки по 3–4 впрыскивания в каждую половину носа. Во время третьего визита оценивали конечные результаты действия препарата.

В результате проведенного исследования были сделаны следующие выводы:

1. Использование **Аква Марис® Плюс** оказывает положительное действие на течение переднего сухого и субатрофического ринита.
2. В ходе лечения у большинства пациентов было отмечено

улучшение общего состояния за счет улучшения носового дыхания и обоняния, уменьшение сухости слизистой, улучшение дыхания, существенное уменьшение корок.

3. Объективно при передней риноскопии сухость и эрозированность слизистой у 100% пациентов уменьшились, значительно сократилось количество корок в переднем отделе полости носа, на носовых раковинах и на задней стенке глотки. Носовые кровотечения, отмечаемые ранее, на фоне применения препарата прекратились. Фарингоскопия показала, что признаки сухости задней стенки глотки стали менее выраженными, участков «лакированной» поверхности не наблюдалось.

4. Была выявлена зависимость улучшения состояния слизистой оболочки полости носа от частоты и длительности и применения препарата **Аква Марис® Плюс**.

5. Данные цитологического исследования слизистой выявили снижение острого воспаления в слизистой оболочке и активацию пролиферативных процессов, направленных на восстановление ее эпителиального покрова.

6. **Аква Марис® Плюс** обладает хорошей переносимостью и отсутствием нежелательных явлений

и побочных эффектов, что делает возможным его применение у детей, беременных и кормящих женщин.

Вывод

В целом проведенное исследование позволяет рекомендовать препарат **Аква Марис® Плюс**, обогащенный декспантенолом для лечения больных с диагнозом «передний сухой ринит» и «субатрофический ринит», а также применять его при сухости слизистой оболочки носа любой этиологии. ■



АКВАМАРИС® КЛАССИК

СПРЕЙ НАЗАЛЬНЫЙ ДОЗИРОВАННЫЙ, 30 МЛ

Сила моря – для профилактики респираторных заболеваний!



- ПРОФИЛАКТИКА РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ
- ПОМОГАЕТ УСИЛИТЬ СОПРОТИВЛЯЕМОСТЬ СЛИЗИСТОЙ НОСА К БОЛЕЗНЕТВОРНЫМ БАКТЕРИЯМ И ВИРУСАМ

Способ применения:

По одному - два впрыскивания в каждый носовой ход.

- детям с 1 года до 7 лет: 1 - 3 раза в день
- детям с 7 до 16 лет: 2 - 4 раза в день
- взрослым: 3 - 6 раз в день

Противопоказания:

детский возраст до 1 года



Взрослым и детям с 1 года

PK-ИМН-5 №014659 от 16.07.2015 г. до 16.07.2020 г.



Представительство ЯДРАН – ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИЙ а.о.
РК, 050040, г. Алматы,
ул. Маркова, дом № 61/1, блок №2, офис №122.
тел. +7 727 271 80 44

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

УДК 616:616-08:616-002.5:575

Прогнозирование риска развития казеозной пневмонии у больных туберкулезом легких



Ф.К. Ташпулатова

Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Узбекистан

Современная эпидемиологическая ситуация характеризуется ухудшением клинической структуры легочного туберкулеза, нарастанием частоты так называемых «острых прогрессирующих форм туберкулеза легких», к которым, согласно литературе, относится и казеозная пневмония [7, 5, 11]. Проблемы казеозной пневмонии, особенности клиники, диагностики, вопросы лечения изучены многими авторами [7, 6].

Однако вопросы генетической предрасположенности к развитию казеозной пневмонии в литературе не освещены. Изучение этого аспекта проблемы дает возможность заблаговременно прогнозировать возможность возникновения казеозной пневмонии у больных туберкулезом легких [1, 12, 10].

Цель исследования. Изучить ассоциацию комбинации генетических маркеров с казеозной пневмонией у больных туберкулезом легких.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 26 больных туберкулезом легких, у которых специфический процесс клинко-рентгенологически проявлялся в виде казеозной пневмонии. Мужчин было 14 (53,8±9,7%) человек, женщин – 12 (46,2±9,7%). Возраст составил 31,4±1,9 лет. По характеру первоначального процесса у 6 – диагностирован инфильтративный туберкулез легких, одинаково часто встречался фиброзно-кавернозный и

диссеминированный туберкулез легких – по 10 (40±9,7). Больным определяли в качестве носительства генетических маркеров фенотип гаптоглобина по D.G. Davis в модификации Н.П. Осиной [8], тип инактивации ГИНК по Л.П. Гребеннику [4], активность эритроцитарного фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) по G. Glohri [3, 2].

Тяжесть интоксикации оценивали по лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ) по формуле Я.Я. Катф-Калифа в модификации В.К. Островского и соавт. [91].

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении частоты и характера разных комбинаций генетических маркеров у больных с казеозной пневмонией, согласно К.С. Казакову [12], встречались лица только с неблагоприятной и относительно неблагоприятной комбинацией генетических маркеров. Неблагоприятная комбинация генетических мар-

керов (гомозиготные фенотипы гаптоглобина, слабый тип инактивации ГИНК, пониженная активность фермента Г-7-ФДГ) выявлена у 16 (61,5±9,5%) больных, относительно неблагоприятная комбинация генетических маркеров (комбинация двух неблагоприятных и одного благоприятного маркера) – у 10 (38,5±9,5%) больных.

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) до лечения у больных с казеозной пневмонией с носительством неблагоприятной комбинации генетических маркеров составила 3,42±0,32 (N – 0,6±1,2) при относительной неблагоприятной комбинации – 2,88±0,33. В динамике в процессе лечения ЛИИ у больных с неблагоприятной комбинацией генетических маркеров уменьшился до 2,9±0,32, при относительной неблагоприятной – 2,4±0,25.

Эффективность терапии у больных с казеозной пневмонией была низкой, только у 10 (40±4,7%) больных отмечено абацилирование, уменьшение симптомов интоксикации

и бронхолегочного синдрома. Рентгенологически у этих больных было отмечено частичное рассасывание инфильтрации и очагов обсеменения, участки деструкции несколько уменьшились. У 4 больных с неблагоприятной комбинацией отмечено прогрессирование на фоне лечения, у 2-х процесс осложнился развитием спонтанного пневмоторакса с эмпиемой плевры, у 6

больных особого улучшения не наблюдалось.

Выводы

Таким образом, среди больных с казеозной пневмонией встречаются лица, которые являются носителями неблагоприятной и относительно неблагоприятной комбинации генетических маркеров. Клинически казеозная пневмония протекала с ярко вы-

раженными симптомами туберкулеза легких, с высоким показателем лейкоцитарного индекса интоксикации.

Определение носительства комбинаций генетических маркеров у больных туберкулезом легких даст возможность заранее выделить «группу риска относительно развития казеозной пневмонии» и провести соответствующую коррекцию в лечении. ■

Список литературы

1. Авербах М.М., Литвинов В.И., Маленко А.Ф., Мостовой Ю.М., Мороз А.М., Никоненко Б.В., Поспелов Л.Е., Хоменко А.Г., Чуканова В.П. Проблемы наследственности при болезнях легких / Под ред. А.Г. Хоменко. – М.: Медицина, 1990. – С. 240.
2. Арипов А.Н., Фесенко Л.М. Клиническая биохимия. Методы. – Т.: Абу Али Ибн Сино, 2000. – 2007. – С. 271.
3. Асатиани В.С. Новое в фотоколориметрии. – М., 1965. – С. 315.
4. Гребенник Л.И. Об определении производных гидразидов изоникотиновой кислоты и продуктов их превращения в организме // Пробл. туб. – 1961. – №4. – С. 69.
5. Джурбаева М.Х. Особенности клинического течения и эффективность лечения остро прогрессирующих форм туберкулеза легких у женщин фертильного возраста: Дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2005. – С. 148.
6. Кибрик Б.С., Челнокова О.Г. Некоторые особенности современной клиники острой казеозной пневмонии // Пробл. туб. – 1999. – №2. – С. 5–6.
7. Мишин В.Ю. Казеозная пневмония: диагностика, клиника и лечение // Пробл. туб. – 2001. – №3. – С. 22–29.
8. Осина Н.А. Унификация результатов электрофореза белков сыворотки крови в полиакриламидном геле // Лаб. дело. – 1982. – №8. – С. 463–466.
9. Островский В.К., Асанов Б.М., Янголенко Д.В. Некоторые показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации при туберкулезе, пневмониях, абсцессах и раке легких // Пробл. туб. и бол. легких. – 2005. – №3. – С. 43–46.
10. Павлова М.В., Скворцова Л.А., Кондакова М.Н., Ковалева Р.Г. Роль комплексного генетического прогноза в лечении и профилактике туберкулеза органов дыхания у подростков // Пробл. туб. и бол. легких. – 2005. – №8. – С. 30–33.
11. Сайдуллаев А.А. Течение остро прогрессирующего туберкулеза легких у больных с различным фенотипом антигена системы HLA и типов гаптоглобина: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – С. 34.
12. Убайдуллаев А.М., Казаков К.С., Черник М.Б., Саидова Ш.М. Генетические маркеры в оценке тяжести течения туберкулеза легких // Пульмонология. – 2000. – №1. – С. 28–31.

Клинико–эпидемиологическая эффективность индуктора поздних интерферонов при профилактике ОРВИ и гриппа в предэпидемический период 2017–2018 года



В.А. Петров¹ – д.м.н., профессор, Н.В. Родионова¹, А.В. Малюков¹,

О.В. Назарочкина² – к.м.н., М.А. Полежаева², О.А. Разуваев³

¹ ИАТЭ НИЯУМИФИ, г. Обнинск

² ФГБУЗ КБ №8 ФМБА России, г. Обнинск

³ ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, г. Воронеж

Профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в последние годы традиционно уделяется большое внимание. В данной статье показаны результаты проспективного наблюдательного исследования с целью профилактики ОРВИ и гриппа у медицинских работников.

Ключевые слова: грипп, острые респираторные вирусные инфекции, профилактика, медицинские работники, индукторы интерферонов.

Currently, great attention is paid to prevention of influenza and acute respiratory viral infections (ARVI). This article considers results of prospective observational study in prevention of influenza and ARVI among physicians.

Keywords: influenza, acute respiratory viral infections, prevention, physician, interferon inducers.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп относятся к категории широко распространенных инфекционных заболеваний, наносящих колоссальный экономический урон финансовым системам государств. Несмотря на относительно краткосрочное течение, они порождают серьезные медико-социальные проблемы как для болеющего, так и для общества в целом [2, 12].

Это связано с ростом обращений за медицинской помощью и временной утратой трудоспособности, что приводит к высоким ежегодным экономическим потерям. Экономический ущерб, причиненный эпидемией гриппа и ОРВИ в России, ежегодно составляет не менее 80% экономических потерь, наносимых инфекционными болезнями [13].

ОРВИ – разнородная группа (более 200 вирусов) инфекционных заболеваний органов дыхания, имеющих сходные механизмы развития и множество общих клинических симптомов с гриппом.

Если для гриппа характерны внезапное начало болезни, гипертермия, выраженность интоксикации и запаздывание катарального синдрома, то при ОРВИ в клинической картине доминируют местные симптомы – першение и боль в горле, кашель, насморк, которые сопровождаются невыраженной интоксикацией и незначительно повышенной температурой тела [7, 8]. Как известно, в общей структуре ОРВИ даже в период эпидемии на долю гриппа приходится не более 15–30%. Между тем количество возбудителей ОРВИ исчисляется несколькими сотнями, а вакцин против них до настоящего времени не существует. Кроме хорошо известных возбудителей ОРВИ (аденовирусов, вирусов парагриппа и респираторно-синцитиальных, риновирусов и др.), относительно недавно открытых метапневмо- и бокавирусов особую тревогу внушает новый коронавирус, вызывающий ближневосточный респираторный синдром. Давно известна способность вируса гриппа вызывать тяжелые, в т.ч. смертель-

ные, случаи у людей, менее известно, что и другие ОРВИ могут привести к летальному исходу. ВОЗ констатирует, что ОРВИ являются причиной 3,9 млн. смертей в мире. Кроме того, около 80% случаев обострения бронхиальной астмы и 20–60% хронической обструктивной болезни легких провоцируются острыми респираторными инфекциями [1, 15].

В связи с пониманием бремени ОРВИ для общества в 2013 г. ВОЗ выступила с инициативой по борьбе с ОРВИ, призывая к созданию этиотропных препаратов, блокирующих функциональную активность возбудителей ОРВИ на разных этапах их жизненного цикла. Каждый врач сталкивается с проблемой выбора конкретного препарата или препаратов при возникновении необходимости медикаментозного вмешательства для решения проблем пациента с гриппом и другими ОРВИ. Несмотря на различные этиологические агенты – возбудителей ОРВИ, механизмы противостояния вирусу в организме человека универ-

сальны. Сходство патогенетических механизмов обуславливает поиск и выбор препарата с универсальным действием: возможным сочетанием противовирусного и иммуномодулирующего эффекта, отсутствием токсичности, минимумом побочных эффектов, отсутствием резистентности вирусов к препарату, пероральным приемом, независимо от вида возбудителя. С учетом изложенного перспективным для лечения ОРВИ считается применение препаратов нового класса – индукторов синтеза интерферонов. Среди существующих на фармацевтическом рынке препаратов – индукторов интерфероногенеза для лечения и профилактики ОРВИ и гриппа представляет интерес отечественный препарат Кагоцел®, обладающий не только широкими антивирусными свойствами, но и иммуномодулирующим эффектом [4, 6]. В отличие от ингибиторов нейраминидазы и экзогенных интерферонов, индукторы интерферонов (ИИ) имеют ряд преимуществ: они слабоаллергенны, не приводят к образованию в организме пациента антител к интерферону (ИФН) и, что очень важно, стимулируют пролонгированную выработку организмом собственных ИФН в количестве, достаточном для достижения терапевтического и профилактического эффектов. Причем процесс этот более физиологичный, чем постоянное введение больших доз ИФН, которые к тому же быстро выводятся из организма и угнетают образование аутологических ИФН по принципу отрицательной обратной связи. Кроме того, ИИ хорошо сочетаются с антибиотиками (при наличии показаний к их применению), иммуномодуляторами, противовирусными и симптоматическими средствами, используемыми в комплексной терапии гриппа и других ОРВИ. К ИИ не формируется вирусной резистентности.

Препарат Кагоцел® с успехом используется для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ как у взрослых, так и у детей [3, 5]. Кагоцел® вызывает образование в организме так называемых «поздних» интерферонов, являющихся смесью α - и β -интерферонов, обладающих высо-

кой противовирусной активностью в отношении возбудителей ОРВИ, включая вирус гриппа. Клинические исследования по безопасности применения препарата у взрослых, наряду с изучением его эффективности при лечении и профилактике гриппа и других острых респираторных инфекций, а также герпеса, были проведены в ведущих научно-исследовательских институтах России: НИИ гриппа, НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского, Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России в 2000–2001 гг. В ходе этих исследований у взрослых была установлена хорошая переносимость препарата. Жалоб, побочных реакций, которые можно было бы связать с приемом препарата, не было зарегистрировано. У всех наблюдавшихся больных отсутствовала отрицательная динамика лабораторных показателей крови и мочи после применения Кагоцела® [9–11, 14]. Производитель препарата Кагоцел® продолжает проводить пострегистрационные исследования, направленные на сбор не только информации об эффективности применения Кагоцела® у разных групп пациентов, взрослых и детей, но и данных о безопасности препарата.

Медицинские работники входят в группу риска по заболеваемости ОРВИ и гриппом в силу выполнения своих профессиональных обязанностей. Вакцинация от гриппа является эффективным методом профилактики, однако, даже при своевременном ее проведении, она не всегда обеспечивает 100% защиту вакцинированному. В связи с этим вопрос профилактики ОРВИ и гриппа, особенно среди медицинского персонала в период эпидемического подъема заболеваемости, остается актуальным.

Целью данного исследования явилось изучение эффективности и безопасности применения препарата Кагоцел® при профилактике острых респираторных вирусных инфекций в период эпидемического подъема заболеваемости в сезон 2017–2018 гг. у работников здравоохранения, составляющих группу риска. Научно-исследовательская работа проведена

на базе ФГБУЗ КБ №8 ФМБА России и получила одобрение Локального этического комитета (заседание №2 от 29.09.2017 г.).

Задачами исследования было: 1) изучить эффективность применения препарата Кагоцел® с целью профилактики ОРВИ и гриппа в период эпидемического подъема заболеваемости у работников здравоохранения; 2) собрать дополнительные данные по безопасности и переносимости препарата Кагоцел® у взрослых.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 204 медицинских работника в возрасте старше 18 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, высказавшие намерение не принимать на период участия в исследовании других лекарственных препаратов для профилактики ОРВИ и гриппа, отрицавшие в анамнезе не менее чем за 30 дней до включения в данное исследование участие в клиническом испытании любого лекарственного препарата и лечение препаратами интерферонов или индукторов интерферонов и у которых на момент включения в исследование отсутствовали симптомы ОРВИ и гриппа.

Наблюдаемые были разделены на две группы, первая группа (основная) – 104 человека, с целью профилактики ОРВИ и гриппа принимали Кагоцел® в течение 4 недель, вторая группа 100 человек (контроль) не получала Кагоцел®. У всех, получавших препарат Кагоцел®, отсутствовали противопоказания к его назначению: беременность и период лактации (для женщин), повышенная чувствительность к компонентам препарата, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозогалактозная мальабсорбция.

В исследовании согласно протоколу проводилось 2 визита. Визит 1 – подписание информированного согласия, оценка соответствия пациента критериям включения/исключения, сбор анамнеза, оценка наличия симптомов ОРВИ и гриппа. Визит 2 через 8–9 недель от визита 1 включал в себя: оценку наличия

симптомов ОРВИ и гриппа и сбор анамнеза: были ли за период участия в исследовании эпизоды ОРВИ или гриппа, их длительность, обращался ли субъект в случае заболевания за медицинской помощью, принимались ли антибиотики и какие; только для пациентов, получающих профилактику препаратом Кагоцел®: дата начала приема профилактического курса препарата, режим приема препарата Кагоцел®; были ли нежелательные явления и какие. Общая продолжительность наблюдения за каждым пациентом составила 2 месяца.

Результаты исследования

Эпидемический подъем заболеваемости ОРВИ и гриппом в средней полосе России начинается с октября и длится до февраля–марта следующего года. На момент начала нашего исследования (октябрь 2017 г.) все медицинские работники не имели клинических проявлений ОРВИ, были практически здоровы. В ходе исследования ни один человек не был исключен из исследования. Из 204 участников мужчины составили 4,4% (9 человек), женщины – 95,6% (195). Возраст – 51 (36; 60) лет, рост – 164 (160; 168) см, вес – 70 (61; 83) кг. Количество дней от последнего ОРВИ составило 165 (123; 215). Количество дней от последней вакцинации от гриппа – 396 (35; 762).

Статистический анализ и результаты

Для оценки сопоставимости двух групп был проведен сравнительный анализ по факторам, которые могли повлиять на результаты оценки эффективности применения Кагоцела® как профилактического препарата. Сравнение двух наблюдаемых групп проводилось тестом Манна-Уитни для независимых выборок. По всем изучаемым критериям выборка была проверена на нормальность распределения, с помощью теста Колмогорова-Смирнова, распределения Гаусса ни у одного из критериев выявлено не было.

Обе группы по исследуемым показателям: пол, возраст, вес, количество дней от последней вакцинации, дней от последнего ОРВИ, количество ОРВИ в год до исследования, наличие хронической патологии были сопоставимы (результаты представлены в табл. 1). Сравнение бинарных переменных проводилось с использованием метода χ^2 . Получены достоверные отличия в двух группах по числу лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, $p=0,0001$.

Был проведен корреляционный анализ наличия сопутствующей патологии и факта заболевания ОРВИ, достоверных корреляционных связей не обнаружено, также и не обнаружено корреляции хронической

фоновой патологии с фактом приема антибиотиков у группы заболевших.

Общая длительность исследования составила 2 месяца. В основной группе на протяжении 4 недель подряд (1 месяц) проводилась профилактика ОРВИ Кагоцелом® по схеме: по 2 таблетки 1 раз в день 2 дня подряд, затем 5 дней перерыв и так на протяжении 4 недель. Далее на протяжении следующего 1 месяца участники находились под наблюдением. Пациенты контрольной группы не принимали с целью профилактики во время проведения исследования никаких препаратов.

На фоне приема препарата в группе Кагоцела® заболели 5 пациентов (4,8%). В группе контроля за этот же период наблюдения заболело 14 (14%) человек. В результате получена достоверная разница в двух группах ($p=0,03$). За второй месяц наблюдения в группе с Кагоцелом® заболели 7 (6,7%) человек, в контрольной 11 (11%), достоверной разницы не получено $p>0,05$.

При этом в группе контроля 5 человек за время наблюдения дважды болели респираторными вирусными инфекциями, в основной группе, принимавшей для профилактики Кагоцел®, не было пациентов с повторными эпизодами ОРВИ ($p=0,004$). За все время наблюдения в основной группе, принимавшей Кагоцел® с целью профилактики,

Таблица 1. Характеристика основной и контрольной групп

Наличие сопутствующих заболеваний в основной и контрольной группах	Группа Кагоцела		Группа контроля		P	% по всей группе
	N=104	%	N=100	%		
Хроническая патология ЛОР-органов	30	28,8	26	26	0,754	27,4
Хронический бронхит	9	8,9	11	11	0,642	9,8
Бронхиальная астма	3	2,9	7	7	0,207	4,9
Сахарный диабет	7	6,7	6	6	1,0	6,3
Заболевания сердечно-сосудистой системы	54	51,9	23	23	0,0001	37,7
Заболевания желудочно-кишечного тракта	46	44,2	34	34	0,153	39,2
Хронические инфекционные заболевания	2	1,9	0	0	0,498	0,9

Таблица 2. Результаты применения Кагоцела

Распределение заболеваемости ОРВИ в периоды наблюдения в группах	Группа Кагоцела		Группа контроля		P	% по всей группе
	N=104	%	N=100	%		
ОРВИ за 1 месяц (период приема)	5	4,8	14	14	0,03	9,3
ОРВИ за 2 месяца (период наблюдения)	7	6,7	11	11	>0,05	8,8
Общее число ОРВИ за 2 месяца исследования	12	11,5	25	25	0,01	18,1

кагоцел®

противовирусное средство



Работает

ПРИ ГРИППЕ И ОРВИ!

Противовирусный препарат для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа у взрослых и детей с 3 лет

Показания к применению. Кагоцел® применяют у взрослых и детей в возрасте от 3 лет в качестве профилактического и лечебного средства при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), а также как лечебное средство при герпесе у взрослых.

Способ применения и дозы. Для приема внутрь. **Для лечения гриппа и ОРВИ взрослым** назначают в первые два дня – по 2 таблетки 3 раза в день, в последующие два дня – по 1 таблетке 3 раза в день. Всего на курс – 18 таблеток, длительность курса – 4 дня. **Профилактика гриппа и ОРВИ у взрослых** проводится 7-дневными циклами: два дня – по 2 таблетки 1 раз в день, 5 дней перерыв, затем цикл повторить. Длительность профилактического курса – от одной недели до нескольких месяцев. **Для лечения герпеса у взрослых** назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5 дней. Всего на курс – 30 таблеток, длительность курса – 5 дней. **Для лечения гриппа и ОРВИ детям в возрасте от 3 до 6 лет** назначают в первые два дня – по 1 таблетке 2 раза в день, в последующие два дня – по 1 таблетке 1 раз в день. Всего на курс – 6 таблеток, длительность курса – 4 дня. **Для лечения гриппа и ОРВИ детям в возрасте от 6 лет** назначают в первые два дня – по 1 таблетке 3 раза в день, в последующие два дня – по 1 таблетке 2 раза в день. Всего на курс – 10 таблеток, длительность курса – 4 дня. **Профилактика гриппа и ОРВИ у детей в возрасте от 3 лет** проводится 7-дневными циклами: два дня – по 1 таблетке 1 раз в день, 5 дней перерыв, затем цикл повторить. Длительность профилактического курса – от одной недели до нескольких месяцев.

Побочные эффекты. Возможно развитие аллергических реакций. Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или вы заметили другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Противопоказания. Беременность, период лактации, детский возраст до 3 лет, повышенная чувствительность к компонентам препарата, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Особые указания. Для достижения лечебного эффекта прием Кагоцела® следует начинать не позднее четвертого дня от начала заболевания.

Возможность и особенности применения беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания. В связи с отсутствием необходимых клинических данных Кагоцел® не рекомендуется принимать в период беременности и лактации.

Условия отпуска: без рецепта.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Разрешение №1330 от 24.07.2017 до 16.02.2021. Регистрационное удостоверение РК-ЛС-5N122075 от 16.02.2016 до 16.02.2021. Подробную информацию вы можете получить на сайте: www.kagocel.ru

Производитель: ООО «ХЕМОФАРМ», Россия, 249030, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское ш., д. 62. Тел.: +7 (48439) 90-500; факс: +7 (48439) 90-525.

Владелец регистрационного удостоверения: ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия, 125252, Москва, ул. Авиаконструктора Микояна, д.12. Тел./факс: +7 (495) 741-49-89.

Торговый представитель в Республике Казахстан: ТОО «Казахская фармацевтическая компания «МЕД-СЕРВИС ПЛЮС», Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Маметовой, д. 54. Тел./факс: +7 (727) 323-21-92.

острыми респираторными заболеваниями заболели 11,5% (12 человек), в группе контроля – 25% (25 человек), что достоверно выше ($p=0,01$).

Эффективность профилактического действия Кагоцела® определяли с вычислением показателя эффективности по Т. Семененко (1987): индекс эффективности $I=P_2/P_1$; где P_1 – заболевшие (в %) в опытной группе; P_2 – заболевшие (в %) в контрольной группе. Индекс профилактической эффективности во время приема препарата Кагоцел® составил: $I=14\%/4,8\% = 2,9$, через месяц наблюдения $I=11\%/6,7\% = 1,6$.

Полученные результаты представлены в табл. 2. В группе Кагоцела® больных не лечили противовирусными препаратами для системного применения, в случае возникновения ОРВИ или гриппа они получали только симптоматическое лечение, в случае присоединения осложнений назначались антибактериальные препараты для системного использова-

ния (по показаниям, в силу развития бактериальных осложнений), был проведен 1 курс антибиотиков (у 5 человек, 4,8%), после чего наступало выздоровление. В группе контроля 9 человек (9%) получали лечение противовирусными препаратами (противовирусные препараты для системного применения (5 человек, 5%) и прочие противовирусные препараты (4 человека, 4%)). При этом у 7 человек из них в последующем был назначен антибактериальный препарат в силу развития осложнений. Также в контрольной группе 7 человек получали антибактериальные препараты (без предшествующей противовирусной терапии), из них два человека получили второй курс антибактериальных препаратов в силу неэффективности первого препарата. Таким образом, при профилактическом приеме Кагоцела® достоверно реже развиваются бактериальные осложнения ОРВИ, которые требуют назначения антибактериальных препаратов ($p=0,007$).

Выводы

1. Индекс профилактической эффективности за все время проведения НИР составил 2,167. Индекс $I=P_1/P_2$ профилактической эффективности во время приема препарата Кагоцел® – 2,9, через месяц наблюдения – 1,6.

2. При профилактическом приеме Кагоцела® достоверно реже развиваются бактериальные осложнения ОРВИ, которые требуют назначения антибактериальных препаратов ($p=0,007$).

3. Достоверно установлено, что в группе контроля за время наблюдения часть лиц, не принимавших Кагоцел®, дважды болели респираторными вирусными инфекциями, в основной группе таких пациентов не было ($p=0,004$).

4. Отмечена хорошая переносимость проводимой терапии Кагоцелом®. Получены дополнительные данные по безопасности применения у 104 человек. ■

Список литературы

1. Бабаченко И.В., Шарипова Е.В., Беликова Т.Л. Подходы к терапии ОРВИ у детей в стационаре и поликлинике // Медицинский Совет. – 2017; 1: 46–51.
2. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Под ред. О.И. Киселева и др. – СПб: Боргес, 2003. – 245 с.
3. Действие препарата Кагоцел на инфекционные свойства вируса гриппа A/V – Moscow/01/2009 (H1N1) swL в культурах клеток. ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН. – М., 2009. Отчет. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты (2-е издание): Справочник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 312 с.
4. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.
5. Изучение вирус-ингибирующей активности Кагоцела в комбинации с арбидолом в отношении вируса гриппа H1N1. НИИ гриппа СЗО РАМН. – СПб, 2009.
6. Кареткина Г.Н. Грипп и ОРВИ: лечение и профилактика в наступившем эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. // Лечащий Врач. – 2015; 11: 46–50.
7. Лобзин Ю.В., Михайленко В.П., Львов Н.И. Воздушно-капельные инфекции. – СПб.: Фолиант, 2000.
8. Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения // Лечащий Врач. – 2010. – №10. – С. 66–69.
9. Максакова В.Л., Васильева И.А., Ерофеева М.К. Применение препарата Кагоцел для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Медлайн-экспресс. – 2009. – №1 (201). – С. 42–46.
10. Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Ершов Ф.И. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, №10. – С. 831–835.
11. Меркулова Л.Н., Колобухина Л.В., Кистенева Л.Б., Исаева Е.И. и др. Терапевтическая эффективность Кагоцела при лечении больных неосложненным гриппом и гриппом, осложненным ангиной // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – Т. 11, №5. – С. 21–23.
12. Николаева С.В., Усенко Д.В., Горелов А.В. Новые методы профилактики острых респираторных инфекций // Лечащий Врач. – 2018. – №2. – С. 74–76.
13. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2016. – 200 с.
14. Сологуб Т.В., Цветков В.В. Кагоцел в терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций: анализ и систематизация данных по результатам доклинических и клинических исследований // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, №8. – С. 113–119.
15. Smith J.R., Ariano R.E., Toovey S.J. The use of antiviral agents for the management of severe influenza // Crit. Care Med. – 2010; 3 (38): 31–39.

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», №6, июнь 2018 г., стр. 3–7.

Болезни, ассоциированные с иммуноглобулином G



А.Г. Чучалин – д.м.н., профессор, академик, заведующий кафедрой
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени
Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва

По результатам исследований последних лет в области иммунного статуса человека выделена группа болезней, ассоциированных с нарушенным синтезом иммуноглобулина (Ig) G. Ig играет ключевую роль в формировании защиты организма человека от инвазии патогенных микроорганизмов и инородных частиц; его биологическая функция состоит в инициации процесса опсонизации патогенов, внедрившихся в организм человека. Другой важной биологической ролью IgG является активация системы комплемента. Как биологический маркер Ig может быть применен в диагностическом процессе при рецидивирующих инфекционных заболеваниях верхнего и нижнего отделов дыхательных путей, бронхиальной астме, бронхоэктазии, васкулитах, миеломной болезни и многих других заболеваниях. Целью данного обзора явился анализ роли не только дефицита синтеза IgG, но и его повышенной продукции в диагностике и лечении ряда заболеваний. По результатам эпидемиологических исследований по выявлению распространенности иммунодефицита IgG (как на популяционном уровне, так и в целевых группах больных с частыми эпизодами респираторной инфекции) при дефиците IgG2 отмечена предрасположенность к инфекции, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae-b*, *Neisseria meningitidis*. Доминируют такие заболевания, как отит среднего уха, синусит, рецидивы бронхита. В более тяжелых случаях развивается пневмония, менингококцемия. При частых обострениях легочных инфекционных заболеваний развиваются бронхоэктазы. Особое место занимает селективное повышение концентрации IgG4, ассоциируемое с формированием идиопатических фиброзов. Так, в клинической практике описаны ретроперитонеальный фиброз, аутоиммунный панкреатит, склерозирующий холангит, гипертрофия слюнных желез, сиаденит, интерстициальная пневмония и т.п. Данной статьей открывается цикл публикаций на тему заболеваний, ассоциированных с нарушением синтеза IgG. Подробно рассматриваются патогенез, клиническая картина и терапия фиброзов, обусловленных повышенной продукцией IgG4. В дальнейшем будут рассмотрены другие заболевания.

Ключевые слова: иммуноглобулин G, опсонизация патогенов, дефицит синтеза иммуноглобулина G, повышенная продукция иммуноглобулина G, инфекция, идиопатический фиброз.

A.G. Chuchalin – Doctor of Medicine, Professor, Academician, Head of Department

N.I. Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Moscow

IgG-related diseases

Recent investigations in immunology resulted in recognition of diseases related to abnormal synthesis of immunoglobulin G (IgG). IgG plays the key role for human defense from pathogens and foreign particles. The biological function of IgG is to initiate opsonisation of pathogens. Another important function of IgG is activation of the complement. As a biological marker, IgG could be used for diagnosis of recurrent infections of lower and upper airways, asthma, bronchiectasis, vasculitis, multiple myeloma, etc. This review is aimed at a role of both IgG deficiency and hyperproduction for diagnosis and treatment of various diseases. Prevalence of IgG deficiency was investigated in epidemiological studies, both in population level and in selected groups of patients with recurrent respiratory infections. The results showed susceptibility to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae-b*, and *Neisseria meningitidis*, infections in patients with IgG2 deficiency. The most common diseases were of it media, sinusitis, and recurrent bronchitis. Pneumonia and meningococemia occurred in severe cases. Bronchiectasis occurred in patients with frequent episodes of respiratory infection. A selective increase in IgG4 level is particularly important as it is associated with development of idiopathic fibrosis. Retroperitoneal fibrosis, autoimmune pancreatitis, sclerosing cholangitis, salivary gland hypertrophy, sialadenitis, interstitial pneumonias, etc., were reported. This is the first article in a series of publications about IgG-related diseases. Pathogenesis, clinical symptoms and therapy of fibrosis associated with IgG4 hyperproduction have been described in the review. Further publications will discuss other IgG-related diseases.

Keywords: immunoglobulin G, opsonisation of pathogens, IgG deficiency, IgG hyperproduction, infection, idiopathic fibrosis.

В клинической практике последних лет, дополненной исследованиями в области иммунного статуса человека, выделена группа болезней, ассоциированных с нарушенным синтезом иммуноглобулина (Ig) G.

Ig как биологический маркер может быть применен в диагностическом процессе при различных заболеваниях: рецидивирующих инфекционных заболеваний как верхнего, так и нижнего отделов дыхательных путей, бронхиальной астме (БА), бронхоэктазии, васкулитах, миеломной болезни и многих других.

Целью данного обзора явился анализ роли как дефицита синтеза IgG, так и его повышенной продукции в диагностике и лечении ряда заболеваний [1–3].

Биологическая функция Ig состоит в инициации процесса опсонизации патогенов, внедрившихся в организм человека. Процесс опсонизации необходим для воспалительной активации фагоцитов, который, как известно, осуществляется нейтрофилами и

макрофагами. Другой важной биологической ролью IgG является активация системы комплемента. Таким образом, Ig играет ключевую роль в формировании защиты организма человека от инвазии патогенных микроорганизмов и инородных частиц. Иммунологическая реакция осуществляется через Fab-фрагмент Ig, который связывается с Fc-фрагментом фагоцитов. Однако следует подчеркнуть, что иммунологическая активность подклассов IgG различна. Далее рассматривается роль каждого из них в воспалительной реакции.

IgG подразделяется на 4 подкласса: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Структура подклассов Ig представлена на рисунке. Синтез тяжелых цепей IgG кодируется генами C-γ-1, C-γ-2, C-γ-4, локализованных на 14-й паре хромосом. Эта генетическая информация лежит в основе установления факта делеции гена при развитии иммунодефицитного состояния. Каждый из подклассов IgG отличается расположением сульфигидрильных мо-

стиков (см. рисунок).

Концентрация IgG в сыворотке крови взрослых различается также по подклассам:

- IgG1 – 300 мг/дл;
- IgG2 – 50 мг/дл;
- IgG3 – 25 мг/дл;
- IgG4 – 1 мг/дл.

Ig проникает через плаценту, участвуя в формировании пассивного иммунитета ребенка. Следует подчеркнуть, что через плаценту не проникает IgG2, поэтому он не участвует в формировании иммунитета. Физиологическая норма концентрации Ig в сыворотке крови у детей первых лет жизни другая, что необходимо учитывать при оценке иммунодефицитного состояния. Продолжительность биологической жизни определяется устойчивостью Ig к протеолитической активности. Так, продолжительность биологической активности IgG3 не превышает 8 суток, в то время как IgG1, IgG2, IgG4 составляет 3 нед. [4].

Патогенетические механизмы иммунодефицита IgG могут происходить из-за делеции генов, на-

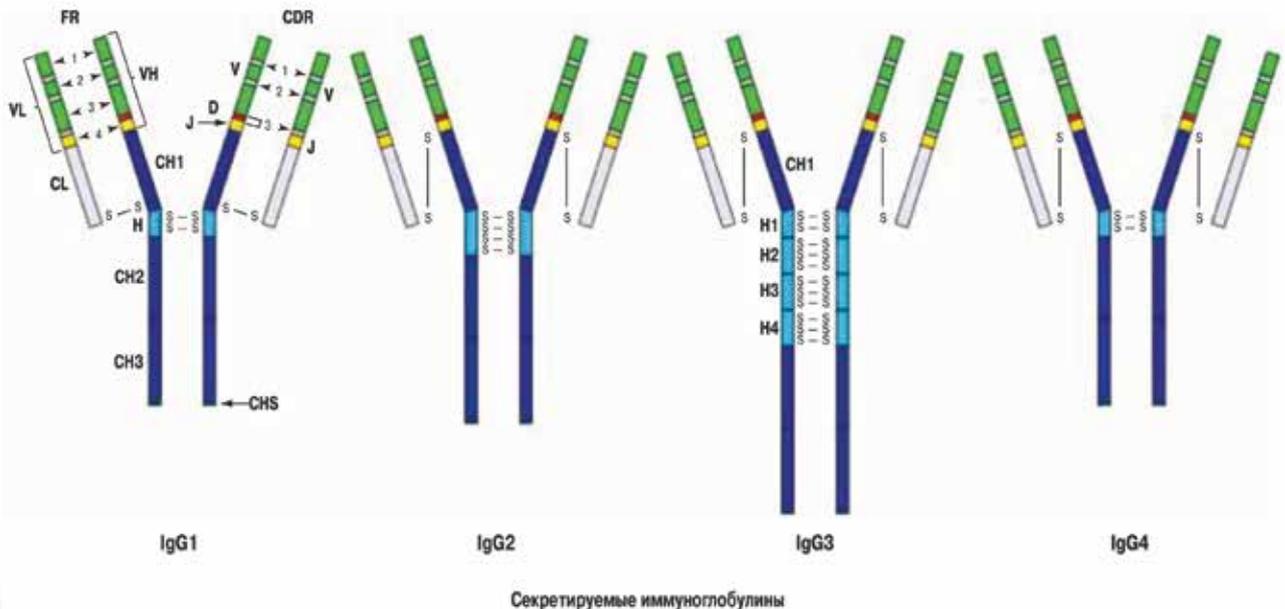


Рисунок. Структура подклассов иммуноглобулина G

Примечание: IgG – иммуноглобулин G; FR – каркасная область; VL – переменная область легкой цепи; VH – переменная область тяжелой цепи; CL – постоянная область легкой цепи; CH1 – постоянная область тяжелой цепи 1; S-S – дисульфидная связь; H – шарнирная область; CH2 – постоянная область тяжелой цепи 2; CH3 – постоянная область тяжелой цепи 3; CDR – область, определяющая комплементарность иммуноглобулина; V – переменная область; D – дополнительный сегмент; J – соединительный сегмент; CHS – кодирующая область C-терминального участка секретированной тяжелой цепи иммуноглобулина; H1 – шарнирная область 1; H2 – шарнирная область 2; H3 – шарнирная область 3; H4 – шарнирная область 4.

рушения процесса транскрипции, дисрегуляции синтеза цитокинов, определяющих межклеточное взаимодействие, описан также эффект аллотипов.

Гетерозиготная делеция генов С- γ -1, С- γ -2 и С- γ -4 описана при синдроме дефицита IgG [5].

Реже встречается гомозиготная делеция, характеризуемая тотальным дефицитом всех подклассов IgG. У больных этой категории также отмечается снижение концентрации IgA1, IgE; предположительно, генетический процесс затрагивает синтез тяжелых цепей геном, кодированным на 14-й паре хромосом.

У больных с дефицитом IgG4 описано нарушение процесса транскрипции. Измененный синтез подкласса Ig развивается вследствие полиморфизма фрагмента рестрикции RFLP 5' в локусе S- γ .

Дефект в продукции интерферона (IFN)- γ описан при дефиците синтеза IgG 2-го подкласса (IgG2) [6].

Цитокины оказывают влияние на процесс формирования функциональной активности В-лимфоцитов, регулируя биологическую активность CD4⁺ Т-хелперов (Th1).

При некоторых формах иммунодефицита IgG определенную патогенетическую роль могут играть аллотипы. Так, описано иммунодефицитное состояние при аллотипе G2m(n), при котором концентрация IgG2, IgG3 оказалась низкой [7, 8].

В последние годы проведены эпидемиологические исследования по выявлению распространенности иммунодефицита IgG. Исследования проводились как на популяционном уровне, так и в целевых группах больных с частыми эпизодами респираторной инфекции. Так, в одном из эпидемиологических исследований установлено иммунодефицитное состояние у 21 пациента из 483, которые переносили частые воспалительные процессы органов дыхания затяжного характера [3].

В исследовании бразильских авторов установлено, что у детей, страдающих БА, иммунодефицит Ig класса G выявлялся в 58%. В детские годы иммунодефицитное состояние чаще встречается у мальчиков, в то время как среди взрослого населения оно большей частью регистрируется в женской популяции. Предполагается, что на уровень проявления иммунодефицита IgG оказывает влияние гормональный фон.

С начала 1970-х гг. проводятся систематические исследования по иммунному статусу человека. Эти исследования позволили установить распространенность иммунодефицита IgG в различных популяционных группах. При этом обращается внимание на вариабельность содержания Ig, а также на отсутствие у определенной группы людей каких-либо клинических проявлений при установленном низком уровне одного из подклассов IgG. Особое внимание уделяется лицам со склонностью к инфекционным заболеваниям респираторной системы (синуситы, тонзиллиты, бронхопневмонии, плевриты). Наиболее часто иммунодефицитное состояние выявлялось среди детей с частыми инфекционными заболеваниями дыхательной системы, склонных к рецидивирующему течению.

Таким образом, в настоящее время иммунодефицитное состояние принято подразделять по IgG на бессимптомные формы и протекающие с клинической картиной инфекционных, аутоиммунных, аллергических заболеваний. Для установления дефицита Ig рекомендуется выполнить у пациента полный клинический анализ крови, определить уровень IgA, -M, -E, -G, а у некоторых больных, особенно детей, определить также уровень IgD. Наиболее изученным является иммунодефицит подклассов IgA и IgG; в последнем случае выделяются подклассы IgG1-IgG4. В большинстве случаев сочетается дефицит как IgG, так и IgA, в чем и состоит суть попытки объясне-

ния высокой склонности данных индивидуумов к инфекционным заболеваниям как верхних, так и нижних отделов дыхательных путей.

Из всех вариантов иммунодефицита IgG наиболее частым является дефицит по 1-му подклассу, т.к. IgG1 составляет $\frac{2}{3}$ от γ -глобулина, то дефицит по данному подклассу Ig всегда сопровождается развитием гипогаммаглобулинемии. С практической точки зрения при выявлении феномена гипогаммаглобулинемии рекомендуется провести исследование по подклассам IgG [9].

Низкая концентрация Ig, возможно, может носить преходящий характер, что можно наблюдать при синдроме вариабельного иммунодефицита. Рекомендуется с течением времени, особенно в период стойкой ремиссии после перенесенного инфекционного заболевания дыхательных путей, повторить исследование на содержание IgG и его 1-го подкласса. Этот диагностический прием позволяет исключить синдром вариабельного иммунодефицита и определить тактику индивидуальной иммуномодулирующей терапии. Встречаемость дефицита IgG1 составляет 4% и часто сочетается с дефицитом IgA, -M.

В клинической картине доминируют 2 группы заболеваний: наиболее часто можно наблюдать как детей, так и взрослых, часто болеющих вирусно-бактериальными заболеваниями дыхательных путей; к другой группе принадлежат больные БА, при этом наиболее часто встречается вирус-индуцированная БА. У некоторых больных описано сочетание иммунодефицита IgG1 с повышением концентрации в сыворотке крови IgA, -M в комбинации с дефицитом IgG3.

Имунодефицит IgG2 наиболее часто встречается в детской популяции по сравнению со взрослыми. Дети с дефицитом данного Ig часто болеют затяжными инфекционными заболеваниями верхнего и нижнего отде-

лов дыхательных путей. Описана комбинированная форма иммунодефицита IgA, -G4 [10].

С IgG2 связан процесс образования антител при воздействии полисахаридного капсульного антигена. При дефиците IgG2 пациенты предрасположены к инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae-b*, *Neisseria meningitidis*. В клинической картине доминируют такие заболевания, как отит среднего уха, синусит, рецидивы бронхита. В более тяжелых случаях развивается пневмония, менингококцемия. При частых обострениях легочных инфекционных заболеваний развиваются бронхоэктазы, может сформироваться хроническая пневмония. Данная категория детей должна быть отнесена к группе высокого риска развития обструктивной болезни легких.

При динамическом исследовании концентрации IgG2 отмечается значительная вариабельность его в зависимости от возраста. У детей первого года жизни концентрация Ig составляет только 20% от регистрируемой у взрослого человека. Необходимо подчеркнуть, что концентрация IgG2 по сравнению с другими подклассами остается наиболее низкой, но к концу первого года и в последующем, на 5-м году жизни, и наконец, к подростковому периоду достигает концентрации взрослого человека. Одним из объяснений динамики концентрации IgG2, которая приводится в литературе, является реакция иммунной системы на полисахаридный комплекс. Наблюдаются индивидуумы с полным отсутствием данного Ig, что связано с мутацией гена γ -2.

С дефицитом IgG2 ассоциирована определенная группа заболеваний. К аутоиммунным заболеваниям относятся системная красная волчанка, ювенильный диабет, первичный синдром Сьегрена, аутоиммунная цитопения, васкулит Шенляйн-Геноха (васкулит IgG).

Заболевания другой группы ассоциированы с первичным дефицитом IgG2 – это атаксия-телеангиэктазия, которая протекает на фоне дефицита синтеза IFN- γ , хронический кожный кандидоз. В литературе описано развитие синдрома приобретенного иммунодефицита на фоне первичного иммунодефицита IgG2, а также при синдроме отторжения при трансплантации органов и тканей. Дефицит Ig описан также при муковисцидозе, лимфоме, тяжелом течении гриппа, аллергическом колите.

По результатам эпидемиологических исследований иммунодефицит IgG2 установлен у 10% больных с бронхоэктазами. В клинической практике необходимо учитывать дефицит Ig при проведении вакцинопрофилактики пневмококковой вакциной, т.к. у таких людей противовакцинальный иммунитет формируется с задержкой. Однако с возрастом физиологический ответ на полисахаридную вакцину восстанавливается.

Дефицит IgG3 чаще встречается у взрослых, чем у детей. Он может быть представлен селективным иммунодефицитом или в комбинации с IgG1; для пациентов этой категории характерен выраженный синдром гипогаммаглобулинемии. IgG3 принимает участие в формировании иммунитета при инфицировании *Moraxella catarrhalis*, *S. pyogenes*, возбудители которых часто встречаются при обострении хронической обструктивной болезни легких и рецидивирующих пневмониях. Обращает на себя внимание тот факт, что нормальное содержание Ig может определяться исходно и после вакцинации не повышается. При оценке иммунодефицита IgG и его подклассов значение придается иммунному ответу после вакцинопрофилактики. Однако каждый из подклассов Ig реагирует на процесс иммунного ответа по-разному, что необходимо учитывать при оценке иммуноде-

фицита. При дефиците IgG3, как правило, сохраняется хороший ответ на полисахаридную антипневмококковую вакцину.

С дефицитом IgG3 ассоциируются такие заболевания, как БА, частые обострения хронического бронхита, инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта, лимфоцитарный менингит, герпетическая инфекция, ювенильный сахарный диабет, рожистый воспалительный процесс. В литературе описан комбинированный иммунодефицит IgG3, который сочетался с дефицитом C2-компонента комплемента.

Дефицит IgG4 является достаточно распространенным в общей популяции и чаще всего протекает бессимптомно. Описаны комбинированные формы дефицита IgG4 с IgA/IgG2. У больных этой категории часто наблюдались повторные пневмонии и бронхоэктазы. С дефицитом IgG4 ассоциированы такие заболевания, как атаксия-телеангиэктазия, аллергический колит, кандидоз слизистых, синдром Дауна, дефицит гормона роста.

Диагностический алгоритм при дефиците IgG и его подклассов включает оценку перенесенных инфекционных заболеваний как верхнего, так и нижнего отделов дыхательных путей. Особое внимание следует обратить на возраст, в котором развились инфекционные заболевания, характер инфекционного процесса, его локализацию, микробиологический пейзаж воспалительного секрета, ответ на проводимую терапию. Необходимо оценить эффективность вакцинопрофилактики и иммунный ответ, особенно на антипневмококковую вакцину. Диагностический алгоритм включает развернутый анализ крови, исследование общего уровня IgG, -M, -A, -E. Рекомендуется провести исследование антител к полисахаридным антигенам – дифтерийному токсину, столбнячному токсину, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, а также компонентам комплемента.

Особое место занимает исследование подклассов IgG и изменение их концентрации в сыворотке крови после проведенной вакцинации. Последнее положение очень важно для правильной трактовки возможного иммунодефицита IgG и его подклассов. Для формирования иммунологического диагноза данную информацию желательно обсудить с клиническим иммунологом. У детей необходимо проводить иммунологическое исследование в разные возрастные периоды – до 2 лет, около 5 лет и в подростковом возрасте. Повторные исследования иммунологического статуса необходимо осуществлять при каждом эпизоде вакцинопрофилактики. Особую группу составляют больные, которые были подвергнуты трансплантации органов и тканей. Клинический опыт накоплен применительно к пациентам с трансплантированными легкими. Согласно протоколу включения в лист ожидания на трансплантацию, они получают серию вакцин; как показывает опыт, больные по-разному реагируют на вводимые вакцины. Некоторые из пациентов нуждались в повторной вакцинации, т.к. у них не сформировался иммунный ответ. В посттрансплантационном периоде, когда больные получают агрессивную иммуносупрессивную терапию, вновь возникает вопрос о необходимости повторного введения вакцин для повышения устойчивости реципиента к инфекционным заболеваниям. Иначе говоря, иммунодефицитное состояние является динамическим процессом и у одного и того же человека оно может протекать по-своему.

Каждый из подклассов IgG оценивается по-разному и требует дифференцированного подхода. Так, при дефиците IgG1 инфекционные заболевания, как правило дыхательных путей, протекают на фоне гипогаммаглобулинемии. Лица этой категории нуждаются в проведении вакцинопрофилактики антип-

невмококковой вакциной. Дефицит IgG2 часто носит комбинированный характер и сочетается с дефицитом IgA, IgG4. Больные с данной формой иммунодефицитного состояния активно реагируют на процесс вакцинации, которая может привести к выравниванию показателей иммунного статуса. Неблагоприятный прогноз описан у лиц с комбинированным иммунодефицитом IgG3 и IgG1; вакцинация не дает обнадеживающих результатов. Наконец, при дефиците IgG и его 4-го подкласса (IgG4) поствакцинальный иммунитет, как правило, формируется. Необходимо подчеркнуть, что оценка иммунного статуса у человека на протяжении его жизни должна производиться несколько раз в зависимости от возраста, переносимого заболевания и формирования поствакцинального иммунитета. В диагностическом процессе необходимо различать первичное и вторичное иммунодефицитные состояния. Существует также определенная группа заболеваний, к которым следует отнести злокачественные новообразования (лейкемия, лимфома и т.п.), а также переносимые инфекционные заболевания (герпетическая группа, грибковые заболевания). Вторичный иммунодефицит может развиваться у лиц, которые получают терапию глюкокортикостероидами (ГКС), иммуносупрессивную терапию, антиэпилептические лекарственные средства и т.п. Вторичные иммунодефициты можно наблюдать при травмах, энтеропатиях, нефротическом синдроме. Табакокурение может стать причиной дефицита IgG2 [11].

Лечебный алгоритм для больных с бессимптомным течением иммунодефицита IgG сводится к наблюдению. Лицам этой категории показана вакцинопрофилактика, и если ответ на полисахаридную антипневмококковую вакцину отсутствует, следует рассмотреть применение конъюгированной вакцины. Не-

обходимо исходить из того, что у пациентов данной группы повышена угроза инфекционных заболеваний тяжелого течения. У контингента с клиническими проявлениями иммунодефицита IgG в период обострения инфекционных заболеваний показана антибактериальная терапия, которая отдельным лицам назначается с профилактической целью. У больных с тяжелым течением инфекционного заболевания и сниженной эффективностью антибактериальной терапии с целью заместительной терапии рекомендуется назначать Ig. При внутривенном введении Ig исходят из расчета 600 мг на 1 кг массы тела каждую 4-ю неделю. При принятии решения о назначении Ig внутривенно необходимо исходить из природы иммунодефицита. Заместительная терапия показана у больных с дефицитом IgG2 и IgG4. Рекомендуется сочетать иммунную терапию с вакцинопрофилактикой. В обычной клинической практике Ig вводится в течение 1–2 лет; как правило, у детей необходимость в этом исчезает по мере взросления. Заместительная терапия Ig может назначаться лицам со сниженным иммунным ответом как на полисахаридную, так и конъюгированную вакцину.

Прогноз у лиц с иммунодефицитом IgG в целом благоприятен. Однако необходимо исходить из активной программы вакцинации детей и взрослых, раннего выявления инфекционных заболеваний и назначения эффективных антибактериальных средств. Если болезнь прогрессирует, то терапией резерва является заместительная терапия Ig. Рекомендуется проводить мониторинг иммунного статуса и исследование подклассов IgG в различных возрастных группах детей и подростков. С течением времени удается добиться хорошего результата при условии соблюдения изложенной программы.

Следует отметить, что иммунодефицит в клинической прак-

тике часто может выявляться у больных БА с частыми инфекционными заболеваниями вирусно-бактериальной природы и сниженной эффективностью терапии ГКС. Таким образом, при тяжелом течении БА рекомендуется не только проводить исследование уровня IgE, но и обращать внимание на возможность течения заболевания на фоне иммунодефицита одного из подклассов IgG. При этих формах БА показана вакцинопрофилактика: сезонная – против гриппа, плановая – с применением антипневмококковой вакцины.

Противоположным иммунодефицитам подклассов IgG является заметное повышение в сыворотке крови одного из них и сниженное содержание Ig других подклассов. Этот феномен получил название моноклональной гаммапатии IgG; его можно диагностировать при миеломной болезни, доброкачественной парапротеинемии и некоторых других лимфопролиферативных заболеваниях человека.

Особое место занимает селективное повышение концентрации IgG4; оно ассоциируется с формированием идиопатического легочного фиброза. Так, в клинической практике описан ретроперитонеальный фиброз, аутоиммунный панкреатит, склерозирующий холангит, гипертрофия слюнных желез, сиаладенит, интерстициальная пневмония и некоторые другие. Объединяющим признаком разнообразных заболеваний этой группы является инфильтрация отечной ткани плазматическими клетками, на поверхности которых определяются рецепторы к IgG4.

Далее представлен обзор заболеваний, ассоциированных с повышенным синтезом IgG4.

Фиброзы, ассоциированные с повышенной продукцией иммуноглобулина G4

Внимание исследователей продолжает привлекать идиопатический фиброз. В последние

годы в литературе накоплен обширный материал по природе фиброзных процессов у человека. Особое внимание привлечено к идиопатическому фиброзу, ассоциированному с повышенным синтезом IgG4 [12, 13].

До недавнего времени данные о возможной патогенетической близости таких заболеваний, как аутоиммунный панкреатит, ретроперитонеальный фиброз, болезнь Микулитца и многие другие, отсутствовали. Прогресс связан с установлением факта, что при разной локализации фибротического процесса и разнообразной клинической картине их объединяет лимфоплазматическая инфильтрация органа-мишени, наличие плазмобластов в периферической крови и повышенный уровень IgG4. В литературе существует несколько терминов для обозначения подобной формы идиопатического фиброза – IgG4-ассоциированные болезни; IgG4-синдром; IgG4-ассоциированные склерозирующие болезни; системные склерозирующие болезни, ассоциированные с IgG4; аутоиммунные заболевания, ассоциированные с IgG4; полиорганный лимфолиферативный синдром, ассоциированный с IgG4; синдром гиперпродукции IgG4; синдром системной продукции IgG4, ассоциированный с пролиферацией плазматических клеток; мультифокальный идиопатический фибросклероз и некоторые другие. В настоящее время принят термин «фиброз, ассоциированный с IgG4» (ФА IgG4) [14, 15].

Патогенетической особенностью выделения ФА IgG4 является установление факта лимфоплазматической инфильтрации фиброзной ткани с положительной реакцией плазматических клеток на IgG4. Воспалительная реакция ткани также сопровождается облитерирующим флебитом, эозинофилией. В сыворотке крови повышается концентрация IgG4 (>135 мг/дл) [16].

В некоторых случаях повы-

шенная концентрация Ig в сыворотке крови не регистрируется, однако сохраняется типичная гистологическая картина. Назначение ГКС при ФА IgG4 может приводить к обратному развитию лимфоплазматической инфильтрации и влиять на концентрацию в сыворотке крови IgG4.

В последние годы проводятся эпидемиологические исследования по распространенности ФА IgG4. Данная форма идиопатического фиброза чаще встречается у пожилых мужчин. Наиболее частыми клиническими формами ФА IgG4 являются ретроперитонеальный фиброз, аутоиммунный панкреатит, тубулоинтерстициальный нефрит. Однако необходимо исходить из положения, что ФА IgG4 может сопровождаться вовлечением в патологический процесс многих других органов. Следует отметить, что строгих эпидемиологических исследований по распространенности ФА IgG4 не проводилось; установлено, что мужчины страдают чаще женщин и идиопатический фиброз у них протекает в более тяжелой форме. Патогенез ФА IgG4 изучен недостаточно. При данной форме фиброза наблюдается как аутоиммунный процесс, так и склонность к аллергическим реакциям. Гистологическая картина ФА IgG4 характеризуется выраженными фиброзными изменениями того органа, который стал местом развития патологического процесса. В отдельных местах на фоне фиброзной ткани можно наблюдать участки инфильтрации ткани лимфоцитами и плазматическими клетками, которые несут рецепторы к IgG4. Вопрос о том, насколько специфично повышение концентрации данного Ig для ФА IgG4, обсуждается в литературе. Основное предположение сводится к тому, что IgG4 не играет патогенетической роли. В качестве довода при этой точке зрения приводятся примеры повышенной продукции IgG4 при болезни Кастлемана, эози-

нофильной гранулеме, синдроме Черджа-Стросс [17].

Первичный иммунологический ответ при ФА IgG4 остается неясным.

Повышенная концентрация IgG4 может свидетельствовать об аутоиммунном воспалительном процессе, как это можно наблюдать при аутоиммунном панкреатите. В пользу этой точки зрения приводятся данные о повышенной концентрации антинуклеарного и антиревматоидного фактора. Описаны аутоантитела к лактоферрину, предполагается связь с *Helicobacter pylori*, иммунные комплексы которых проникают в ткани почек, поджелудочной железы и др. [18].

С повышенной концентрацией IgG4 связано развитие аллергических реакций у человека, что отмечено при аллергическом рините и БА. Следует отметить, что наряду с повышенной продукцией IgG4 выявлено повышение как общего, так и специфического IgE. У значительной части пациентов с ФА IgG4 отмечается повышенная концентрация эозинофилов.

Идентификация CD4 Т-лимфоцитов является важным шагом в понимании аутоиммунного процесса при ФА IgG4. Возможно, цитотоксические лимфоциты продуцируют гранзим В и перфорин, другим медиатором фиброзного процесса является вовлечение в патологический процесс системы IFN, интерлейкина-1. Современная гипотеза происхождения ФА IgG4 предполагает пролонгированное антигенное воздействие на иммунную систему. Особое внимание привлекает локальная форма идиопатического фиброза, которая при полиорганном процессе встречается реже. С длительным воздействием антигена на иммунную систему связано также появление длительноживущих плазмобластов. Появление их в периферической крови рассматривается как один из иммунологических маркеров ФА IgG4.

Клиническая картина ФА IgG4 отличается многообразием проявлений, что определяется степенью фибротического процесса, развитием аутоиммунного воспаления или же аллергической реакцией. Решающее значение в клинических проявлениях ФА IgG4 играет локализация процесса в том или ином органе человеческого организма или в нескольких органах. Фиброзный очаг при ФА IgG4 может локализоваться в орбитальной области, ретроперитонеальном пространстве, поджелудочной железе и т.д., что, естественно, сказывается на клинических проявлениях ФА IgG4. Больше данных накоплено при наблюдении больных с аутоиммунным панкреатитом, ретроперитонеальном фиброзом и стриктурой мочеочника. Малоизученной проблемой является исследование ФА IgG4 с поражением паренхимы легочной ткани. В диагностический и лечебный процесс при ФА IgG4 могут быть вовлечены врачи многих специальностей. Так, в стоматологической практике встречаются пациенты с сиаладенитом, в офтальмологической – с опухолевоподобными изменениями параорбитальной области и гипертрофией слезных желез; в практике хирурга – лица с аутоиммунным панкреатитом, аневризмой аорты, ретроперитонеальным фиброзом, склерозирующим холангитом; в практике уролога – больные со стриктурой мочеочника и другими формами проявления ФА IgG4. Приводится номенклатура ФА IgG4:

- первый тип аутоиммунного панкреатита;
- склерозирующий холангит;
- болезнь Микулича (сиаладенит, дакриоаденит);
- болезнь Кютнера (склерозирующий сиаладенит);
- воспаление орбитальной части глаза (псевдотумор);
- хронический склерозирующий дакриоаденит;
- болезнь Ормонда (идиопатический ретроперитоне-

альный фиброз);

- хронический склерозирующий аортит и периаортит;
- болезнь Риделя (тиреоидит);
- интерстициальный пневмонит;
- интерстициальный и мембранозный гломерулонефрит;
- гипофизит;
- пахименингит.

Лимфаденопатия при ФА IgG4 встречается более чем в 80% случаев. Как правило, она отмечается при других клинических проявлениях ФА IgG4, однако может носить изолированный характер. Интерпретация гистологической картины биоптата лимфатического узла всегда представляет большие трудности. Диагностическим критерием служит обнаружение плазмобластов, несущих на своей поверхности рецепторы к IgG4. Размеры лимфатических узлов превышают 2–4 см. Пакеты лимфатических узлов могут регистрироваться в области корней легких, в забрюшинном пространстве; они не спаяны между собой и при пальпации их консистенция эластична. При гистологическом исследовании обращает на себя внимание их инфильтрация эозинофилами. Лимфоидные фолликулы могут иметь разную морфологическую организацию – мультицентрическую, в виде фолликулярной, псевдотуморозной гиперплазии, другие морфологические варианты. У пациентов с лимфаденопатией корней легких может отмечаться имитация саркоидоза.

Далее рассматриваются отдельные клинические формы ФА IgG4.

Наиболее изученным является аутоиммунный панкреатит; частота его распространения в японской популяции составляет 0,82 случая на 100 тыс. населения [19].

Среди всех форм панкреатита на долю ФА IgG4 приходится около 2%, т.е. аутоиммунный

панкреатит не является доминирующей формой патологии поджелудочной железы. Выделяются несколько клинических вариантов этой формы панкреатита – желтушная, безболевая и псевдотуморозная. Частым сопутствующим заболеванием является развитие сахарного диабета 2-го типа. У большинства пациентов выявляются признаки склерозирующего холангита, лимфаденопатия, гипертрофия слезных и слюнных желез. В дифференциальной диагностике наибольшие трудности представляет рак поджелудочной железы. Повышение в сыворотке крови концентрации IgG4 >134 мг/дл позволяет исключить раковую природу увеличенной в размерах поджелудочной железы, которая инфильтрируется плазматическими клетками и лимфоцитами. При диагностике используются методы имидж-диагностики, при необходимости проводится биопсия поджелудочной железы.

Склерозирующий холангит относится к числу редких заболеваний; выделяется первичный склерозирующий холангит, в противовес которому существует ФА IgG4-склерозирующий холангит. Вторая форма холангита часто наблюдается как проявление экстрапанкреатического аутоиммунного фиброзирующего процесса. Особенно следует подчеркнуть трудности проведения дифференциальной диагностики между двумя формами склерозирующего холангита и карциномой желчевыводящих путей. Трудности возникают и при проведении биопсии и последующей гистологической обработке полученного биоптата. Диагностическим критерием может служить инфильтрация желчных протоков плазматическими клетками и повышенной продукцией IgG4. При холангиокарциноме выявляется нарушение обмена билирубина, что проявляется в развитии обструктивной желтухи.

При ФА IgG4 в патологический процесс могут вовлекаться слюнные и слезные железы. У больных сиаладенитом ФА IgG4 встречается более чем в 17% случаев [19].

У отдельной категории больных сиаладенит предшествует другим клиническим проявлениям ФА IgG4 и часто сочетается с кандидозом слизистой полости рта. Фибротический процесс и облитерирующий флебит часто начинаются с подчелюстных желез. Характерным признаком является инфильтрация пораженных участков лимфоцитами и плазматическими клетками, несущими рецепторы к IgG4; в сыворотке крови можно наблюдать повышенную концентрацию IgG4 и IgE, что может быть использовано при дифференциальной диагностике с болезнью Сьегрена. Сиаладенит часто протекает на фоне аутоиммунного панкреатита, склерозирующего холангита, интерстициального нефрита. Возможно, что сочетание сиаладенита при ФА IgG4 и болезни Сьегрена изучено недостаточно; можно предполагать единый процесс. У некоторых больных этот вариант сиаладенита протекает на фоне сухости слизистых полости рта, глаз, артралгий, что особенно сближает с проявлениями, которые можно наблюдать при болезни Сьегрена.

В практике офтальмологов встречаются пациенты с ФА IgG4. Диагностические трудности возникают при дифференциальной диагностике псевдотуморозных орбитальных образований, которые встречаются у 50% больных. Другим проявлением поражения глаз являются миозиты, возникающие вследствие негранулематозного идиопатического воспалительного процесса с поражением глазного яблока.

Наиболее изученной является клиническая картина ретроперитонеального фиброза. В небольших сериях публикаций

указывается, что у большинства больных с ретроперитонеальным фиброзом отмечалось повышение концентрации IgG4. Фиброзный процесс, как правило, распространялся на инфра-ренальную часть аорты, а также подвздошную артерию. Воспалительный процесс и локальный фиброз могут приводить к нарушению локальной функции того или иного органа. Возможно, так развивается обструктивная уретропатия [19].

Среди редких проявлений описывается вовлечение в фибротический процесс поджелудочной железы, слюнных желез, гипофиза и других органов [19].

Среди редких форм сочетанной патологии описан склерозирующий медиастенит и ретроперитонеальный фиброз [19].

Новые взгляды на развитие аортита и периаортита обусловлены концепцией ФА IgG4. Неинфекционная природа аортита всегда должна рассматриваться с позиции возможного развития ФА IgG4. Согласно последним эпидемиологическим данным по проблеме неспецифического аортита, указанный диагноз устанавливается более чем в 33% случаев [19]. Врачам рекомендуется более активно выявлять неспецифические аортиты, связанные с ФА IgG4.

Не является редкостью также поражение щитовидной железы при ФА IgG4. В литературе описаны наблюдения случаев тиреоидита Риделя и Хашимото.

Поражение легких при фиброзных процессах остается малоизученной проблемой. В последние годы внимание к этой проблеме возросло. Из группы идиопатического легочного фиброза выделены те, которые могут трактоваться как ФА IgG4. Собственное наблюдение из серии легочных проявлений ФА IgG4B будет опубликовано в следующей статье. Описаны наблюдения больных интерстициальной пневмонией, прикорневой аденопатией, единичными

солидными образованиями в легочной паренхиме [20].

У некоторых больных интерстициальная пневмония протекала как один из симптомокомплексов системного заболевания соединительной ткани.

Одной из важных составляющих патологии, обусловленной ФА IgG4, являются заболевания почек. Наиболее часто описывается интерстициальный тубулоинтерстициальный нефрит. Гистологическая картина при этой форме нефрита характеризуется лимфатической и плазматической инфильтрацией почечной ткани. Описаны наблюдения очагового поражения почек (нодулярного характера, что имитировало рак почки). В исследовании японских авторов [21] тубулоинтерстициальный нефрит встречался в 15% случаев, т.е. относительно часто он диагностировался у пациентов с ФА IgG4. Отмечены также экстраренальные проявления – такие как сиаладенит (83%), лимфаденопатия (44%), аутоиммунный панкреатит (39%), дакриoadенит (30%) и поражение легких (26%). По наблюдениям японских специалистов, при развитии тубулоинтерстициального нефрита продемонстрирована гетерогенная картина ФА IgG4, часто напоминая системное заболевание. Часто экстраренальные проявления в клинической картине ФА IgG4 выходят на 1-е место, в то время как нефрит диагностируется при использовании лабораторных методов. У больных нефритом при ФА IgG4 обращает на себя внимание гипокплементемия, что является диагностической особенностью данной формы патологии.

Другими органами и системами, которые могут вовлекаться в процесс идиопатического фиброза, являются кожные покровы (псевдолимфома), гастрит (лимфоцитарно-плазматический гастрит), гепатит, псевдоопухоль молочной железы. При по-

ражении центральной нервной системы описан гипопизит. Единичные случаи описаны с поражением предстательной железы, яичников, перикарда.

Диагноз при ФА IgG4 основывается на результатах исследования биоптатов тканей, вовлеченных в процесс фиброза. Гистологическая картина характеризуется инфильтрацией пораженной ткани лимфоцитами и плазматическими клетками; при иммуногистохимическом анализе выявляются рецепторы к IgG4. Дифференциальный диагноз проводится с васкулитами, псевдотуморозными процессами, гранулематозными заболеваниями. При диагностике ФА IgG4 подчеркивается важность констатации облитерирующего флебита и присутствия эозинофилов. Необходимо определять концентрацию в сыворотке крови IgG4, значительно повышенного у большинства больных. Активный диагностический поиск рекомендуется проводить при панкреатите неясной природы, склерозирующем холангите, билатеральном увеличении слезных и слюнных желез, а также при ретроперитонеальном фиброзе и орбитальном псевдотуморозном процессе. В последнее время внимание уделяется количеству плазмобластов в крови; по результатам мета-анализа (2016) [22] установлена разделительная граница в концентрации IgG4 в сыворотке крови; эта граница колеблется от 135 до 144 мг/дл. Чувствительность данного иммунологического теста составляет 87%, специфичность – 83%.

При постановке диагноза ФА IgG4 необходимо незамедлительно приступить к лечению, даже при отсутствии симптомов заболевания. Это положение основано на том, что за лимфоидной и плазматической инфильтрацией следует фиброзирующий процесс того или иного органа. Фиброз приводит к утрате функции органа-мишени или нескольких органов, восстано-

вить которую уже не удастся [23].

ГКС относятся к лекарственным средствам при ФА IgG4 1-й линии. Больные, у которых удалось добиться значимого клинического эффекта, в последующем переводятся на поддерживающую терапию ГКС. Отмена их в ранние сроки может привести к формированию резистентности их биологического действия. Некоторыми экспертами высказывается мнение о сочетании ГКС с активными иммуносупрессантами уже на начальном этапе лечения. Особенно важно это учитывать при обострении заболевания, в период отмены поддерживающей дозы ГКС. При проведении терапии необходим мониторинг клинических проявлений, большим подспорьем является отслеживание концентрации IgG4.

Обычно продолжительность лечения составляет несколько недель и всегда решается индивидуально. При столь разнообразной клинической картине необходимо учитывать динамику тех или иных симптомов. Так, программа клинического наблюдения больного с аутоиммунным панкреатитом отличается от таковой при заболеваниях органов дыхания. Терапией резерва принято считать назначение моноклональных антител против рецептора фактора некроза опухоли (ритуксимаб).

Заключение

На сегодняшний день рандомизированные исследования отсутствуют, поэтому уровень доказательств еще не установлен. Больше данных накоплено о назначении азатиоприна и микофенолата.

Необходимо подчеркнуть, что лица с ФА IgG4 должны быть отнесены к группе высокого риска развития онкологического заболевания.

Конфликт интересов

Конфликт интересов автором не заявлен. ■

Список литературы

1. Pan Q., Hammarstrom L. Molecular basis of IgG subclass deficiency J. Immunol. Rev. – 2000; 178: 99–110.
2. Burton D.R., Gregory L., Jefferis R. Aspects of the molecular structure of IgG subclasses. Monogr. Allergy. – 1986; 19: 7–35.
3. van der Berg M., Weemaes C.M.R., Cunningham-Rundles C. Isotype defects. In: Sullivan K.E., Stiehm E.R., eds. Immune Deficiencies. Amsterdam: Academic Press Elsevier. – 2014.
4. Jefferis R., Pound J., Lund J., Goodall M. Effector mechanisms activated by human IgG subclass antibodies: clinical and molecular aspects. Ann. Biol. Clin. (Paris). – 1994; 52 (1): 57–65.
5. Pumphrey R.S. Computer models of the human immunoglobulins shape and segmental flexibility. Immunol. Today. – 1986; 7 (6): 17457.
6. Lee S.I., Heiner D.C., Wara D. Development of serum IgG subclass levels in children. Monogr. Allergy. – 1986; 19: 108–121.
7. Morell A., Terry W.D., Waldmann T.A. Metabolic properties of IgG subclasses in man. J. Clin. Invest. – 1970; 49 (4): 673–680.
8. Jefferis R., Reimer C.B., Skvaril F. et al. Evaluation of monoclonal antibodies having specificity for human IgG subclasses: results of an IUIS/WHO collaborative study. Immunol. Lett. – 1985; 10 (3–4): 223–252.
9. Braconier J.H., Nilsson B., Oxelius V.A., Karup-Pedersen F. Recurrent pneumococcal infections in a patient with lack of specific IgG and IgM pneumococcal antibodies and deficiency of serum IgA, IgG2 and IgG4. Scand. J. Infect. Dis. – 1984; 16 (4): 407.
10. Hammarstrom L., Smith C.I. IgG subclasses in bacterial infections. Monogr. Allergy. – 1986; 19: 122.
11. Briere E.C., Rubin L., Moro P.L. et al. Prevention and control of *Haemophilus influenzae* type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR Recomm. Rep. – 2014; 63 (RR-01): 1–14.
12. Stone J.H., Zen Y., Deshpande V. IgG4-related disease. N. Engl. J. Med. – 2012; 366 (6): 539–51. DOI: 10.1056/NEJMra1104650.
13. Kamisawa T., Zen Y., Pillai S., Stone J.H. IgG4-related disease. Lancet. – 2015; 385 (9976): 1460–1471. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60720-0.
14. Khosroshahi A., Stone J.H. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. Curr. Opin. Rheumatol. – 2011; 23 (1): 57–66. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283418057.
15. Okazaki K., Uchida K., Koyabu M. et al. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. J. Gastroenterol. – 2011; 46 (3): 277–288. DOI: 10.1007/s00535-011-0386-x.
16. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y. et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. Mod. Rheumatol. – 2012; 22 (1): 1–14. DOI: 10.1007/s10165-011-0508-6.
17. Aalberse R.C., Stapel S.O., Schuurman J., Rispens T. Immunoglobulin IG4: an odd antibody. Clin. Exp. Allergy. – 2009; 39 (4): 469–477. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03207.x.
18. Zen Y., Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. Curr. Opin. Rheumatol. – 2011; 23 (1): 114–118. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283412f4a.
19. Sah R.P., Chari S.T, Pannala R. et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. Gastroenterology. – 2010; 139 (1): 140–148. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.054.
20. Matsui S., Yamamoto H., Minamoto S. et al. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. Respir. Invest. – 2016; 54 (2): 130–132. DOI: 10.1016/j.resinv.2015.09.002.
21. Saeki T., Nishi S., Imai N. et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Kidney Int. – 2010; 78 (10): 1016–1023. DOI: 10.1038/ki.2010.271.
22. Hao M., Liu M., Fan G. et al. Diagnostic value of serum IgG4 for IgG4-related disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). – 2016; 95 (21): e3785. DOI: 10.1097/MD.0000000000003785.
23. Khosroshahi A., Wallace Z.S., Crowe J.L. et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. Arthritis Rheumatol. – 2015; 67 (7): 1688–1699. DOI: 10.1002/art.39132.

Впервые опубликовано в журнале «Пульмонология», №27 (3), 2017 г., стр. 311–319.

Кашель и его лечение



Т.Н. Самаль
К.м.н., доцент кафедры детских болезней БГМУ
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск.

Кашель – это защитный рефлекс, направленный на восстановление проходимости дыхательных путей и мукоциллиарного транспорта бронхиального секрета. Кашель является одним из самых частых проявлений заболеваний респираторного тракта. Он возникает при раздражении рецепторов блуждающего нерва в рефлексогенных зонах, расположенных на задней поверхности надгортанника, в гортани, в области голосовых связок и подсвязочного пространства, в бифуркации трахеи и местах ответвления главных и сегментарных бронхов, на плевре. Количество рецепторов в бронхах убывает по мере уменьшения их диаметра. Начиная с мелких бронхов кашлевые рецепторы отсутствуют («немая зона»).

Основными раздражителями кашлевых рецепторов являются: наличие мокроты или слизи в дыхательных путях, воспаление респираторного тракта, колебания температуры и влажности вдыхаемого воздуха, аллергены, инородные тела, опухоли, папилломы, гипервентиляция. Редкие кашлевые толчки физиологичны, они удаляют скопление слизи и слюны над входом в гортань; так здоровые дети 9-12 лет кашляют в среднем 11,3 раза в день.

Чаще всего кашель является одним из симптомов острого инфекционного процесса в верхних (ОРВИ, ангины, фарингиты, тонзиллиты, ларингиты) и нижних (трахеиты, бронхиты, пневмонии) дыхательных путей, а также аллергического воспаления и бронхиальной обструкции.

Характер кашля зависит от причин его вызывающих и требует различных терапевтических подходов.

Механизмы возникновения кашля, особенно у маленьких

детей, существенно отличаются от таковых у взрослых, и стандартное назначение противокашлевых препаратов может не помочь кашляющему ребенку, но ухудшить его состояние. У детей раннего возраста имеется недостаточность функции мерцательного эпителия, синтеза сурфактанта, несостоятельность сократительного аппарата бронхов, наряду с высокой гидрофильностью тканей и богатой васкуляризацией. Это приводит к тому, что воспалительный процесс в бронхах сопровождается выраженным отеком и нарушением «скольжения» слизи с развитием бронхиальной обструкции и непродуктивного кашля.

Каждый возбудитель вызывает характерные изменения слизистой оболочки дыхательных путей. Вирусы парагриппа, риновирусы и цитомегаловирус приводят к атрофии эпителия с его отторжением, образованием крупноклеточных инфильтратов, что сопровождается формированием обструкции бронхов и ателектазов.

Клинические проявления кашля варьируют от сильного мучительного, сопровождающегося рвотой, беспокойством и/или болевым синдромом, до незаметного для самого больного покашливания. Лечение требует только кашель, влияющий на самочувствие больного. Продуктивный кашель должен рассматриваться как адекватная защитная реакция и, как правило, не нуждается в лечении. Исключение составляет кашель с обильной мокротой, когда имеется риск ее аспирации, например, у детей с тяжелой патологией ЦНС, миопатией новорожденных, недоношенных детей.

Хорошими методами удаления мокроты служат физические методы лечения – массаж в дренажном положении и вибрационный массаж, кинезотерапия.

Принципы медикаментозной терапии у детей, таким образом, могут быть представлены следующим образом. Противокашлевые средства показаны при непродуктивном, мучительном

кашле, приводящем к нарушению сна, аппетита, общему истощению ребенка. Эти препараты могут применяться у детей любого возраста при фаринго-ларинготрахеите, начальных проявлениях бронхита. Влажный кашель является противопоказанием к их назначению.

Муколитические препараты показаны при продуктивном и малопродуктивном кашле с вязкой, трудноотделяемой мокротой. Муколитики нельзя комбинировать с противокашлевыми средствами.

Отхаркивающие лекарственные средства могут назначаться при кашле, не сопровождающемся наличием вязкой мокроты, но отделение ее затруднено. Назначения муколитических и отхаркивающих препаратов желательно проводить на фоне массажа и кинезотерапии.

Продуктивный кашель, не влияющий на самочувствие, на фоне обратного развития воспа-

лительного процесса в органах дыхания, в медикаментозной терапии не нуждается.

При лечении важно соблюдать рекомендации касательно питьевого режима, диеты, коррекции образа жизни и других обстоятельств, способствующих выздоровлению. К ним относятся:

- контроль за чистотой и влажностью воздуха в помещении больного;
- потребление достаточного количества теплой жидкости (вода, травяные отвары, чай, морсы и пр.);
- соблюдение постельного или домашнего режима;
- исключение из рациона продуктов, оказывающих раздражающее действие на слизистую дыхательных путей (острые, пряные, чрезмерно кислые и сладкие, горячие и холодные блюда).

ГЕДЕЛИКС разжижает секрет и расширяет дыхательные пути.

Обладает выраженным отхаркивающим и бронхолитическим действием!

Эффективно устраняет сухой и влажный кашель!

ГЕДЕЛИКС:

- Разрешен к применению у новорожденных
- Практический не имеет противопоказаний (*повышенная чувствительность (аллергии) к листьям плюща, беременность и период лактации, наследственная непереносимость фруктозы)
- Не содержит спирта, сахара, красителей
- Приятный вкус

ГЕДЕЛИКС эффективный и безопасный препарат от кашля.

Обе формы растительного препарата Геделикс сироп/капли показаны в комплексной терапии лечения заболеваний органов дыхания, эффективен при двух видах кашля сухой/влажный. ■

Геделикс®

Номер регистрационного удост: № РК-ЛС-5№012401
Дата выдачи: 03.02.2014
Дата истечения регистрационного удостоверения: 03.02.2019

Геделикс® сироп от кашля

Геделикс® s.a.

Торговое название
Геделикс®

Лекарственная форма
Сироп, 100 мл

Состав
100 мл сиропа содержит
активного вещества – плюща листьев экстракта (2,2–2,9:1) – 0,8000 г,
вспомогательные вещества: макрогола глицерингидроксистеарат, масло аниса звездчатого, гидроксизтилцеллюлоза, сорбитол раствор 70%, пропиленгликоль, глицерин, вода очищенная.

Показания к применению

- в комплексной терапии при острых воспалительных заболеваниях дыхательных путей
- симптоматическое лечение хронических воспалительных заболеваний бронхов.

Способ применения и дозы
Для приема внутрь.
Геделикс® сироп от кашля рекомендуется принимать неразбавленным и запивать достаточным количеством жидкости (желательно воды).

Продолжительность приема:
Без консультации с врачом длительность приема сиропа Геделикс® не должна превышать семи дней.

Побочные действия
Очень редко

- аллергические реакции: одышка, отеки, покраснения кожи, зуд, отек Квинке, крапивница, экзантема

Иногда

- расстройства желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, понос у пациентов с повышенной чувствительностью.

В случае выраженного проявления одной из приведенных побочных реакций или побочных действий, не указанных в настоящей инструкции, сообщите об этом Вашему врачу или фармацевту.

Противопоказания

- повышенная чувствительность (аллергия) к листьям плюща или другим компонентам препарата Геделикс® сироп от кашля
- дефицит фермента аргининсукцинатсинтетазы (нарушение обмена цикла мочевины)
- беременность и период лактации
- наследственная непереносимость фруктозы.

Лекарственные взаимодействия
Взаимодействия с другими лекарственными средствами до настоящего времени неизвестны.

Особые указания
Особых мер предосторожности не требуется.
Не следует превышать рекомендованную суточную дозу препарата. Если жалобы сохраняются в течение длительного времени или при возникновении одышки, повышении температуры, а также при отхождении гнойной мокроты или мокроты с кровью, следует незамедлительно обратиться к врачу.

Указание для больных сахарным диабетом:
Геделикс® сироп от кашля не содержит сахара и алкоголя и поэтому подходит для больных сахарным диабетом и пациентов, которым следует избегать приема алкоголя. 5 мл сиропа содержат 1,75 г сорбита, что составляет примерно 0,15 хлебных единиц (ХЕ). 1 хлебная единица соответствует количеству продуктов питания, в котором содержится 12 г углеводов.

Применение у детей
Детям до 1 года препарат применяется по назначению врача.
Беременность и период лактации

Геделикс® сироп от кашля не следует применять в период беременности и кормления грудью, в связи с отсутствием достаточных данных клинических исследований. **Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами**
Особых мер предосторожности не требуется

Геделикс® Сироп	На 1 приём	Кратность
Дети с 0 до 1 года	2,5 мл	1 раз/день
Дети 1 года	2,5 мл	3 раза/день
Дети 4–10 лет	2,5 мл	4 раза/день
Взрослые и дети от 10 лет	5 мл	3 раза/день

Торговое название
Геделикс® s.a.

Лекарственная форма
Капли для приема внутрь

Состав
100 мл раствора содержит
активного вещества – плюща листьев экстракта (2,2–2,9:1) – 4,000 г,
вспомогательные вещества: пропиленгликоль, глицерин, масло аниса звездчатого, масло эвкалиптовое, ментол, масло мятное водорастворимое

Показания к применению

- в комплексной терапии при острых воспалительных заболеваниях дыхательных путей
- симптоматическое лечение хронических воспалительных заболеваний бронхов.

Способ применения и дозы
Для приема внутрь.
Капли следует принимать с достаточным количеством воды. Для маленьких детей препарат рекомендуют разбавить чаем или фруктовым соком.

Продолжительность приема:
Без консультации с врачом длительность приема Геделикс® s.a., капли для приема внутрь, не должна превышать семи дней.

Побочные действия
Очень редко

- аллергические реакции: одышка, отеки, покраснения кожи, зуд, отек Квинке, крапивница, экзантема

Иногда

- расстройства желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, понос у пациентов с повышенной чувствительностью.

У грудных детей и детей до 2-х лет Геделикс® s.a., капли для приема внутрь, может вызвать ларингоспазм с последующими тяжелыми нарушениями дыхания.

В случае выраженного проявления одной из приведенных побочных реакций или побочных действий, не указанных в настоящей инструкции, сообщите об этом Вашему врачу или фармацевту

Противопоказания

- повышенная чувствительность (аллергия) к листьям плюща или другим компонентам препарата Геделикс, s.a., капли для приема внутрь;
- дефицит фермента аргининсукцинатсинтетазы (нарушение обмена цикла мочевины);
- грудным детям и детям до 2-х лет (риск развития ларингоспазма);
- большой бронхиальной астмой или другими заболеваниями дыхательных путей, которые сопровождаются выраженной повышенной чувствительностью дыхательных путей;
- беременность и период лактации

Вдыхание паров ментола, мятного масла и масла эвкалиптового может привести к нарушениям дыхания или спровоцировать астматический приступ.

Для грудных детей и детей до 2-х лет предлагаются другие лекарственные средства.
Лекарственные взаимодействия
Взаимодействия с другими лекарственными средствами до настоящего времени неизвестны.

Особые указания
Не следует превышать рекомендованную суточную дозу препарата. Если жалобы сохраняются в течение длительного времени или при возникновении одышки, повышении температуры, а также при отхождении гнойной мокроты или мокроты с кровью, следует незамедлительно обратиться к врачу.

Указание для больных сахарным диабетом:
Геделикс® s.a., капли для приема внутрь, не содержит сахара и алкоголя и поэтому подходит для больных сахарным диабетом и пациентов, которым следует избегать приема алкоголя.

Беременность и период лактации
Лекарственный препарат не следует применять в период беременности и кормления грудью, в связи с отсутствием достаточных данных клинических исследований. **Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами**
Особых мер предосторожности не требуется.

Геделикс® Капли	На 1 приём	Кратность
Дети 2–4 года	16 капель	3 раза/день
Дети 4–10 лет	21 капля	
Взрослые и дети от 10 лет	31 капля	

Производитель
«Кревель Мойзельбах ГмбХ»
Кревельштрассе 2 D-53783 Айторф Германия

Владелец регистрационного удостоверения
«Кревель Мойзельбах ГмбХ», Германия

Условия отпуска из аптек
Без рецепта

УДК 616.243092.19

Нитрозивный и оксидативный стресс при заболеваниях органов дыхания



С.К. Соодаева^{1,2} – д.м.н., профессор, И.А. Климанов¹ – к.м.н., Л.Ю. Никитина³ – д.м.н.,
¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, г. Москва
² ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва
³ БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск

Заболевания органов дыхания сопровождаются интенсификацией свободнорадикальных процессов на разных уровнях биологической организации организма с одновременным напряжением и последующим угнетением различных звеньев антиоксидантной защиты, что приводит к развитию оксидативного (ОС) и нитрозивного (НС) стресса. Рассмотрены основные механизмы развития и инициации ОС и НС при патологии легких. Охарактеризованы системы антиоксидантной защиты респираторного тракта. Представлены результаты исследования маркеров НС и ОС при различных заболеваниях респираторного тракта. Показано, что НС и ОС являются многоуровневыми сложнорегулируемыми процессами, существующими и развивающимися в нераздельной связи с рядом физиологических и патофизиологических процессов. Изучение механизмов НС и ОС способствует улучшению качества диагностики и побуждает к разработке новых терапевтических подходов и агентов, воздействующих на отдельные звенья патогенеза.

Ключевые слова: нитрозивный и оксидативный стресс, свободнорадикальные процессы, активные формы кислорода, активные формы азота, системы антиоксидантной защиты, метаболиты оксида азота, конденсат выдыхаемого воздуха, хроническая обструктивная болезнь легких, антиоксидантная терапия.

S.K. Soodaeva^{1,2} – Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory, I.A. Klimanov¹ – Candidate of Medicine, Senior Researcher, L.Yu. Nikitina³ – Doctor of Medicine, Head of Department

¹ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Moscow

³ Khanty-Mansiyskaya State Medical Academy, Khanty-Mansiysk

Nitrosative and oxidative stresses in respiratory diseases

Respiratory diseases are accompanied by activation of free radical-related processes with enhancement and subsequent suppression of different parts of antioxidant defense. This could result in development of oxidative and nitrosative stresses. General mechanisms of development of oxidative and nitrosative stresses in respiratory diseases as well as antioxidant defense of respiratory system have been described in this review. Markers of oxidative and nitrosative stresses in different respiratory pathology were investigated. Oxidative and nitrosative stresses are multi-level processes with intricate regulation which are closely related to other physiological and pathophysiological processes. Investigation of mechanisms of oxidative and nitrosative stresses could improve diagnostics and contribute to development of new therapeutic approaches and agents.

Keywords: oxidative and nitrosative stresses, free radical processes, reactive oxygen species, reactive nitrogen species, antioxidant defense, nitric oxide metabolites, exhaled breath condensate, chronic obstructive pulmonary disease, antioxidant therapy.

Большинство заболеваний респираторного тракта (РТ) сопровождаются интенсификацией свободнорадикальных процессов на разных уровнях биологической организации организма с одновременным напряжением и последующим угнетением различных звеньев антиоксидантной (АО) защиты, что приводит к развитию оксидативного стресса (ОС) – дисбаланса в системе активных форм кислорода (АФК) и АО-защиты организма [1–3].

В последнее десятилетие большое внимание уделяется изучению молекулярных механизмов развития как ОС, так и нитрозивного стресса (НС) – дисбаланса между активными формами азота (АФА) и АО-системой при заболеваниях легких, выявлению прогностических и диагностических маркеров в различных биологических средах, выяснению возможностей терапевтического влияния на различные звенья ОС и НС. Эти процессы неотъемлемо связаны с развитием и течением воспалительных и других физиологических и патофизиологических механизмов, являющихся патогенетическими звеньями развития

заболевания. Иницирование ОС и НС может происходить экзогенным и/или эндогенным путями [2, 4–7].

Активация оксидативного и нитрозивного стресса в респираторном тракте

Для органов дыхания экзогенный путь инициации ОС и НС является наиболее актуальным. Так, ежедневно через легкие человека проходит около 8000 л воздуха, содержащего различные газы (кислород, летучие оксиды), инфекционные агенты (бактерии, вирусы, грибы), загрязнители, аллергены, которые обладают прооксидантными эффектами. Основные аэрозагрязнители городской атмосферы – взвешенные частицы, представляющие собой вариabельную композицию органических и неорганических соединений с углеродным ядром. Индуцированный аэрозагрязнителями ОС и повреждение РТ происходит с участием металлов переменной валентности, следовые количества которых входят в состав взвешенных частиц. Помимо возможности инициации ОС и НС прооксидантами, во вдыхаемом воздухе могут содержаться в значительных количествах свободные радикалы. В газовой фазе 1 затяжки табачного дыма содержится около 10^{15} свободных радикалов, включая супероксид-анион и гидроксильные радикалы. Среди экзогенных факторов инициации окислительных процессов в организме следует также рассматривать коротковолновое электромагнитное излучение (ультрафиолетовое, рентгеновское и т.п.) [8–10].

Эндогенный путь инициации ОС и НС представлен большим разнообразием механизмов. Огромное число биохимических процессов в живой клетке сопровождаются окислительно-восстановительными реакциями. Одним из основных внутриклеточных источников свободнорадикальных форм является митохондриальное дыхание: 1–2% электронов могут «утекать» из дыхательной цепи [10]. В живых системах радикалы и

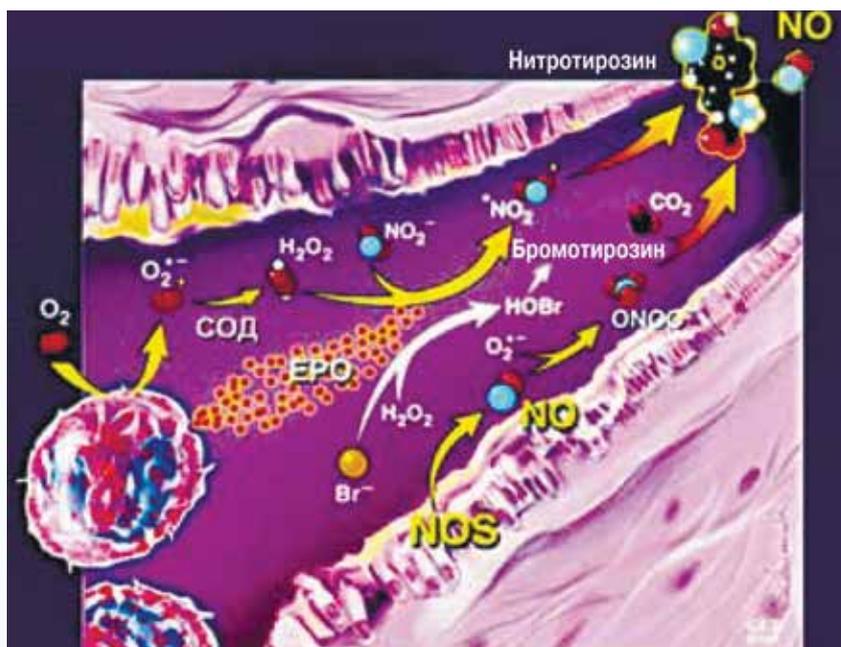


Рисунок 1. Образование активных форм азота и активных форм кислорода в легких

Примечание: СОД – супероксиддисмутаза; NOS – NO-синтаза; ЕРО – эритропоэтин.

другие высокоактивные оксиданты образуются различными путями. Выделяются т.н. первичные радикалы, которые образуются ферментативным путем – это супероксид-анион радикал и оксид азота (NO), которые дают начало 2 пулам высокоактивных групп молекул, получивших название АФА и АФК [11]. Деление на АФА и АФК достаточно условное, т.к. в ходе биохимических процессов радикальные и нерадикальные формы этих групп соединений реагируют друг с другом. Первичные радикалы, взаимодействуя с различными соединениями из своего микроокружения, образуют вторичные, третичные и т.д. радикальные формы, высокоактивные нерадикальные формы, стабильные продукты (рис. 1). К АФК относятся супероксид-анион радикал (O_2^-), гидроксильный радикал (OH·), пероксильный радикал (HO_2) и алкоксильный радикал (RO·). В процессе реакций образуются производные АФК, каковыми являются пероксид водорода (H_2O_2) и липопероксиды (ROOH). К АФА относятся NO, другие высшие оксиды азота, нитриты и пероксинитрит ($ONOO^-$). В генерации супероксид-анион радикала

участвуют оксидазы: никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН)-оксидаза, ксантиноксидаза, цитохром Р450-оксидаза и т.п. [2, 11, 12]. Образование NO происходит при помощи ферментов NO-синтаз (NOS) в NO-синтазной составляющей цикла NO и при участии нитрит/нитрат-редуктазных систем в NO-синтаза-независимой составляющей цикла [13].

Широко известна также физиологическая роль NO в РТ (рис. 2): регуляция базального тонуса и проницаемости сосудов, модуляция реактивности бронхов, антимикробная защита [14, 15]. Изучена способность NO регулировать секрецию бронхиальной слизи, основным источником которой служат железы, располагающиеся в подслизистом слое бронхов. В работе M. Nagaki et al. эффект ингибиторов NO-синтазы L-NAME и L-NMMA на секрецию гликопротеинов муцина изучался при помощи определения осаждаемых трихлоруксусной кислотой гликоконъюгатов при исследовании эксплантов и изолированных подслизистых желез человека [14, 15]. При этом ингибиторы NO-синтазы не оказывали непосредственного

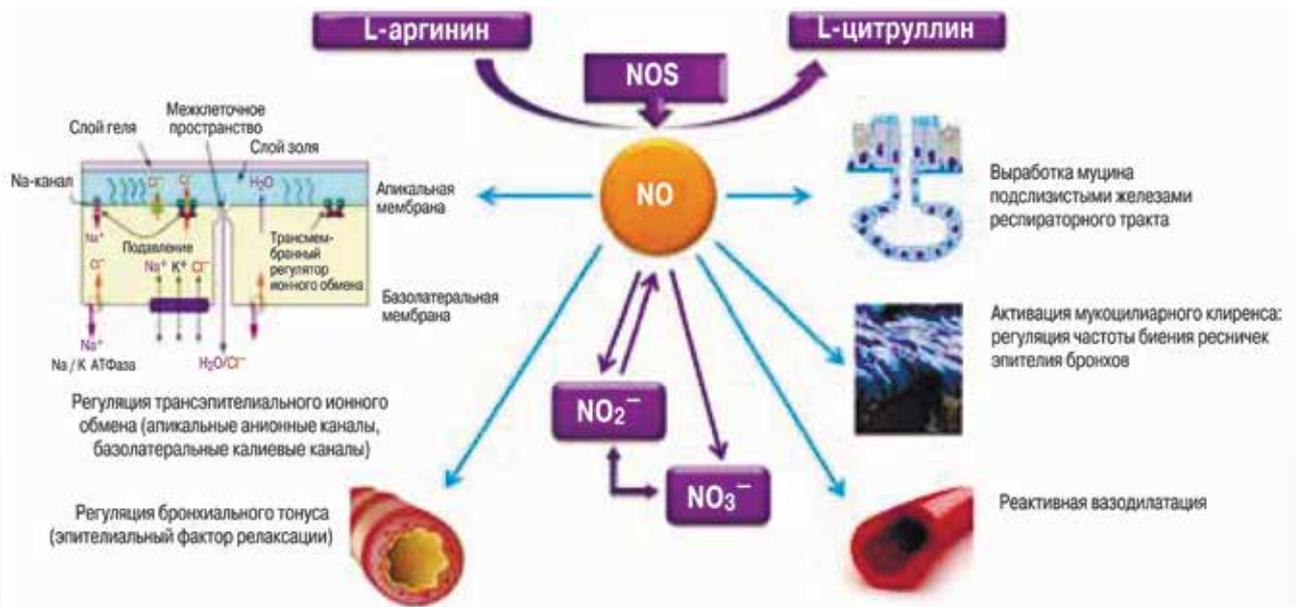


Рисунок 2. Бронхопротективные свойства оксида азота

Примечание: NOS – NO-синтаза; АТФаза – аденозинтрифосфатаза.

влияния на секрецию гликопротеинов, подавляя метахолин и брадикинин-индуцированную секрецию в изолированных железах [14, 15]. Кроме того, изосорбида динитрат как источник NO способствовал значимому повышению секреции муцина. Результаты приведенного исследования свидетельствуют о стимулирующем эффекте эндогенного NO на выработку муцина подслизистыми железами РТ [14, 15].

Ингибиторы NO-синтазы обладают способностью замедлять частоту биения ресничек эпителиоцитов РТ коров, стимулированных изопротеренолом, брадикинином, субстанцией Р. Данный эффект полностью обратим при добавлении предшественника NO L-аргинина, что свидетельствует об NO-зависимом механизме стимуляции двигательной активности ресничек названными соединениями. Цилиарная моторика также активируется под действием фактора некроза опухоли- α и интерлейкина- 1β , вырабатываемых альвеолярными макрофагами под действием индуцибельной NO-синтазы [14, 15]. Это стимулирующее воздействие блокируется L-NMMA и восстанавливается при добавлении L-аргинина, подтверждая регулируемую роль индуцибельной NO-синтазы в его реализации [14, 15].

Помимо активности моторики

ресничек, эффективность мукоцилиарного клиренса определяется и свойствами жидкости, покрывающей респираторный эпителий, состав и объем которой, в свою очередь, зависит от транспорта электролитов. Функциональная активность ионных каналов также в значительной степени подвержена модулирующему действию NO. Молекула NO активирует как апикальные анионные каналы, так и базолатеральные калиевые каналы по циклическому гуанозинмонофосфат (цГМФ)-зависимому пути, выступая в качестве физиологического регулятора трансэпителиального ионного обмена [14, 15].

Экспериментально подтверждена способность эндогенного NO оказывать модулирующее влияние на бронхиальную гиперреактивность (БГР), индуцируемую различными медиаторами. Так, P. Nijkamp et al. (1993) выявлена гистамин-индуцированная бронхоконстрикция у морских свинок под действием ингибитора NO-синтазы *in vivo*, а также дозозависимое сокращение гладкой мускулатуры трахеальной трубки морской свинки под действием гистамина *in vitro* [14, 15]. В исследовании F.L. Ricciardolo et al. продемонстрирована NO-зависимая регуляция бронхоконстрикции, индуцированной брадикинином,

лимонной кислотой, селективным агонистом тахикинина NK1 и протеаз-активируемым рецептором-2 у морских свинок [14, 15].

Внутрипросветная перфузия препаратов интактной трахеальной трубки морских свинок брадикинином, эндотелином-1, субстанцией Р, аденозином и кальцитонин-ген-связанным белком приводила к дозозависимой релаксации [14, 15]. При этом добавление ингибитора NO-синтазы сопровождалось сокращением трахеальной трубки, что подтверждает NO-зависимый механизм расслабления дыхательных путей. Этот же эффект воспроизводился при удалении респираторного эпителия. Следовательно, эпителий РТ является основным источником эндогенного NO, препятствующего бронхоконстрикции под действием различных триггеров. Приведенные результаты исследований подчеркивают значимую роль респираторного эпителия в регуляции БГР, он является не просто физиологическим барьером между бронхоконстрикторными стимулами и гладкими миоцитами, а модулятором бронхиального тонуса посредством высвобождения эпителиальных факторов расслабления.

В дальнейших исследованиях продемонстрировано быстрое (в пределах 2 с.) высвобождение NO в

респираторном эпителии морских свинок, индуцированное брадикинином. Данный феномен отсутствовал в собственном слое, свободном от ионов кальция [14, 15]. Следовательно, эндогенное высвобождение NO с целью бронхопротекции происходит при участии кальций-зависимой конститутивной NO-синтазы.

Дополнительным механизмом реализации бронхопротективных свойств NO в дыхательных путях является цГМФ-зависимый эффект гладких миоцитов бронхов. Так, продемонстрировано индуцированное брадикинином увеличение содержания цГМФ в дыхательных путях морских свинок. Данный эффект блокировался при добавлении ингибиторов NO-синтазы, что свидетельствует о роли цГМФ в качестве конечного медиатора NO-зависимой эпителиальной бронхопротекции [14, 15].

По результатам исследований, проведенных *in vitro* и *in vivo*, показано, что БГР, вызванная экспозицией аллергенов, не усиливается при предварительном добавлении ингибиторов NO-синтазы. Вирус-индуцированная БГР полностью блокируется при экспозиции L-аргинина, что демонстрирует взаимосвязь данного синдрома с дефицитом эндогенного NO. Также установлено, что дефицит выработки NO конститутивной NO-синтазой у морских свинок ведет к прогрессированию БГР в рамках ранней аллергической реакции (4–6 ч. после экспозиции аллергена), а восстановление уровня NO при помощи индуцибельной NO-синтазы способствует обратному развитию БГР в более поздние сроки (24–48 ч.). Такие выводы сделаны на основании отсутствия эффекта от ингаляции специфического ингибитора индуцибельной NO-синтазы аминоксантидина на гистамин-индуцированную БГР после ранней аллергической реакции и значимой активации снижающейся БГР при ингаляции препарата в фазу позднего аллергического ответа [14, 15].

Кроме того, установлено, что

при ингаляции липополисахаридов морскими свинками подавлялась продукция NO со снижением его содержания в РТ, что совпадало с увеличением гистамин-индуцированной гиперреактивности (через 1 ч. после экспозиции). Через 48 ч. после ингаляции БГР к гистамину уменьшалась одновременно с повышением уровня метаболитов NO в бронхоальвеолярном лаваже, предполагая возобновление синтеза NO при активации экспрессии гена индуцибельной NO-синтазы под действием ядерного транскрипционного фактора-kB (NF-kB) [14, 15].

Продемонстрированные NO-зависимые механизмы бронходилатации, активации мукоцилиарного клиренса, бронхопротективные свойства NO в отношении БГР приобретают решающее значение в условиях повышенной нагрузки на РТ.

Вместе с тем в последние десятилетия накоплена значительная доказательная база о вкладе NO в патогенез многих заболеваний РТ. Так, суммарная концентрация нитратов и нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) статистически значимо отличается от контроля при всех степенях тяжести течения бронхиальной астмы (БА). Отмечено повышение уровня суммарной концентрации нитратов и нитритов в КВВ при обострении БА легкой степени, его снижение в ходе проводимой терапии и отсутствие статистически значимых различий между указанными параметрами у взрослых и детей [16].

Концентрация 3-нитротирозина в КВВ при БА увеличивается при легкой степени у пациентов, не получающих глюкокортикостероиды (ГКС), но снижена по сравнению с контрольной группой при средней и тяжелой БА на фоне лечения ингаляционными ГКС. Уровень 3-нитротирозина коррелирует с уровнем выдыхаемого NO только при легкой БА [16, 17]. Уровень нитрозотиолов изучался при БА легкой и средней степени тяжести течения. Отмечено увеличение этого

параметра при БА средней степени тяжести в сравнении с контролем и легкой БА [16, 18].

При хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) результаты исследований уровня выдыхаемого NO противоречивы. Вместе с тем установлено, что курение и тяжесть течения заболевания являются наиболее важными факторами, влияющими на данный показатель. У активных курильщиков с тяжелой ХОБЛ (особенно в сочетании с легочным сердцем) продемонстрированы более низкие уровни выдыхаемого NO по сравнению с таковыми у бывших курильщиков с нетяжелой ХОБЛ. Увеличение выдыхаемого NO зарегистрировано у пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ. Следует отметить, что показатель возвращался к контрольным значениям только месяцы спустя после выписки из стационаров пациентов, получавших курсы системных ГКС. Этот факт подтверждает различные механизмы воспаления при ХОБЛ и чувствительной к ГКС БА. Ацидоз, часто сопровождающий острую вентиляционную респираторную недостаточность, связанную с обострением ХОБЛ, также может способствовать увеличению выдыхаемого NO [19].

Другие нарушения, связанные с активацией НС, включают бронхоэктазы, активный легочный саркоидоз, активный фиброзирующий альвеолит и реакцию отторжения аллотрансплантата легких [19].

При муковисцидозе в стадии ремиссии происходит увеличение содержания нитрит-аниона в КВВ [20], в отличие от содержания NO в выдыхаемом воздухе [21]. Так, в работе W. Formanek et al. [20] показано увеличение содержания в мокроте пациентов с муковисцидозом нитрат-аниона и нитротирозина при нормальном уровне NO в выдыхаемом воздухе. При увеличенной продукции NO и супероксид-анион-радикала увеличения содержания NO в КВВ может и не произойти, т.к. константа реакции супероксида с NO выше, чем константа его реакции с супероксид-

дисмутазой (СОД) [22, 23].

В настоящее время [13] концепция цикла оксида азота, включающая и NO-синтазную, и NO-синтаза-независимую составляющую его синтеза, и сопутствующий каскад окислительно-восстановительных, в разной степени обратимых реакций, расширена, показана роль не NO-синтазных составляющих цикла (рис. 3).

Определена роль микробиоты человека в цикле оксида азота, роль значимых компонентов нитрит- и нитрат-редуктазных систем в цикле оксида азота, механизмы их активации и дезактивации (участие ферментов, кофакторов, гомеостатических показателей и др.) при различных условиях, что позволяет детализировать механизмы регулирования цикла NO для таргетного воздействия терапевтических агентов [13].

Маркеры оксидативного и нитрозивного стресса при заболеваниях легких

Изучение динамики концентраций АФА и АФК в живом организме и в клинической практике в особенности является весьма проблематичным в связи со спецификой регистрируемых соединений. Время жизни большинства АФА и АФК составляет сотые доли секунды и менее. Соответственно, как к методикам, так и к биосредам, в которых происходит мониторинг динамической концентрации оксидантов, предъявляется ряд требований практического свойства, отличающихся простотой использования и воспроизводимостью результатов. В этой связи преимущественно обладают неинвазивные методики и биосреды для изучения ОС и НС в РТ – КВВ и сам выдыхаемый воздух. КВВ представляет собой жидкость, образующуюся в результате охлаждения и последующей конденсации выдыхаемого воздуха, поэтому ее состав определяется составом выдыхаемого воздуха. Для определения ОС в РТ используются показатели крови, которые, как правило, являются отражением системного изменения



Рисунок 3. Метаболизм оксида азота, синтез активных форм азота

Примечание: NO₂⁻ – нитрит-анион; NO₃⁻ – нитрат-анион; ONOOH – пероксиазотистая кислота; МПО – миелопероксидаза; HOCl – хлорноватистая кислота.

редокс-статуса в организме. Маркеры в КВВ и выдыхаемом воздухе способствуют выявлению напряженности оксидативного и нитрозивного статуса непосредственно в РТ и жидкости, выстилающей эпителий РТ, являющейся, по сути, первой линией защиты легких и организма от экзогенных оксидантов. Неинвазивные методы исследования ОС и НС позволяют оптимизировать диагностику и лечение, а также способствуют выяснению молекулярных механизмов патогенеза заболеваний легких [2, 16, 24].

Среди определяемых маркеров ОС наиболее популярными в клинической практике являются условно стабильные АФА и АФК и продукты их метаболизма, продукты окисления АФА и АФК других соединений, ионы переменной валентности и ряд других [2, 16, 24].

Несмотря на существующие трудности при определении концентрации тех или иных соединений в КВВ, в настоящее время все больший интерес исследователей вызывает определение в нем молекул, в той или иной степени вовлеченных в реакции ОС и НС, являющихся ключевыми звеньями в развитии большинства легочных патологий, что позволяет неинвазивно оценить состояние РТ. Концентрации практически всех

этих молекул в КВВ изменяются от микромолярных до наномолярных, что их и объединяет, а это, в свою очередь, требует использования высокочувствительных методик определения. Несмотря на высокую вариабельность исследуемых параметров в группах, путем увеличения выборок достигаются статистически значимые отличия между группами при таких заболеваниях, как БА, ХОБЛ, муковисцидоз. Среди наиболее интенсивно исследуемых молекул особое место занимают маркеры ОС и НС – АФК и АФА. Однако с учетом особенностей сбора КВВ, а именно – продолжительности процедуры от 10 до 20 мин. и возможном в течение этого времени изменении концентрации определяемых молекул, наиболее перспективная роль отводится стабильным метаболитам кислорода и азота [2, 16, 24].

Из АФК наиболее стабильной и изученной формой является пероксид водорода (H₂O₂). Пероксид водорода в живом организме является продуктом дисмутации супероксид-анион-радикала (O₂^{•-}). В биологических системах источниками таких радикалов служат реакции с участием ксантинооксидазы, митохондриальных и микросомальных цепей переноса электронов. Особенно велика концентрация H₂O₂

в очагах воспаления, благодаря чему изменение содержания H_2O_2 в биологических жидкостях служит одним из маркеров наличия и течения воспаления [16]. Однако конечная концентрация H_2O_2 в той или иной ткани зависит от многих параметров. Так, концентрация любого вещества, в т.ч. пероксида водорода, в организме в данный момент складывается из скорости синтеза и скорости распада этого соединения. При образовании H_2O_2 в реакции дисмутации супероксида с участием СОД, константа скорости реакции ниже, чем при взаимодействии супероксида и оксида азота, что говорит о конкуренции NO и СОД [25]. Поэтому в присутствии NO, содержание которого увеличивается в очаге воспаления по данным многих исследований, концентрация пероксида водорода в ткани может снижаться. Так, в работе P. Latzin et al. (2002) [26] выявлена отрицательная достоверная корреляция между уровнем атмосферного NO, а по сути – вдыхаемого NO, и содержанием перекиси водорода в КВВ у здоровых детей (n=102). В случае присутствия в среде ионов металлов переменных валентностей, таких как железо, медь и марганец, также может снизиться содержание H_2O_2 даже при высокой скорости его образования. Это связано с высокой скоростью распада H_2O_2 в реакции Фентона с образованием чрезвычайно реакционноспособного гидроксильного радикала [16].

Изменения в концентрации H_2O_2 могут наблюдаться и при изменении АО-статуса, а именно – содержания в среде каталазы, пероксидазы, пероксиредоксинов и других ферментов, имеющих высокое сродство к пероксиду водорода. Такая высокая зависимость от концентрации других молекул, присутствующих в среде, вызывает необходимость измерять наряду с пероксидом водорода ряд параметров: концентрацию ионов металлов переменной валентности (железо, медь, марганец), уровень синтеза оксида азота (NO), АО-статус организма [16].

В настоящее время изучена динамика изменения H_2O_2 в КВВ при многих патологиях РТ. Показано, при БА любой степени тяжести течения содержание H_2O_2 в КВВ увеличивается, что коррелировало с увеличением количества эозинофилов в мокроте и усилением бронхиальной обструкции (снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду), содержанием эозинофильного катионного протеина в сыворотке крови [27, 28]. Сообщается, что значительное повышение содержания H_2O_2 в КВВ, наблюдаемое при средней и тяжелой БА, может служить информативным маркером степени тяжести воспаления, в отличие от уровня NO в выдыхаемом воздухе, который очень сильно зависит от проводимой терапии (в частности, приема ГКС) [28]. Показана возможность мониторинга течения БА в ходе проводимой терапии по уровню H_2O_2 в КВВ. При других воспалительных заболеваниях РТ, таких как ХОБЛ [29–31] и бронхоэктазы [32], также наблюдается увеличение содержания H_2O_2 в КВВ. У пациентов с пневмонией также отмечается увеличение концентрации пероксида водорода. Выявлена положительная достоверная корреляция между уровнем H_2O_2 и содержанием активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК) в КВВ в 1-й и 3-й дни течения болезни, а также между уровнем H_2O_2 в КВВ, концентрацией С-реактивного белка и уровнем лейкоцитов в крови на 1-й день. В ходе проводимой терапии выявлено снижение показателей ОС в КВВ [33].

Подобная динамика содержания H_2O_2 в КВВ при указанных заболеваниях может свидетельствовать об увеличении генерации супероксида клетками, вовлеченными в процесс воспаления [34, 35] и/или о снижении АО-активности клеток и тканей при прогрессировании этих патологий. Однако в группе больных муковисцидозом в стадии ремиссии не обнаружено статистически значимого изменения указанного параметра в сравнении с группой практически здоровых людей [36].

Оксид азота и его активные метаболиты

Помимо непосредственной регистрации в выдыхаемом воздухе, продукцию NO в РТ можно определить по концентрации его более стабильных метаболитов, таких как нитрат- и нитрит-анионы, 3-нитротирозин, нитрозотиолы в КВВ. Нитрат- и нитрит-анионы являются наиболее стабильными из указанных метаболитов. Метаболизм оксида азота и кислородных радикалов имеет общие точки соприкосновения, поэтому следует подчеркнуть важность одновременной оценки нескольких показателей молекулярного обмена в КВВ для более объективной трактовки и интерпретации результатов.

Антиоксидантные системы защиты респираторного тракта

В связи с огромным количеством реакций, протекающих в живых клетках и образованием при этом АФА, АФК и других высокоактивных соединений, для регуляции окислительно-восстановительного баланса существуют АО-системы. Компоненты этих систем различным образом распределены как в клетке, так и на органотканевом уровне. РТ, представляющий собой первую линию защиты организма от воздействия атмосферных поллютантов [2], содержит большое количество АО-систем. АО-защиту легких и воздухоносных путей осуществляют многие низкомолекулярные АО, однако основную роль в защите эпителия трахеи, бронхов и альвеол от оксидативного повреждения играют АО-ферменты. К наиболее важным АО-ферментам относятся СОД, каталаза, глутатион-пероксидазы (GPxs), глутатион-S-трансфераза (GSTs), глутамилцистеин-синтазы (GCSs), глутаредоксины (Grxs), тиоредоксины (Trxs) и пероксиредоксины (Prxs). Показано, у человека все эти АО-ферменты экспрессируются в воздухоносных путях [2, 37–39].

СОД являются одними из основных АО-ферментов, которые экспрессируются практически во

всех клетках организма человека [39]. Белки этого семейства осуществляют реакцию дисмутации $O_2^{\cdot-}$ – в H_2O_2 . Активный центр СОД содержит ион переходного металла, для цитоплазмы эукариот – это ионы меди и цинка (Cu/Zn-SOD) [40, 41]. Например, для митохондрий характерен другой тип СОД, который в активном центре содержит марганец (MnSOD) [42]. Скорость ферментативной дисмутации $O_2^{\cdot-}$ очень высока (константа скорости составляет около $109 M^{-1} c^{-1}$) и необходима для быстрого регулирования образования $O_2^{\cdot-}$. Однако реакция дисмутации $O_2^{\cdot-}$ может протекать более медленно и спонтанным образом, без участия фермента. Избыточный $O_2^{\cdot-}$ при этом может прореагировать с самыми разными клеточными мишенями и нарушить их функции. Например, фермент цикла трикарбоновых кислот аконитаза инактивируется $O_2^{\cdot-}$, что может вызвать существенные сдвиги в метаболизме клетки [43]. Образующийся H_2O_2 в результате реакции дисмутации $O_2^{\cdot-}$ так же, как и другие АФК, может быть токсичным для клеток и его концентрация в клетках также контролируется АО-системами.

Каталазы – гемсодержащие ферменты, которые катализируют реакцию разложения H_2O_2 до H_2O и молекулярного кислорода. Глутатионпероксидазы (GPx) являются еще одной группой белков, участвующих в удалении H_2O_2 . Реакция восстановления H_2O_2 до H_2O , осуществляемая этой группой ферментов, сопряжена с окислением глутатиона. Помимо H_2O_2 , GPx могут взаимодействовать и с другими пероксидами, встречающимися в клетках [44].

Тиоредоксиновая система включает собственно тиоредоксин (Trx) и тиоредоксинредуктазу (TrxR). Тиоредоксины образуют семейство небольших по размеру белков, обладающих оксидоредуктазной активностью. Trx восстанавливает окисленные дисульфиды пептидов при ОС. Восстановление окисленных Trx,

в свою очередь, осуществляется НАДФН-зависимыми тиоредоксинредуктазами (TrxR) [45]. Помимо тиоредоксина, TrxR могут восстанавливать большое количество других соединений. Так, TrxR1 участвует в восстановлении H_2O_2 и гидроперекисей липидов, образующихся в большой концентрации при ОС. Функции тиоредоксиновой системы перекликаются с глутаредоксин-зависимой системой, которая также имеет огромное значение для АО-защиты. Компонентами этой системы являются глутаредоксин (Gtx), который участвует в реакциях тиол/дисульфидного обмена. Окисленный Gtx восстанавливается неферментативным путем благодаря пулу восстановленного глутатиона (GSH). Окисленный глутатион (GSSG) восстанавливает специальный фермент глутатионредуктаза (GR). GR имеет некоторое сходство с TrxR и представляет собой флавионадениндинуклеотид-содержащий фермент, использующий восстановительные эквиваленты НАДФН для восстановления GSSG [46].

В деградации H_2O_2 участвуют также пероксиредоксины – семейство АО-белков с пероксидазной активностью. Впервые они были обнаружены в дрожжах, а затем и в других организмах [38, 39]. У млекопитающих различают 6 типов пероксиредоксинов (Prx1–Prx6) и их большая часть идентифицирована в базах данных сравнительно недавно. В клетке пероксиредоксины находятся в основном в цитозоле, а также в митохондриях, пероксисомах, хлоропластах. Две изоформы пероксиредоксинов (Prx4 и Prx6) являются секреторными белками [38]. Концентрация пероксиредоксинов во многих клетках необыкновенно высока – от 0,1 до 1% общего водорастворимого клеточного белка в зависимости от вида ткани, что делает их редокс-буфером, контролирующим уровень внутриклеточных перекисей. Пероксиредоксины катализируют восстановление H_2O_2 и органических перекисей до воды

и спирта соответственно. Кроме того, некоторые изоформы пероксиредоксинов способны разрушать пероксинитрит. Впервые пероксинитритредуктазная активность обнаружена у бактериальных пероксиредоксинов, а затем подтверждена и для пероксиредоксинов эукариот [38]. Нейтрализация перекисей и пероксинитрита пероксиредоксинами происходит по одному и тому же каталитическому механизму. Уровень экспрессии генов различных типов пероксиредоксинов существенно повышен при многих патологических состояниях, сопровождаемых ОС. Эта корреляция указывает на то, что клетки увеличивают АО-защиту пероксиредоксинами для нейтрализации повышенного содержания АФК. Одним из типов пероксиредоксинов, выполняющих особую функцию в органах дыхания, является пероксиредоксин-6 (Prx6) (рис. 4). Секреторный водорастворимый Prx6 впервые выделен в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт биофизики клетки» Российской академии наук из обонятельного эпителия крысы [38, 39]. По результатам биохимических исследований показано, что Prx6 в присутствии некоторых тиолов обладает способностью нейтрализовать как органические, так и неорганические перекиси, и его протекторная активность определяется в основном пероксидазной активностью [38, 39]. Так, согласно результатам иммуногистохимических исследований, проведенных на световом и электронно-микроскопическом уровнях, и экспериментов по гибридизации *in situ*, показано, что Prx6 в основном локализован в обонятельном эпителии, бронхах и эпидермисе кожи. В трахее и бронхах он синтезируется бокаловидными клетками и клетками Клара и секретируется в слизь, где является мажорным среди водорастворимых белков слизи. Показано, что вклад Prx6 в нейтрализацию АФК в трахее и бронхах достигает 70% [38, 39].



Рисунок 4. Локализация пероксиредоксина-6 в легких

Выявление важной роли Prx6 в защитных механизмах эпителиальных тканей органов дыхания, которые, в первую очередь, включают в себя активацию экспрессии Prx6 в клетках при различных патологических состояниях, позволило предположить, что использование экзогенного Prx6 может существенно ускорить процессы восстановления пораженного эпителия в органах дыхания. Данная гипотеза проверена на моделях острого воспалительного процесса в трахее крысы, вызванного бактериальными эндотоксинами, и термического ожога верхних дыхательных путей [38, 39].

Изучению АО-ферментов при патологии легких у человека препятствует ряд объективных факторов: невозможность оценки *in vivo* экспрессии белков иммуногистохимическими методами, отсутствие крупных молекул в неинвазивных биосредах, инвазивность процедур получения биоптата тканей легких, отсутствие стандартизации для оценки АО-ферментов в бронхоальвеолярном лаваже и индуцированной мокроте. Изучение роли ферментных АО-систем оценивается в настоящее время либо в крови, либо изучается в модельных системах и на животных. В связи с тем что работа АО-систем зачастую происходит сайт-специфично (непосредственно в месте развития ОС или НС), оценка АО-систем по крови дает противоречивые результаты.

В роли АО могут выступать различные низкомолекулярные вещества. К их числу, помимо глутатио-

на, относятся аскорбиновая кислота (АК), α -токоферол и некоторые другие [47–50].

Молекула α -токоферола (витамин Е) состоит из бензольного ядра с гидроксильной группой (способной отдавать электрон, выполняя АО-функцию) [18, 19] и боковой фитильной цепи, осуществляющей гидрофобное взаимодействие АО с мембранными структурами. Витамин Е способен гасить АФК, взаимодействовать с гидроксильным радикалом и восстанавливать липидные радикалы структуры R^{\cdot} и ROO^{\cdot} . Наиболее активно в липидном бислое α -токоферол восстанавливает пероксильные радикалы.

Образующийся радикал α -токоферола относительно малоактивен в силу делокализации неспаренного электрона по ароматическому кольцу. Считается, что в присутствии водорастворимых АО, например, восстановленной формы АК, витамин Е способен восстанавливать свой АО-потенциал посредством прямого рециклирования. Ретинол (витамин А) в комплексе с α -токоферолом также участвует в защите биологических мембран от повреждения их прооксидантами [47–50].

АК – важный представитель водорастворимых АО. Наличие в структуре молекулы АК двухенольных групп позволяет ей участвовать в окислительно-восстановительных превращениях, выступая в качестве донора и акцептора электронов и протонов. АК обладает чрезвычайно широким набором АО-свойств в от-

ношении гипогалоидов, $O_2^{\cdot-}$, HO_2^{\cdot} , RO_2^{\cdot} , IO_2^{\cdot} , HO^{\cdot} , NO^{\cdot} , $ONOO^-$, нитрозаминов, а также восстанавливает окисленную форму α -токоферола. В присутствии катионов металлов переменной валентности АК становится мощным прооксидантом, что обуславливает необходимость надежной регуляции концентрации ионов переходных металлов [47–50].

N-ацетилцистеин (NAC), ацетилированная аминокислота, L-цистеин инактивируют свободные радикалы и АФК путем прямой реакции с ними (прямое АО-действие), а также, поставляя цистеин, способствует синтезу глутатиона (непрямой АО-эффект). В свою очередь, глутатион – важный компонент системы детоксикации ксенобиотиков, перекисных соединений, свободных радикалов, оказывающий защитное действие на клеточном уровне [51, 52].

Из 3 аминокислот, входящих в структуру глутатиона (глутамат, глицин, цистеин), цистеин имеет самую низкую внутриклеточную концентрацию. При этом основной механизм пополнения глутатиона – синтез *de novo*. Следовательно, дефицит цистеина может ограничить скорость синтеза глутатиона в условиях ОС.

NAC используется в клинической практике >50 лет. Установлено положительное влияние NAC на состояния, характеризующиеся пониженной продукцией глутатиона (GSH) или активацией перекисного окисления липидов – табакокурение, сердечно-сосудистые заболевания [53], отравления ацетаминофеном (парацетамолом) [54] и тяжелыми металлами, инфицирование вирусом иммунодефицита человека и т.п. [51, 52]. Предварительно продемонстрированы эффективность NAC как химиопрофилактического агента при химиотерапии злокачественных новообразований, а также дополнительная роль препарата в эрадикации *Helicobacter pylori* и профилактике гентамицин-индуцированной потери слуха у пациентов, находящихся на гемодиализе [55–57].

Предотвращение истощения резервов глутатиона под действием

НАС, а также прямой нейтрализующий эффект препарата в отношении АФК и АФА (ОН, H₂O₂, ONOO⁻ и O₂^{•-}) способствует снижению интенсивности реакций ОС и НС, что на тканевом уровне приводит к подавлению воспаления при ХОБЛ, гриппе, идиопатическом легочном фиброзе [51, 52].

ХОБЛ является ведущей причиной смерти и заболеваемости в мире и характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, гиперсекрецией и увеличением вязкости мокроты, ОС, хроническим воспалением дыхательных путей и внелегочными проявлениями. В настоящее время собрана значительная доказательная база о положительном влиянии НАС на течение ХОБЛ. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства препарата связаны с его способностью регулировать редокс-статус, а также активность NF-κB [58–60].

Прогрессирующее снижение емкости вдоха при физической нагрузке отражает динамическую гиперинфляцию и является значимым маркером физической детренированности у пациентов с ХОБЛ.

На модели лабораторных животных продемонстрирована способность НАС модифицировать дыхательные пути малого диаметра и связанные с ними процессы легочной гиперинфляции. По результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования D. Stav et al. с участием пациентов (n=24) со среднетяжелым и тяжелым стабильным течением ХОБЛ выявлено повышение емкости вдоха и форсированной жизненной емкости легких после 6-недельного курса терапии НАС в суточной дозе 1200 мг. Также отмечено повышение отношения остаточного объема легких и общей емкости легких. Преодолеваемая дистанция в тесте с физической нагрузкой также была достоверно больше в группе НАС по сравнению с плацебо [58–61].

Эффект НАС в отношении выраженности симптомов ХОБЛ оценен в рамках систематического обзора рандомизированных клинических исследований. Установлено статистически значимое уменьшение интенсивности симптомов заболевания в группах НАС во всех про-

анализированных в обзоре работах в сравнении с пациентами, принимавшими плацебо. По результатам мета-анализа сделан вывод, что у 26 из 100 пациентов с ХОБЛ при терапии НАС уменьшается выраженность клинических проявлений (число пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить 1 дополнительный эпизод заболевания по сравнению с контрольной группой (number-needed-to-treat) – 3,8) [62].

Заключение

НС и ОС являются многоуровневыми процессами, существующими и развивающимися в нераздельной связи с рядом физиологических и патофизиологических процессов. Они сопровождают практически все заболевания РТ. Изучение тонких механизмов НС и ОС способствует улучшению качества диагностики и побуждают к разработке терапевтических подходов и агентов, воздействующих на отдельные звенья патогенеза.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Публикация подготовлена без участия спонсоров. ■

Список литературы

1. Ricciardolo F.L.M., Caramori G., Ito K. et al. Nitrosative stress in the bronchial mucosa of severe chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005; 116 (5): 1028–1035. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.06.034.
2. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания. *Пульмонология.* – 2012; (1): 5–10.
3. Sugiura H., Ichinose M. Nitrate stress in inflammatory lung diseases. *Nitric Oxide.* – 2011; 25 (2): 138–144. DOI: 10.1016/j.niox.2011.03.079.
4. Dozor A.J. The role of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of asthma. *Ann. New York Academy of Sciences.* – 2010; 1203: 133–137. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05562.x.
5. Kirkham P.A., Barnes P.J. Oxidative stress in COPD. *Chest.* – 2013; 144 (1): 266–273. DOI: 10.1378/chest.12-2664.
6. Antus B., Kardos Z. Oxidative stress in COPD: molecular background and clinical monitoring. *Curr. Med. Chemistry.* – 2015; 22 (5): 627–650.
7. Соодаева С.К., Климанов И.А. Нарушения окислительного метаболизма при заболеваниях респираторного тракта и современные подходы к антиоксидантной терапии. *Практическая пульмонология.* – 2009; (1): 34–38.
8. Соодаева С.К., Никитина Л.Ю., Климанов И.А. Механизмы развития оксидативного стресса под воздействием аэро-поллютантов окружающей среды: потенциал средств антиоксидантной защиты. *Пульмонология.* – 2015; 25 (6): 736–742. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-736-742.
9. Berend N. Contribution of air pollution to COPD and small airway dysfunction. *Respirology.* – 2016; 21 (2): 237–244. DOI: 10.1111/resp.12644.
10. BiaBas A.J., Sitarek P.B., Mibkowska-Dymanowska J. et al. The role of mitochondria and oxidative/antioxidative imbalance in pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Oxid. Med. Cell. Long.* – 2016; 2016: 1–15. DOI: 10.1155/2016/7808576.
11. Владимиров Ю.А. Физико-химические основы патологии клетки: Курс лекций. – М.; 2001.
12. Thomasi A., Ozden T., Sculachev V. Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects. In: *NATO: Life and behavioural sciences.* 344. Amsterdam: IOS Press. – 2003; 71–88.
13. Соодаева С.К., Климанов И.А., Никитина Л.Ю. Особенности цикла оксида азота при респираторных заболеваниях. *Пульмонология.* – 2016; 26 (6): 753–759. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-753-759.

Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в журнале «Пульмонология», №27 (2), 2017 г., стр. 262–273.

Современные муколитики в лечении ОРВИ и гриппа



Н.А. Крюкова, А.А. Бессонов, Б.Н. Левитан – д.м.н., профессор, В.В. Скворцов – д.м.н., доцент, А.В. Скворцова, Е.М. Скворцова, М.В. Мясникова
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Болезни органов дыхания относятся к наиболее распространенным среди взрослых и детей. На сегодняшний день гриппом и ОРВИ в Российской Федерации по данным ВОЗ болеют от 27,3 до 41,2 млн. человек, в мире же – до 1 млрд. случаев, из которых от 3 до 5 млн. – тяжелые формы. Детская заболеваемость данными заболеваниями в РФ составляет 20–30%. Необходимость проведения своевременной терапии респираторных заболеваний объясняется высокой частотой развития осложнений, приводящих к смертельным последствиям. В статье говорится об основных опорных пунктах для врачей общей практики и пульмонологов, сталкивающихся с этими заболеваниями.

Ключевые слова: *грипп, ОРВИ, амброксол, кашель, муколитики, клиника, диагностика, лечение.*

N.A. Kryukova, A.A. Bessonov, V.V. Skvortsov, B.N. Levitan, A.V. Skvortsova, E.M. Skvortsova, M.V. Myasnikova
VSMU, Volgograd

Modern mucolytics in the treatment of acute viral diseases and influenza

Respiratory diseases are the most common among adults and children. To date, according to WHO, between 27,3 and 41,2 million people suffer from influenza and other viral infections in the Russian Federation, while in the world – up to 1 billion cases, of which 3 to 5 million are severe. Acute viral respiratory infections' annual incidence among children is 20–30%. Due to the high frequency of complications, including fatal, there is the high need of timely treatment of viral infections. There are described the key points of viral infections for GPs and pulmonologists.

Keywords: *influenza, ambroxol, cough, mucolytics, clinic, diagnosis, treatment.*

Этиология и классификация

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – широко распространенные заболевания, которые встречаются у людей любого возраста, с различными по форме и тяжести клиническими симптомами в зависимости от степени интоксикации и уровня поражения дыхательных путей.

Грипп – острая вирусная инфекция, характеризующаяся интоксикацией и поражением слизистой оболочки верхних дыхательных путей с преобладанием явлений трахеита.

Для постановки диагноза ОРИ необходимо наличие хотя бы одного из следующих клинических проявлений, характерных для респираторных заболеваний:

- кашель;
- боль в горле (фарингит);
- одышка;

- острый насморк, а также
- клиническое заключение, подтверждающее развитие болезни вследствие воздействия инфекционного агента.

Клиническая классификация гриппа и других острых респираторных заболеваний (ОРЗ):

По этиологии:

- грипп типа А;
- грипп типа В;
- грипп типа С;
- парагриппозная инфекция;
- аденовирусная инфекция;
- респираторно-синцитиальная инфекция;
- риновирусная инфекция;
- коронавирусная инфекция;
- микоплазменная инфекция;
- ОРЗ бактериальной этиологии;
- ОРВИ смешанной этиологии (вирусно-вирусная, вирусно-микоплазменная, вирусно-бактериальная, микоплазменно-бактериальная) [1, 3].

Клиника

Клинические проявления ОРВИ и гриппа тесно переплетаются между собой. Начало болезни острое. Первым симптомом заболевания является лихорадка, достигающая своих максимальных значений в 1–2 сутки, нарастают признаки интоксикации, преобладают жалобы на ухудшение общего состояния, головную боль, снижение аппетита, плохой сон, озноб, миалгию, артралгию, боли в глазах, цианоз слизистых оболочек и губ. При осмотре зева характерны явления воспаления в ротовой полости. В дальнейшем появляются признаки поражения верхних дыхательных путей, которые проявляются нарушением носового дыхания, скудным слизисто-серозным ринитом, сухостью слизистых оболочек, першением в горле, сухим редким кашлем. Через

пару дней присоединяются катаральные явления в виде сухого мучительного кашля по типу трахеобронхита с отхождением незначительного количества мокроты, что может привести к развитию ларингита. Средняя продолжительность лихорадки составляет около четырех дней, при более длительном ее течении возможен риск появления осложнений. Явления кашля могут беспокоить пациента до 7–10 дней [1, 4].

Диагностика

Перечень исследований, проводимых на амбулаторном уровне с целью диагностики ОРВИ и гриппа, включает в себя:

1. Общий анализ крови: определение уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы, СОЭ;
2. ИФА и серологические реакции для определения этиологии заболевания.

Перечисленные исследования относятся к основным и являются обязательными на амбулаторном этапе обследования. Также существуют дополнительные методы исследования на данном этапе диагностики. К ним относятся:

1. ИФА, вирусологическое исследование ПЦР осуществляется для установления этиологии гриппа и ОРВИ;
2. Уровень тромбоцитов, МНО, ПВ (при геморрагическом синдроме);
3. Микроскопия мокроты (при подозрении на туберкулез);
4. Микроскопия толстой капли крови (для обнаружения малярийных плазмодиев – при лихорадке неясного генеза);
5. Рентгенографическое исследование легких (при подозрении на пневмонию или бронхит);
6. ЭКГ (при наличии осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы).

Необходимо знать, что для течения неосложненного гриппа и ОРВИ характерна стремительная динамика изменения показателей крови. При появлении первых симптомов болезни отмечается нормолейкопения, лимфоцитоз, моноцитоз. В случае

присоединения бактериальной суперинфекции – лейкоцитоз и/или «сдвиг формулы влево» [1, 2].

Лечение

Как и при других заболеваниях, важным является время реализации терапии, так как всем известна прямая зависимость успешности лечения от сроков ее начала. Таким образом, терапия ОРВИ и гриппа, начатая в первые сутки заболевания увеличивает вероятность успешности проведенного лечения и более ранние сроки выздоровления пациента.

В лечении данных заболеваний важным является соблюдение общих рекомендаций. Пациент должен соблюдать постельный режим, находиться в проветриваемом помещении, придерживаться легкой диеты, употреблять большое количество жидкости, в том числе горячий чай с лимоном.

Медикаментозное лечение гриппа и ОРВИ включает в себя этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию.

Целью этиотропного лечения является ликвидация возбудителя заболевания. Чаще всего для лечения ОРВИ применяются противовирусные препараты-интерферогены. Например, это имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты – 90 мг в сутки в течение 5 дней. Кроме того, используют индукторы интерферонов. Однако для этиотропной терапии гриппа применяют такие препараты, как озельтамивир и занамивир, которые относятся к группе ингибиторов нейраминидазы.

Целью патогенетического лечения является купирование воспаления. Назначают препараты интерферона или индукторы интерферона – интерферон рекомбинантный альфа-2b 500 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 часов каждый день (курс 5–10 дней); анаферон или эргоферон 1 таблетка сублингвально 3 раза в день (до 6 дней).

Симптоматическое лечение способствует устранению или уменьшению выраженности клинических симптомов болезни. При затруднении носового дыхания рекомендованы сосудосуживающие назальные капли и спреи. При боли в горле рекомендо-

вано применение антисептиков местного действия.

В качестве жаропонижающей терапии – парацетамол 200 мг, 500 мг, 500–1000 мг до 4 раз в день (не более 4 г в сутки) [1, 2].

Муколитические (секреторные) препараты могут оказывать как прямое, так и не прямое действие на полимеры бронхиальной слизи при заболеваниях с повышенным образованием мокроты и нарушением ее отхаркивания. Например, препараты термопсиса, истода, алтея и других лекарственных трав, терпингидрат, ликорин, эфирные масла оказывают слабое раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка с дальнейшей рефлекторной стимуляцией секреции бронхиальных и слюнных желез. В отличие от них натрия и калия йодид, аммония хлорид и другие солевые лекарственные средства резорбтивного действия после их употребления выделяются слизистой оболочкой, что стимулирует секрецию бронхов и незначительно разжижает бронхиальную слизь. К сожалению, для приема данных лекарственных средств имеются некоторые ограничения. Для неорганических йодидов это, конечно же, непереносимость йода. Лекарства рефлекторного действия в большей степени незначительно лучше плацебо, особенно в обычно назначаемых дозировках (до 3 раз в сутки). Наибольшая эффективность достигается при дозировке, близкой к границе переносимости препарата (5–6 раз в сутки), однако существует риск появления рвотного рефлекса, что требует разделять время приема лекарства и еды не менее чем на два часа.

Синтетическое производное алкалоида вазицина бромгексин, пролекарство, относится к муколитикам непрямого действия, которое при приеме внутрь распадается на активные метаболиты, одним из которых является амброксол. В свою очередь, препарат Амбробене® (амброксол) уже содержит в себе активную молекулу амброксол, что способствует ускоренному наступлению терапевтического эффекта, не требует трансформации в печени и имеет меньший спектр противопоказаний к применению.

5 жөтелге қарсы әсер! 5 Действий! против кашля!

Қолданылуы Амбробене® қақырықтың бөлінуі мен түсуі бұзылатын жедел және созылмалы бронхпульмональдық ауруларда секретолитикалық терапия мақсатында қолданылады: - жедел және созылмалы бронхиттер, пневмонияда - қақырықтың түсуі қиындайтын бронх демкілесінде - бронхоэктатикалық ауруда. **Жағымсыз әсерлері** Сирек – ауыздың құрғауы, гастралгиялар, жүрек айнуы, күсу – әлсіздік, бас ауыруы - асаиі сезімталдық реакциялары (тері бөртпесі, беттің ісінуі, диспноэ, қышыма) - дене қызуы. **Өте сирек** – анафилактикалық шоқты қоса аллергиялық реакциялар.

Қолдануға болмайтын жағдайлар - амброксолға және/немесе препараттың басқа компоненттеріне жоғары сезімталдық - жүктіліктің I триместрі – осказан мен он екі елі ішектің ойықжаралы ауруы - анафилактикалық шоқты қоса аллергиялық реакциялар. - Шарбат: 2 жасқа дейінгі балалар.

Дәріханалардан босатылу шарттары
Рецептісіз. КР-ДЗ-5-№004012 14.06.2016 ж. жарамдылық мерзімі шектеусіз. 21.10.2016 ж. №899 ҚОРЫТЫНДЫ

Показания к применению Амбробене® применяется с целью секретолитической терапии при острых и хронических бронхопульмональных заболеваниях, при которых нарушается выделение и отхаркивание мокроты: - острые и хронические бронхиты, пневмония - бронхиальная астма с затруднением отхождения мокроты - бронхоэктатическая болезнь. **Побочные действия** Редко – сухость во рту, гастралгии, тошнота, рвота - слабость, головная боль - реакции гиперчувствительности (кожная сыпь, отек лица, диспноэ, зуд) - жар. Очень редко – аллергические реакции, включая анафилактический шок.

Противопоказания - повышенная чувствительность к амброксолу и/или другим компонентам препарата - I триместр беременности - язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки - аллергические реакции, включая анафилактический шок. - Сироп: Детский возраст до 2 лет. **Условия отпуска из аптеки** Без рецепта. РК-ЛС-5-№004012 от 14.06.2016 г. без ограничения срока действия. ЗАКЛЮЧЕНИЕ №899 от 21.10.2016



- 1 **Қақырықты сұйылтады**
Разжижает мокроту
- 2 **Өкпеден қақырықты шығарады**
Обеспечивает вывод мокроты из легких
- 3 **Ұсақ бронхтардың өткізгіштігін жақсартады**
Улучшает проходимость мелких бронхов
- 4 **Жергілікті анестезиялық әсері бар**
Обладает местноанестезирующим действием
- 5 **Жөтелді жеңілдетеді**
Облегчает кашель

TEVA



Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) сапасы жөніндегі шағымдарды қабылдайтын ұйымның мекенжайы: «ратиофарм Қазақстан» ЖШС, 050040, Алматы қ., Әл-Фараби даңғылы, 19, Нұрлы-Тай Б.О. 1Б, 603 кәсіп, телефон: (727) 311 09 15; факс: (727) 311 07 34; e-mail: Safety.Kazakhstan@tevapharm.com
Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара): ТОО «ратиофарм Қазақстан», 050040, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 19, Б14 Нұрлы-Тай, 1Б, офіс: 603. Телефон: (727) 3110915. Факс: (727) 3110734, e-mail: Safety.Kazakhstan@tevapharm.com

ҚОЛДАНАР АЛДЫНДА НҰСҚАУЛЫҚТЫ МҰҚИЯТ ОҚЫП ШЫҒЫҢЫЗ / ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ

Именно поэтому, препаратом выбора лучшего из возможных муколитиков в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения ОРВИ и гриппа является Амбробене®, основное действующее вещество которого – амброксола гидрохлорид. Данный муколитик доказал свою эффективность и безопасность, рекомендован к приему у детей.

Сегодня амброксол широко применяется в клинической практике. Его особенностью является наличие в его структуре гидроксильной группы и отсутствием метильной в пара-трансположении циклогексильного кольца.

Амброксол обладает такими действиями, как:

- секретолитическое,
- секретомоторное,
- отхаркивающее,
- антиоксидантное,
- муколитическое.

Также данное средство:

- предупреждает застой слизи в бронхах;
- способствует стимуляции работы ресничек эпителия бронхов, предотвращая их слипание;
- влияет на транспорт патологического секрета;
- активизирует работу серозных клеток слизистой оболочки бронхов;
- увеличивает количество слизистого секрета, способствуя восстановлению баланса серозной и слизистой компонент мокроты.

Амбробене® (амброксол) стимулирует альвеолярные пневмоциты 2 типа и клетки Клара мелких дыхательных путей. Благодаря этому при одновременном приеме амброксола и антибиотиков, концентрация последних повышается в бронхах и мокроте за короткий период времени.

Список литературы

1. Клинический протокол диагностики и лечения ОРВИ и гриппа у взрослых. – Казахстан, 2015. – 25 с.
2. Клинические рекомендации: грипп у взрослых. – Национальное научное общество инфекционистов, 2014. – 105 с.
3. Львов Н.И., Лихопоев В.П. Острые респираторные заболевания. Руководство по инфекционным болезням: в 2 кн. 4-е изд., доп. и перер. – СПб.: Фолиант, 2011. – 2 (III). – С. 7–122.
4. Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике / под редакцией академика, профессора А.Г. Чучалина, главного внештатного инфекциониста СЗФО проф. Т.В. Сологуб. – Санкт-Петербург: Издательско-полиграфический комплекс «НП-Принт», 2014. – 192 с.
5. Адамбаева Г.М. Опыт применения Амбробене® у детей // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2012. – №3. – С. 35.
6. Малыхин Ф.Т., Визель А.А., Визель И.Ю. Применение мукоактивных лекарственных средств в практике терапевта // Архив внутренней медицины. – 2013. – №5. – С. 11–14.

Статья опубликована по инициативе редакции «Человек и Лекарство – Казахстан»

Тем самым, буквально в течение получаса после приема Амбробене® (амброксол) сухой и непродуктивный кашель переходит в продуктивный и приводит к отхождению мокроты, действие препарата длится 6–12 часов.

Максимальная концентрация при пероральном введении препарата наблюдается спустя 1–3 ч. Несмотря на это, явный и устойчивый эффект от Амбробене® (амброксол) будет виден только спустя 3–4 дня. Период полувыведения данного средства и его метаболитов равен примерно 22 ч.

Амбробене® (амброксол) подходит как детям, так и взрослым с одинаковым успехом. Показанием к применению данного лекарственного средства являются воспалительные заболевания нижних дыхательных путей с явлениями образования трудно отхаркивающейся густой мокроты [4, 6].

Для детей наиболее предпочтительной формой препарата Амбробене® (амброксол) является сироп, так как он удобен в применении, имеется возможность точного дозирования вводимого лекарственного средства, имеет приятный вкус.

Сироп применяют внутрь, после еды, детям: от 2 до 6 лет – 2,5 мл сиропа 3 раза в день; от 6 до 12 лет – 5 мл сиропа 2–3 раза в день. Взрослым и детям старше 12 лет: в первые 2–3 дня лечения – по 10 мл сиропа 3 раза в день.

Раствор для приема внутрь и ингаляций используют после еды, добавляя в воду, сок или чай с помощью прилагаемого мерного стаканчика. Детям: от 2 до 6 лет – по 1 мл препарата 3 раза в день; от 6 до 12 лет – по 2 мл препарата 2–3 раза в день. Взрослым и детям старше 12 лет: в первые 2–3 дня лечения – по 4 мл препарата 3 раза в день. При

неэффективности терапии взрослые могут увеличить дозу до 8 мл препарата 2 раза в день [5].

Ингаляционная терапия имеет ряд преимуществ – способствует попаданию амброксола непосредственно в место локализации воспалительного процесса, минуя желудочно-кишечный тракт, что предупреждает развития побочных эффектов. А также и сам препарат быстрее проявляет свою терапевтическую эффективность.

При использовании Амбробене® (амброксол) в виде ингаляций возможно применение любого современного ингалятора. Необходимо развести препарат Амбробене® (амброксол) с 0,9% р-ром NaCl в соотношении 1:1 для лучшего увлажнения, предварительно нагрев до температуры тела. Ингаляции следует проводить в режиме обычного дыхания, так как возможно появление кашля.

В 1 мл раствора содержится 7,5 мг амброксола.

Детям: от 2 до 6 лет – по 2 мл раствора 1–2 раза в день. Взрослым и детям старше 6 лет: по 2–3 мл раствора 1–2 раза в день [1, 2].

Подводя итог, необходимо отметить, что лучшим лечением ОРВИ и гриппа, является их профилактика, которая заключается в соблюдении санитарно-гигиенического режима, закаливание, прогулки на свежем воздухе, а также соблюдении мер защиты от попадания инфекции в верхние дыхательные пути. В сезон распространения вирусных заболеваний необходимо профилактическое промывание носа, частое мытье рук, прием витаминов и своевременная вакцинация населения. В случае возникновения заболевания следует обратиться к врачу. ■

Мобильная кардиореспираторная и метаболическая лаборатория: диагностика хронической обструктивной болезни легких, сердечно-сосудистых и метаболических нарушений



С.З. Батын¹ – к.м.н., А.В. Черняк¹ – к.м.н., Г.В. Неклюдова¹ – д.м.н.,
Ж.К. Науменко¹ – к.м.н., Е.А. Ермакова², В.А. Штабницкий³ – к.м.н.,
З.Р. Айсанов¹ – д.м.н., профессор, А.Г. Чучалин¹ – д.м.н., профессор, академик РАН
¹ ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, г. Москва
² ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» МЗ России,
г. Москва
³ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» МЗ России, г. Москва

Цель. Выявление у работников промышленного предприятия факторов риска хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и ранняя диагностика хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **Материалы и методы.** В рамках программы проекта «Мобильная кардиореспираторная и метаболическая лаборатория» (МКРМЛ) проведен аудит здоровья работников (n=194) промышленного предприятия в возрасте от 31 до 62 лет. **Результаты и обсуждение.** По результатам обследования показана высокая распространенность таких факторов риска ХНИЗ, как табакокурение (активные курильщики – 45%, экс-курильщики – 31%), индекс массы тела ≥ 30 кг/м² (у 37%), повышение уровня общего холестерина в капиллярной крови (у 34%), эндотелиальная дисфункция (у 57% обследованных). При этом показатели сосудистой биомеханики находились в корреляционной взаимосвязи с состоянием бронхиальной проводимости, величиной системного давления, а также с концентрацией CO₂ в выдыхаемом воздухе. При проведении спирометрии обструктивные нарушения были выявлены у 56% обследованных, из них ХОБЛ диагностирована у 13%. У 3% работников в возрасте от 39 до 43 лет при расчете нижней границы нормы значения отношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду/форсированной жизненной емкости легких (возраст, пол) были ниже порогового значения, что требует дополнительного обследования и динамического наблюдения для исключения ХОБЛ. **Заключение.** Приближение медицинской помощи непосредственно к рабочему месту работников промышленных предприятий с использованием МКРМЛ является наиболее эффективным инструментом диагностики ХНИЗ и факторов их риска, что позволяет персонализировать рекомендации по снижению факторов риска, дополнительно обследовать больного и назначить базисную терапию на ранней стадии заболевания.

Ключевые слова: хронические неинфекционные заболевания и их факторы риска, хроническая обструктивная болезнь легких, мобильная кардиореспираторная и метаболическая лаборатория.

S.Z. Batyn¹ – PhD, Senior Researcher, Head of Organisational and Methodological Group, A.V. Chernyak¹ – PhD, Head of Laboratory, G.V. Nekfyudova¹ – MD, Chief Scientist, Zh.K. Naumenko¹ – PhD, Senior Researcher, E.A. Ermakova² – PhD student, V.A. Shtabnitskiy³ – PhD, Assistant, Z.R. Jysanov¹ – MD, Professor, Head of Division, A.G. Chuchalin¹ – MD, Professor, Academician of Russian Science Academy, Director

¹ Federal Institution «Pulmonology Research Institute», Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

² State Institution «Russian Medical Postgraduate Academy», Healthcare Ministry of Russia, Moscow

³ State Institution «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», Healthcare Ministry of Russia, Moscow

Mobile cardiorespiratory and metabolic laboratory: diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular and metabolic diseases

The aim of this study was to determine risk factors of chronic non-infectious diseases and early diagnosis of cardiovascular, respiratory and endocrine functional disorders in industrial workers using a mobile cardiorespiratory and metabolic laboratory. **Methods.** This was a prospective non-comparative observational study in a non-selected population. All participants under-

went the following measurements: weight and height, wrist and thigh circumferences, pulse oxymetry, exhaled nitric oxide (NO) and exhaled carbon monoxide (CO), spirometry before and after bronchodilator inhalation, electrocardiogram, arterial stiffness and endothelial dysfunction, blood glucose and blood total cholesterol. Indirect calorimetry with energy expenditure calculation was used in several patients. Validated questionnaires were also used. **Results.** The study involved 194 industrial workers. High prevalence of risk factors, such as tobacco smoking (45% of active smokers, 31% of ex-smokers), obesity (BMI $\geq 30 \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$ in 37%), hypercholesterolemia (34%), and endothelial dysfunction (57%), was found. Vascular biomechanics correlated with bronchial patency, systemic arterial pressure and exhaled CO concentration. Bronchial obstruction was found in 56% of subjects, of them, COPD was diagnosed in 13%. **Conclusion.** Mobile cardiorespiratory and metabolic laboratory allows medical care delivery directly to a working place, and effective detection of risk factors and chronic lung disease.

Keywords: *chronic non-infectious disease, risk factors, chronic obstructive pulmonary disease, mobile cardiorespiratory and metabolic laboratory.*

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) – сердечно-сосудистые и онкологические, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет 2-го типа являются лидирующими в структуре общей заболеваемости [1, 2]. Наиболее значимыми факторами риска ХНИЗ являются табакокурение [3, 4], гиподинамия, избыточная масса тела и отсутствие здорового питания [1].

Особенно сложной задачей является выявление ХНИЗ среди лиц профессиональных групп, отличающихся высокой занятостью на рабочем месте и связанным с этим дефицитом времени. Для проведения мероприятий по выявлению факторов риска и ранней диагностике ХНИЗ наиболее эффективной стратегией представляется использование мобильных кардиореспираторных и метаболических лабораторий (МКРМЛ), получивших в последнее время широкое распространение благодаря развитию новых технологий и появлению портативной диагностической аппаратуры скринингового и экспертного класса.

В феврале 2014 г. сотрудниками ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России было проведено выездное обследование работников промышленного предприятия в рамках программы МКРМЛ. Целью данного исследования явилось выявление факторов риска ХНИЗ и диагностика функциональных изменений сердечно-сосудистой, респираторной и эндокринной систем у работников промышленного предприятия с использованием стандартных высокочувствительных и специфичных диагностических методов исследования.

Материалы и методы

Обследованы работники комбината (n=194: 183 (94%) мужчины, 11 (6%) женщин; средний возраст – $47,24 \pm 6,75$ года) в возрасте 31–62 лет; 93% из них – работники доменного цеха.

Проспективное сплошное не-сравнительное исследование проводилось в 2 этапа:

- анкетирование (все работники заполняли брошюру пациента, состоящую из валидизированных вопросников);
- одномоментное исследование функционального состояния респираторной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

В программу исследования респираторной системы включено измерение роста (ростомер электронный «РЭП») и массы тела (весы «ВМЭН-150»), пульсоксиметрия (Sat 800, Bitmos-GmbH, Германия), измерение уровня монооксида углерода в выдыхаемом воздухе (газоанализатор Micro CO, CareFusion, Великобритания) (прибор автоматически производит пересчет концентрации CO в выдыхаемом воздухе (CO_{BR}) в количестве CO-гемоглобина (COHb), %), исследование функции внешнего дыхания (ФВД), проба с бронхолитическим препаратом (сальбутамол 400 мкг) (Microlab, CareFusion, Великобритания), измерение концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе (NO_{ex}) (NO breath, Bedfont Scientific Ltd, Великобритания).

Для скринингового исследования сердечно-сосудистой системы использовался прибор «Кардиовизор» (Россия), при помощи которого в течение 30 с. регистрируется электрокардиограмма (ЭКГ)

покою в положении сидя или лежа с 4 электродов, наложенных на конечности (отведения I-aVF). При выявлении каких-либо изменений сердечной деятельности, регистрируемых с помощью системы «Кардиовизор», проводилось стандартное ЭКГ-исследование с регистрацией 12 отведений.

Исследование артериальной ригидности и эндотелиальной дисфункции (ЭД) проводилось с помощью регистрации цифровой пульсовой волны высокочувствительным фотоплетизмографическим датчиком на приборе Pulse Trace PCA (MicroMedical, Великобритания) [5–8]. Для получения корректных результатов измерение повторялось 3 раза с разницей в 2–5 мин. При отсутствии аритмии или эктопий стандартное отклонение анализируемых волн должно составлять <5%. При большой вариабельности зарегистрированных пульсовых волн их анализ не производился. В результате исследования определялись 2 основных параметра: индекс ригидности (SI), характеризующий артериальную ригидность, и индекс отражения (RI), при помощи которого измеряется сосудистый тонус. Индекс SI рассчитывается как отношение показателей роста пациента и времени распространения пульсовой волны от нижней части тела до пальца руки. Должные значения индекса SI определяются индивидуально для каждого обследуемого. Индекс RI рассчитывается как процент отношения амплитуды диастолического пика к амплитуде систолического пика пульсовой волны. Для оценки эндотелиальной функции измерялось изменение пульсовой волны на фоне эндо-

телей-зависимого стимула (ΔRI). В данном исследовании в качестве такого стимула использовался сальбутамол в дозе 400 мкг в форме дозируемого аэрозольного ингалятора. Оценка ΔRI_{SLB} проводилась следующим образом: $\Delta RI_{SLB} = RI$ до приема сальбутамола – RI после приема сальбутамола [9]. $\Delta RI < 6\%$ свидетельствует об ЭД.

У всех обследуемых лиц рассчитывался индекс массы тела (ИМТ, кг/м²), измерялась окружность талии и бедер, определялись уровни глюкозы и общего холестерина (ОХС) в крови. У части пациентов по показаниям оценивался основной обмен веществ методом непрямой калориметрии с расчетом энергетических трат (метабологграф Fitmate MED, Италия).

Все численные данные представлены как $mean \pm SD$. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10 for Windows.

Результаты и обсуждение

По данным анкетного скрининга наиболее частыми жалобами у работников предприятия были: боли в поясничном и шейном отделах позвоночника, усиливающиеся при физической нагрузке (57%), сильный ночной храп (45%) и снижение остроты зрения (32%). Жалобы со стороны респираторного тракта, такие как кашель, предъявляли 14% обследованных лиц, отхождение мокроты чаще по утрам – 13%, одышка – 6% (рис. 1).

Активными курильщиками табака являлись 86 (45%) работников, экс-курильщиками – 60 (31%) (табл. 1).

У 98% обследованных SpO_2 был в пределах нормальных значений (95–100%). У страдающих абдоминальным ожирением III степени ($n=3$) отмечалось снижение SpO_2 до 92% ($93 \pm 1\%$), у 1 из которых выявлен синдром ожирения и гиповентиляции (ФЖЕЛ – 64%_{долж}).

Повышение уровня CO_{BB} > 6 ppm (parts per million – чис-

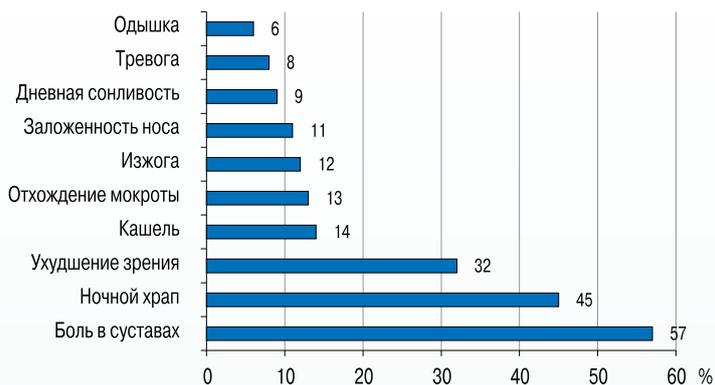


Рисунок 1. Основные жалобы обследованных лиц по данным анкетного скрининга ($n=188$)

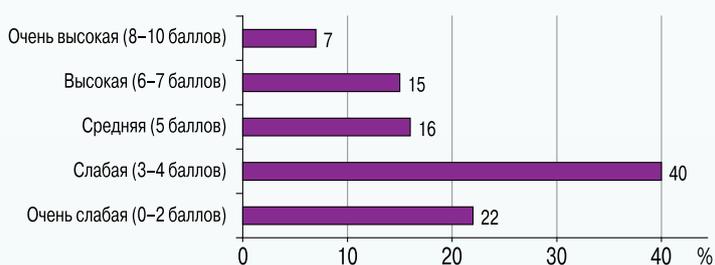


Рисунок 2. Степень никотиновой зависимости по опроснику Фагерстрема

Таблица 1. Демографические и функциональные показатели обследованных работников комбината ($n=194$)

Параметр	Mean \pm SD	Диапазон
Возраст, годы	47,24 \pm 6,75	31–64
Пол, мужчины/женщины	183/11	–
Активные курильщики табака, n (%)	86 (45)	–
Экс-курильщики, n (%)	60 (31)	–
SpO_2 , %	97,74 \pm 1,18	92–100
ИМТ, кг/м ²	28,7 \pm 4,80	17–47
Уровень CO_{BB} , ppm	10,13 \pm 8,52	0–48
Уровень NO_{exh} , ppb	8,39 \pm 6,61	0–47

Примечание: SpO_2 – насыщение артериальной крови кислородом.

ло частиц на миллион) и карбоксигемоглобина ($COHb$) $> 0,96\%$ было выявлено у 106 (55%) работников, из них 82 – активные курильщики табака. Превышение CO_{BB} у курящих лиц ($17,70 \pm 7,15$) по сравнению с некурящими ($3,77 \pm 2,13$ ppm) является статистически значимым ($p < 0,0001$). Также выявлено достоверное различие уровня CO_{BB} у некурящих работников и экс-курильщиков ($3,77 \pm 2,13$ и $5,36 \pm 5,0$ ppm соответственно; $p < 0,05$). При сопоставлении уровней CO_{BB} , $COHb$ и показателей опросника Фагерстрема

установлено, что субъективная оценка степени зависимости от никотина самих курящих не коррелирует со значениями концентрации CO_{BB} . Так, по опроснику Фагерстрема 62% курильщиков определили степень своей никотиновой зависимости как очень слабую (22%) и слабую (40%) (рис. 2), а значения CO_{BB} от 6 до 10 ppm ($8,400 \pm 1,075$ ppm) (легкая степень зависимости) отмечена лишь у 12%. У 84% курильщиков уровень CO_{BB} был в диапазоне 11–48 ppm ($19,0 \pm 6,6$ ppm) (тяжелая степень зависимости).

Таблица 2. Демографические и функциональные характеристики больных ХОБЛ (n=25)

Параметр	Mean±SD	Диапазон
Возраст, годы	50,60±5,98	40–62
Пол, мужчины/женщины	25/0	–
ИМТ, кг/м ²	27,32±4,24	17–34
Активные курильщики табака, n (%)	16 (64)	–
Экс-курильщики, n (%)	9 (36)	–
Никотиновая зависимость (опросник Фагерстрема), баллы	3,75±2,08	1–8
ОФВ ₁ , % _{долж.}	90,52±13,05	68–121
ФЖЕЛ, % _{долж.}	114,6±14,37	91–151
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	63,68±4,98	54–70
МОС ₇₅ , % _{долж.}	65,24±13,7	40–100
МОС ₅₀ , % _{долж.}	47,24±13,62	28–87
МОС ₂₅ , % _{долж.}	33,36±0,57	9–54
СОС, % _{долж.}	44,36±10,47	26–69
SpO ₂ , %	97,64±1,03	95–99
Уровень СО _{ВВ} , %	12,28±7,90	2–30
Уровень СОНб, %	1,96±1,26	0,32–4,80
Уровень NO _{exh} , %	8,96±6,47	1–22
Уровень ОХС в крови, ммоль/л	5,09±1,29	2,8–7,8

Примечание: МОС_{25–75} – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25–75% ФЖЕЛ; СОС – средняя моментная объемная скорость выдоха.

Таблица 3. Число пациентов в соответствии с комбинированным учетом симптомов и риска обострений ХОБЛ (n=25)

Категория пациентов	Характеристика	Спирометрическая классификация GOLD, стадия	Число обострений в год	mMRC, баллы	CAT, баллы	n (%)
A	Низкий риск, меньше симптомов	I–II	≤1	0–1	<10	17 (68)
B	Низкий риск, больше симптомов	I–II	≤1	≥2	≥10	8 (32)
C	Высокий риск, меньше симптомов	III–IV	≥2	0–1	<10	–
D	Высокий риск, больше симптомов	III–IV	≥2	≥2	≥10	–

Примечание: mMRC – модифицированная шкала одышки (Modified Medical Research Council)

Уровень NO_{exh} >24 ppb отмечен у 5 (2,6%) человек (31,80±8,84 ppb) (1 ppb – 1 частица газа на 1 млрд. частиц воздуха). Наличие бронхиальной астмы в анамнезе было только у одного из них. Повышение содержания NO_{exh} является наиболее ранним и достоверным маркером воспаления дыхательных путей [10]. Но необходимо учитывать, что на величину NO_{exh} влияет ряд факторов. Так, у курящих отмечается более низкий уровень NO_{exh} по сравнению с некурящими и существует тесная связь с числом выкуриваемых сигарет [11]. Однако в данном исследовании четкой связи между концен-

Таблица 4. Отклонения основных параметров у больных ХОБЛ (n=25)

Параметр	n (%)
↑ ИМТ >30 кг/м ² (ожирение I степени)	7 (28)
↑ СО _{ВВ} >5 ppm	18 (72)
↑ СОНб >0,8%	18 (72)
↑ Индекс ригидности сосудов (Si, м/с)	5 (20)
↑ ЭДΔRI (sib)	18 (72)
↑ Уровень глюкозы в крови натощак >5,5 ммоль/л	1 (4)
↑ Уровень ОХС в крови >5,2 ммоль/л	8 (40) из 20 больных
↑ САД >139 мм рт.ст.	13 (52)
↑ ДАД >89 мм рт.ст.	15 (60)

трацией NO_{exh} и табакокурением не выявлено ($r=0,113$; $p=0,115$).

При анализе спирометрических данных обструктивные нарушения выявлены у 109 (56%) работников. По степени обструктивных нарушений: у 102 (93,6%) – обструкция легкой степени, у 7 (6,4%) – средней тяжести; тяжелой и крайне тяжелой обструкции не выявлено. Подозрение на рестриктивные нарушения при проведении спирометрии было у 2 (1%) работников, в связи с чем им было назначено бодиплетизмографическое обследование.

Как известно, использование фиксированной величины постбронходилатационного отношения показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$)/форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) для определения ограничения скорости воздушного потока приводит к гипердиагностике ХОБЛ у пожилых лиц и к гиподиагностике – у лиц до 45 лет [12]. Так, при расчете нижней границы нормы $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (возраст, пол) были выявлены 3% работников в возрасте от 39 до 43 лет, у которых $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ был ниже порогового значения, что требует дополнительного обследования и динамического наблюдения для исключения ХОБЛ. В данном исследовании расчет проводился по формуле: $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (мужчины) = $79,401 - 0,185 \times \text{возраст}$; $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (женщины) = $85,101 - 0,287 \times \text{возраст}$ [13], что позволяет исключить гипо- и гипердиагностику ХОБЛ.

Так, на основании анамнеза, жалоб, клинических данных и результатов спирометрического исследования у 25 (13%) человек выставлен диагноз ХОБЛ (по критериям GOLD, 2014). Необходимо отметить, что ХОБЛ у них была диагностирована впервые. Постбронходилатационный показатель $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ составил $63,68 \pm 4,98\%$. Из них у 5 человек выявлена обратимая обструкция (положительный бронходилатационный тест с сальбутамолом 400 мкг). Средний возраст больных ХОБЛ составил $50,6 \pm 5,98$ года (мужчин – 25, женщин – 0), анамнез табакоку-

Таблица 5. Характеристика работников в зависимости от величины SI

Параметр	SI (нормальные значения)	SI (повышен)
СО, ppm	$9,0 \pm 7,7$	$13,2 \pm 7,1$
$ОФВ_1/ФЖЕЛ$, %	$76,2 \pm 6,7$	$73,2 \pm 8,3$
$ОФВ_1$, %	$104,0 \pm 14,4$	$98,9 \pm 16,0$
ЧСС, в минуту	$77,6 \pm 12,4$	$78,3 \pm 9,7$
САД, мм рт.ст.	$133,0 \pm 13,0$	$140,0 \pm 16,0$
ДАД, мм рт.ст.	$83,0 \pm 9,0$	$88,0 \pm 8,0$

Примечание: САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

рения выявлен у 25 человек, из них активными курильщиками табака являлись 16 (64%) человек, экс-курильщиками – 9 (36%) (табл. 2).

Как известно, оценка степени тяжести ХОБЛ основана на выраженности симптоматики, уровне риска будущих обострений, выраженности отклонений спирометрических показателей от нормы и выявлении сопутствующих заболеваний (GOLD, 2014). В данном исследовании для оценки выраженности симптомов у больных ХОБЛ использовался валидизированный вопросник САТ (COPD Assessment Test). Интегральная оценка тяжести ХОБЛ представлена в табл. 3.

Обращает на себя внимание выявление дисфункции эндотелия сосудов у 72% больных ХОБЛ, повышение уровня ОХС – у 40% (табл. 4), что свидетельствует о высоком риске у них сердечно-сосудистых осложнений.

Сердечно-сосудистая система

Оценивая результаты скринингового исследования сердца с помощью системы «Кардиовизор», обследованным ($n=19$) рекомендовано проведение углубленного обследования сердечно-сосудистой системы в связи с выявленными нарушениями ритма сердца, признаками гипертрофии левого желудочка. В целом по группе ни у кого из обследованных лиц данных за острую очаговую патологию сердца не выявлено.

У 80% работников отмечены нормальные значения показателя артериальной ригидности, у 14% –

повышенные, у 6% – пограничные значения.

Характеристика работников с нормальным и повышенным значением индекса ригидности представлена в табл. 5.

У большинства обследованных определялась ЭД. Эндотелиальная функция была нарушена у 57%, нормальная эндотелиальная функция установлена у 35%; у 8% выраженность эндотелий-зависимой вазодилатации имела пограничные значения.

Следует отметить, что у 6 (3%) обследованных выявлено повышение индекса ригидности сосудов и нормальная эндотелиальная функция. У 18 человек отмечались ЭД и повышение индекса ригидности сосудов, у 2 – пограничное значение выраженности эндотелий-зависимой вазодилатации и повышение индекса ригидности. У 19 (10%) работников с нормальным значением индекса ригидности отмечены пограничные значения ΔRI . При корреляционном анализе выявлены слабые, но достоверные корреляционные связи между биомеханическими характеристиками сосудистой системы и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (рис. 3, 4).

Кроме того, слабые, но достоверные корреляционные связи выявлены между индексом SI и концентрацией CO_{vv} ($r=0,20$; $p=0,005$), САД ($r=0,35$; $p<0,001$) и ДАД ($r=0,24$; $p=0,001$).

Таким образом, по результатам проведенного исследования показано, что у большинства работников индекс ригидности соответствовал возрастным нормаль-

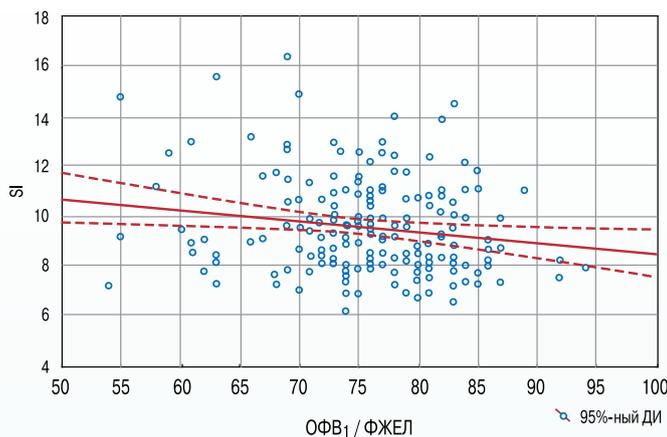


Рисунок 3. Корреляционная зависимость SI и OФВ₁/ФЖЕЛ ($p < 0,02$)

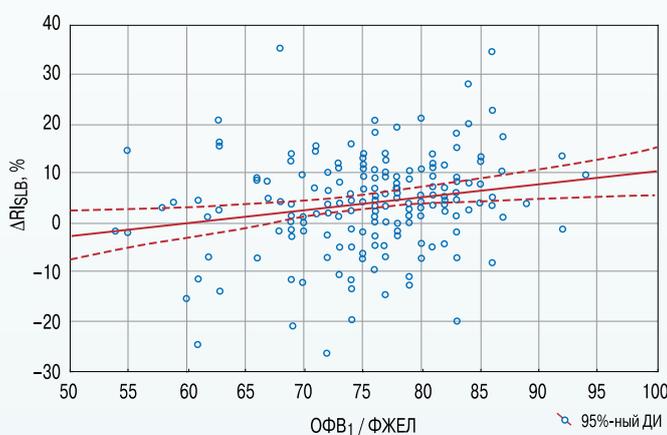


Рисунок 4. Корреляционная зависимость $\Delta RI_{SLB, \%}$ и OФВ₁/ФЖЕЛ ($p < 0,01$)

ным значениям. В то же время у большей части обследуемых отмечалась ЭД. Показатели сосудистой биомеханики находились в корреляционной взаимосвязи с состоянием бронхиальной проводимости, величиной системного давления, а также с концентрацией CO_{BB} .

Использование данного методического подхода позволяет выявить работников с функциональными изменениями сосудистой системы и высоким риском развития сердечно-сосудистых изменений, а также проводить динамическое наблюдение и мониторинг сосудистых функциональных нарушений.

Эндокринная система

Избыточная масса тела и ожирение установлены у 78% работников. У 71 (37%) обследованного показатель ИМТ составлял ≥ 30 кг/м², из них ожирение I степени отмечено в 26,3%, II степени – в 8,25% и III степени – в 2,06% случаев. Признаки

абдоминального ожирения диагностированы у 68 (96%) из 71 пациента, сочетание избыточной массы тела и артериальной гипертензии выявлено у 84 (43%).

Повышение уровня ОХС в капиллярной крови отмечено у 40 (34%) из 116 обследованных.

Гипергликемия натощак выявлена у 1,03% работников, постпрандиальная гипергликемия – у 6,2%. Эпизоды гипергликемии натощак в прошлом отмечены в 11 случаях. У 2 в анамнезе – диагностированный сахарный диабет 2-го типа, по поводу которого обследованные получают пероральные сахароснижающие препараты.

В 7 случаях по результатам сбора анамнеза и осмотра выявлены клинические признаки гиперфункции щитовидной железы, им назначен контроль гормонального профиля (ТТГ, Т₃_{св}, Т₄_{св}) и проведение ультразвуковой диагностики с последующей консультацией эндокринолога.

Заключение

У 34% обследованных работников промышленного предприятия отмечено сочетание ≥ 3 факторов риска ХНИЗ. Из них наиболее значимыми являются ЭД сосудов (57%), курение (45% – активные курильщики), артериальная гипертензия (42%), ожирение (37%), высокий уровень ОХС в крови (34%). Значительно реже выявлялась гипергликемия.

ХОБЛ впервые диагностирована у 13% обследованных. К сожалению, уровень диагностики ХОБЛ на предприятиях во время профилактических осмотров остается низким и может объясняться рядом причин, среди которых – недооценка самими работниками респираторных жалоб и вследствие этого поздняя обращаемость в медсанчасть, сокрытие жалоб и симптомов больными и низкая распространенность исследования у них ФВД. В группах повышенного риска респираторных заболеваний необходимо активизировать диагностический поиск ХОБЛ. При диагностике ХОБЛ особое место занимает корректность выполнения маневра спирометрии и интерпретации результатов исследования. Для исключения гипо- и гипердиагностики заболевания у молодых людей и лиц пожилого возраста при подозрении на ХОБЛ можно рекомендовать расчет нижней границы нормы OФВ₁/ФЖЕЛ (возраст, пол).

Среди сотрудников предприятий, особенно в условиях длительного воздействия факторов экологической агрессии, остается актуальным поиск эффективных методов борьбы с табачной зависимостью и внедрение основ здорового образа жизни.

Показана эффективность широкого использования МКРМЛ (алгоритм и логистика) в организованных коллективах на рабочем месте с целью ранней диагностики ХНИЗ и факторов их риска.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование проводилось без участия спонсоров. ■

Список литературы находится в редакции

Место цефалоспоринов III поколения в лечении острых бактериальных заболеваний верхних дыхательных путей и уха



Г.С. Мальцева – д.м.н., профессор, С.В. Рязанцев – д.м.н., профессор
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи МЗ России,
г. Санкт-Петербург

Подавляющее большинство острых респираторных инфекций имеет вирусную природу. Основными бактериальными патогенами, обуславливающими развитие острого синусита и острого среднего отита, являются *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. В статье даны клинические признаки бактериальной инфекции околоносовых пазух и уха, показания к системной антибактериальной терапии. Рассмотрены вопросы выбора антибактериального препарата для лечения острого бактериального синусита и острого среднего отита, показано место цефалоспоринов III поколения в лечении указанной патологии. В статье приводится обзор данных клинических исследований эффективности и безопасности цеффиксима при заболеваниях ВДП и уха.

Ключевые слова: острый средний отит, острый бактериальный синусит, *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, антибиотикотерапия.

G.S. Maltseva – MD, Professor, S.B. Ryazantsev – MD, Professor

Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg

Niche of third generation cephalosporins in treatment of acute bacterial upper respiratory tract and ear infections

The vast majority of acute respiratory infections have a viral etiology. *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* are the major bacterial pathogens responsible for the development of acute sinusitis and acute otitis media. The article presents clinical signs of bacterial paranasal sinuses and ear infections and indications for systemic antibacterial therapy. The issues of choice of antibacterial drugs for the treatment of acute bacterial sinusitis and acute otitis media are reviewed. The niche of third generation cephalosporins in the treatment of this pathology is also examined in this article. The article provides an overview of clinical trials of the efficacy and safety of cefixime in patients with URT and ear diseases.

Keywords: acute otitis media, acute bacterial sinusitis, *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, antibiotic therapy.

Инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) и среднего уха, особенно у детей, являются самой частой причиной обращения к врачу общей практики.

Как известно, подавляющее большинство острых респираторных инфекций имеет вирусную природу и не требует проведения системной антибактериальной терапии [1].

Показания к назначению антибактериальной терапии

Показанием к назначению системных антибиотиков является развитие явно бактериального воспалительного процесса в верхних дыхательных путях: гнойного среднего отита, гнойного синусита, стрептококкового тонзиллофарингита, тяжелого ларингита. В данной статье мы не будем останавливаться на особенностях острого

тонзиллофарингита, вызванного β -гемолитическим стрептококком группы А, так как он требует отдельного рассмотрения и подхода к лечению.

Причинами возникновения острого бактериального риносинусита (ОБРС) и острого среднего отита (ОСО) являются главным образом 3 ключевых бактериальных патогена. Это *Streptococcus pneumoniae*,

Haemophilus influenzae и *Moraxella catarrhalis*. Поэтому мы в своей статье рассмотрим именно эти две нозологии, так как они имеют общую этиологию.

Как правило, данные микроорганизмы колонизируют слизистую оболочку носоглотки и ротовой полости. Развитию как ОБРС, так и ОСО довольно часто предшествует вирусная инфекция верхних дыхательных путей. Происходит отек слизистой оболочки носоглотки, евстахиевой трубы, соустьев синусов, что способствует попаданию бактериальных патогенов из носоглотки в стерильные в норме полости с последующим размножением и развитием инфекции.

Важным критерием, позволяющим отличить ОРВИ от ОБРС, часто называют длительность присутствия симптомов. У 60% пациентов с длительностью симптомов ОРВИ более 10 дней были высеяны бактерии из отделяемого синусов

Однако клиницисту не всегда легко определить переход вирусной инфекции в бактериальную. Основываясь на общей клинической картине, врачи могут правильно поставить диагноз ОБРС только в 50% случаев [2].

Важным критерием, позволяющим отличить ОРВИ от ОБРС, часто называют длительность присутствия симптомов [3]. Исследование, посвященное изучению патогенеза риновирусной инфекции, продемонстрировало, что продолжительность заболевания может варьировать от 1 до 33 дней, при этом большинство пациентов выздоровело или почувствовало облегчение через 7–10 дней. У 60% пациентов с длительностью симптомов ОРВИ более 10 дней были высеяны бактерии из отделяемого синусов [2]. Таким образом, 7 дней (10 дней для детей [4]) можно считать сроком, после истечения которого необходимо заподозрить ОБРС при наличии типичных клинических проявлений [5].

В качестве самых надежных клинических симптомов, указыва-

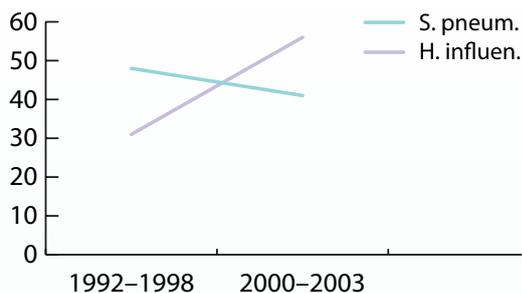


Рисунок. Изменения микробного пейзажа при ОСО после введения пневмококковой вакцинации [9]

ющих на наличие ОБРС, в настоящее время являются следующие 4 признака:

- гнойные выделения из носа;
- верхнечелюстная зубная боль, лицевая боль (особенно односторонняя);
- односторонняя болезненность при пальпации в проекции верхнечелюстного синуса;
- ухудшение симптомов после начального улучшения [6].

Таким образом, представляется обоснованным заподозрить наличие ОБРС у пациента, имеющего на протяжении не менее 7 дней 2 или более вышеуказанных симптомов. Этот диагноз также можно заподозрить у пациентов с ухудшением симптомов после 5–7 дней течения заболевания или у пациентов с тяжелыми симптомами независимо от давности заболевания [6]. Маловероятно наличие ОБРС у пациентов с нетяжелым течением заболевания длительностью менее 5 дней. Такие пациенты должны получать симптоматическое лечение при ОРВИ, и им не должны назначаться антибиотики.

Бактериальный ОСО встречается в 30–50% случаев всех ОСО. ОСО чаще всего встречается у детей раннего возраста. К трем годам свыше 90% детей переносят его хотя бы один раз. Заболевание, как мы уже отметили, обычно развивается на фоне острой респираторной вирусной инфекции. ОСО может быть вирусной природы, но чаще вызывается бактериями или вирусно-бактериальными ассоциациями.

Абсолютными показаниями к назначению антибиотиков при ОСО являются:

- возраст до двух лет;
- формы заболевания с выраженным болевым синдромом, температурой тела выше 38°C и сохранением симптомов более суток.

В остальных случаях возможна выжидательная тактика, если она не ухудшает прогноз заболевания. Эксперты Американской академии педиатров рекомендуют отложить назначение антибиотиков у детей старше двух лет с нетяжелым ОСО, если в последующие два-три дня они будут находиться под наблюдением. Если по истечении этого периода состояние улучшится, применять антибиотики не стоит.

Выбор антибактериального препарата

До недавнего времени самым опасным микроорганизмом, вызывающим инфекции ВДП, был пенициллин-резистентный *S. Pneumoniae*. *S. Pneumoniae* являлся самой частой причиной такого распространенного в детском возрасте заболевания, как ОСО. Рецидивы ОСО, как правило, были обусловлены резистентными штаммами этого микроорганизма, которые могут приводить к угрожающим жизни так называемым инвазивным заболеваниям, таким как пневмония, бактериемия и менингит [Cartwright]. Центральным звеном терапии больных с указанными выше заболеваниями является адекватная антимикробная терапия, направленная на борьбу

с пенициллин-резистентными штаммами *S. Pneumoniae*. Препаратом первого ряда при пневмококковой инфекции является амоксициллин один или в комбинации с ингибиторами β-лактамаз, так как многочисленными исследованиями показана почти 100%-ная чувствительность пневмококка к амоксициллину (Козлов Р.С., 2004). В то же время чувствительность *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* к амоксициллину значительно ниже и составляет 81,6 и 22,7% соответственно [7].

Сравнительное исследование микрофлоры при ОСО у детей в возрасте 7–24 месяцев до и после введения вакцинации против пневмококков показало, что место *S. Pneumoniae* заняла *H. influenzae*

Однако в США и большинстве стран Западной Европы внедре-

ние и широкое использование вакцинации против *S. Pneumoniae* в детской практике в течение последнего десятилетия привело к изменениям в значимости основных этиологических бактериальных патогенов, вызывающих инфекции ВДП и уха.

Произошло уменьшение доли *S. Pneumoniae* в этиологии ОСО и ОБРС на 6–8% [8]. Это привело к определенным сдвигам в патогенной микрофлоре ВДП в сторону таких микроорганизмов, как *H. influenzae*. Сравнительное исследование микрофлоры при ОСО у детей в возрасте 7–24 месяцев до и после введения вакцинации против пневмококков показало, что место *S. Pneumoniae* заняла *H. influenzae* [9]. Так, частота *S. Pneumoniae* снизилась с 48% (1992–1998) до 31% (2000–2003), в то же время частота *H. influenzae*, по данным этих авторов, увеличилась с 41% (1992–1998 гг.) до 56% (2000–2003) (рис.). То есть увели-

чение частоты *H. Influenza* – пропорционально снижению частоты *S. Pneumoniae*. Наибольшее увеличение коснулось β-лактамазо-продуцирующих штаммов *H. Influenza* – с 23 до 36%.

Исследование эффективности цефиксима при острых и хронических синуситах у взрослых и детей показало, что полное выздоровление или значительное улучшение наблюдалось у 98,3 и 100% детей и у 98,5 и 98,4% взрослых при остром и хроническом синусите соответственно

То же самое касается возбудителей ОБРС. Частота выделения *Haemophilus influenzae* превзошла частоту выделения *Streptococcus pneumoniae* (табл. 1) [10].

Несмотря на то что *S. Pneumoniae* все еще остается важным патогеном в возникновении ОБРС и

Таблица 1. Возбудители ОБРС [10]

Возбудитель	Доля вызванных синуситов, %
Haemophilus influenzae	35
Streptococcus pneumoniae	34
Анаэробы	6
Грамотрицательные бактерии	4
Staphylococcus aureus	4
Moraxella catarrhalis	2
Streptococcus pyogenes	2

Таблица 2. Активность *in vitro* β-лактамных антибактериальных препаратов против *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, выделенных от пациентов с инфекциями ВДП, в том числе ОСО (Alexander Project, 1998–2000)

Антибактериальный препарат	<i>S. pneumoniae</i>		<i>H. influenzae</i>		<i>M. catarrhalis</i>	
	МПК (мг/л)	чувствительность (%)	МПК (мг/л)	чувствительность (%)	МПК (мг/л)	чувствительность (%)
Ampicillin	4	N/A	>16	N/A	16	N/A
Amoxicillin	2	95,1	>16	81,6	16	22,7
Amoxicillin-clavulanate	2	95,5	1	98,1	0,25	100
Cefaclor	>64	21,8	16	1,4	4	10,9
Cefuroxime	8	78,6	2	83,6	2	61,9
Cefprozil	16	78,1	8	22,3	8	16
Cefixime	>16	69,2	0,06	99,8	0,5	100
Cefdinir	8	76,5	0,5	92	0,5	100

Таблица 3. Результаты сравнительного исследования цефиксима и амоксициллина при ОСО

	McLinn [14] cefixime:amoxicillin	Owen et al. [15] cefixime:amoxicillin	Johnson et al. [16] cefixime:amoxicillin
Частота в % полного клинического ответа	93:94	57:52	90:88
Частота в % полного бактериологического ответа	94:95	NA	87:79
<i>H. influenzae</i>	89:71	94:83	100:62
<i>S. pneumoniae</i>	94:100	81:93	75:93
<i>M. catarrhalis</i>	100:100	100:64	86:88

ОСО, следует отметить, что 72% выделенных штаммов чувствительны к пенициллину (против 54% в более ранние периоды, до вакцинации).

Тем не менее некоторые штаммы *S. pneumoniae*, не вошедшие в вакцину, имеют тенденцию к увеличению антимикробной резистентности [11]. В настоящее время уже разработаны и начинают применяться пневмококковые вакцины с более широким диапазоном штаммов, что поможет снизить частоту инвазивных пневмококковых инфекций [11].

Следует учесть, что с 2014 г. у нас в стране также производится обязательная пневмококковая вакцинация, причем современными 13- и 23-валентными вакцинами. Поэтому произошедшие изменения микрофлоры при инфекциях ВДП в зарубежных странах в скором будущем коснутся и нас. К этому надо быть готовыми.

Таким образом, как мы уже отметили, инфекции ВДП и среднего уха, вызванные резистентными пневмококками, в настоящее время не являются такой большой проблемой, как раньше. Однако в возникновении инфекций ВДП возросла роль других патогенов, таких как *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Возросла доля резистентных штаммов *H. influenzae*, которые реализуют свою резистентность как путем продукции β -лактамаз, так и другими путями (β -lactamase-negative amoxicillin-resistant [BLNAR]

штаммы) [7]. Для *M. catarrhalis* продукция β -лактамаз – это главная причина резистентности, т.к. большинство штаммов этого микроорганизма изначально β -лактамазо-позитивны. Произошедшие сдвиги в значимости патогенов, вызывающих инфекции ВДП, должны учитываться при выборе адекватной терапии.

Применение клавулановой кислоты в соединении с амоксициллином может решить проблему продукции β -лактамаз, и поэтому амоксициллина клавуланат продолжает оставаться препаратом выбора у пациентов с инфекционными заболеваниями ВДП, где β -лактамазообусловленная резистентность может быть проблемой.

Фторхинолоны могли бы рассматриваться в качестве одной из опций для взрослых, однако они не пригодны для лечения детей из-за их потенциального токсичного действия. К тому же фторхинолоны имеют склонность к быстрому развитию антибактериальной резистентности.

И наконец, давно используемые оральные цефалоспорины III поколения, такие как цефиксим и цефдинир, могут быть альтернативной опцией для лечения инфекций ВДП, вызванных *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Многочисленными исследованиями *in vitro* показано, что цефиксим имеет самую низкую МПК среди β -лактамов перорального приема к клиническим образцам *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, по-

лученным от пациентов с инфекциями ВДП, в том числе с ОСО (табл. 2). Значения МПК против пенициллин-чувствительных *S. Pneumonia* были не такими низкими, но зато 70% образцов оставались чувствительными [7]. Также подтвержден низкий уровень МПК против BLNAR штаммов *H. influenza* [12].

Благодаря микробиологическим и фармакодинамическим характеристикам цефиксима его эффективность и безопасность при инфекциях ВДП и уха широко изучены в многочисленных клинических исследованиях.

Результаты исследований эффективности цефиксима

Исследование эффективности цефиксима при острых и хронических синуситах у взрослых и детей показало, что полное выздоровление или значительное улучшение наблюдалось у 98,3 и 100% детей и у 98,5 и 98,4% взрослых при остром и хроническом синусите соответственно [13].

Большое количество исследований посвящено исследованию эффективности цефиксима при ОСО. Так в двух больших исследованиях участвовали 25 800 и 1700 детей с ОСО соответственно. Данные этих исследований показали эффективность цефиксима (выздоровление или значительное улучшение) в 86 и 98% соответственно. В то же время побочные эффекты встречались в 9,4 и 1,1% соответственно [13].

Сравнительное изучение эффективности цефиксима и амоксициллина при ОСО проведено в нескольких клинических исследованиях. Результаты отражены в таблице 3.

Как видно из данных таблицы 3, цефиксим немного более эффективен при *H. influenzae* и *M. Catarrhalis* (89–100% против 62–83% соответственно), в то время как амоксициллин немного более активен в отношении *S. Pneumoniae* (93–100% против 75–94% соответственно).

Сравнительное исследование цефиксима (однократного приема в день) и цефаклора (трехкратного приема в день) показало превосходство первого как по клинической эффективности (89–97% против 78–97% соответственно), так и по бактериологической (73–97% против 62–90% соответственно) [17].

Кроме того, имеются исследования по сравнению эффективности цефиксима с амоксициллин-клавуланатом [18].

Эти исследования показали, что однократный прием в день цефиксима эквивалентен 2–3-кратному приему амоксициллин-клавуланата. Однако лечение цефиксимом имеет меньше побочных эффектов.

Анализ данных всех этих исследований показывает, что цефиксим – эффективный антибактериальный препарат, с хорошей переносимостью и всего лишь с однократным приемом в день может шире применяться при инфекционных заболеваниях ВДП и уха. Учитывая все возрастающую частоту неудач лечения традиционными антибиотиками, цефиксим может чаще применяться в качестве препарата первой линии при ОБРС и ОСО. Кроме того, цефиксим имеет ряд преимуществ, таких как превосходную активность против β -лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* и *M. Catarrhalis*, хороший профиль безопасности и режим приема всего 1 раз в день.

Исследования показали, что однократный прием в день цефиксима эквивалентен 2–3-кратному приему амоксициллин-клавуланата. Однако лечение цефиксимом имеет меньше побочных эффектов

В 2011 г. одна из самых авторитетных общественных организаций в области антибактериальной терапии – Международное общество антимикробной химиотерапии выпустило 10 рекомендаций по антимикробной терапии. Один из важнейших пунктов в этом списке – рекомендация способствовать комплаентности пациента. К факторам, способствующим комплаентности лечения, можно отнести кратность приема, короткий курс и хорошую переносимость [19].

Как известно, чем меньше частота приема препарата, тем выше комплаентность (соблюдение предписаний врача). Так, при однократном приеме в сутки комплаентность составляет $79 \pm 14\%$, при двукратном – $69 \pm 15\%$, при трехкратном – $65 \pm 16\%$, а при четырехкратном – $51 \pm 20\%$ [15]. Таким образом, однократный прием в сутки цефиксима способствует высокой комплаентности лечения.

Цефиксим быстро всасывается в желудочно-кишечный тракт. Препарат обладает высокой биодоступностью, которая составляет 40–50%. При этом следует отметить, что прием пищи не оказывает существенного влияния на его биодоступность и фармакокинетику [21, 22].

Внебольничные инфекции ВДП обычно лечат эмпирически, и в будущем лечение должно быть скорректировано с учетом доминирующей роли *H. influenzae* и *M. Catarrhalis*. Цефалоспорины III по-

коления, и в частности цефиксим, являются альтернативой амоксициллин-клавуланату и могут обеспечить адекватное, лечение таких инфекций

Максимальная концентрация цефиксима в сыворотке крови достигается через 2–6 ч. Период полувыведения в среднем составляет 3–4 ч. Цефиксим не метаболизируется в печени, поэтому присутствует в организме и выводится из него в активном виде.

Среди преимуществ цефиксима следует также отметить, что он разрешен к применению у детей с 6 месяцев, а также у беременных женщин.

Таким образом, при выборе адекватной антибактериальной терапии пациентам с инфекциями ВДП и уха необходимо учитывать данные по изменениям в микробном пейзаже пациентов с указанными инфекциями, а также принимать во внимание данные о чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Следует признать, что после введения вакцинации против пневмококка снизилось число инвазивных пневмококковых инфекций и доминирующим патогеном стал *H. influenzae*. Рекомендации по лечению должны отражать изменение соотношения патогенов. Внебольничные инфекции ВДП обычно лечат эмпирически, и в будущем лечение должно быть скорректировано с учетом доминирующей роли *H. influenzae* и *M. Catarrhalis*.

Цефалоспорины III поколения, и в частности цефиксим, являются альтернативой амоксициллин-клавуланату и могут обеспечить адекватное лечение таких инфекций. Эти цефалоспорины до недавнего времени считались препаратами второй линии, но в настоящее время назрела необходимость чаще их использовать в качестве препаратов первой линии при инфекциях ВДП, вызванных *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. ■

Список литературы

1. Scheid D.C., Hamm R.M. Acute bacterial rhinosinusitis in adults: part II. Treatment. *Am Fam Physician.* – 2004; 70: 1697–704, 1711–2.
2. Gwaltney J.M. Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis.* – 1996; 23: 1209–23.
3. Dosh S.A., Hickner J.M., Mainous A.G. 3d, Ebell M.H. Predictors of antibiotic prescribing for nonspecific upper respiratory infections, acute bronchitis, and acute sinusitis. An UPRNet study. Upper Peninsula Research Network. *J. Fam Pract.* – 2000; 49: 407–14.
4. Ueda D., Yoto Y. The ten-day mark as a practical diagnostic approach for acute paranasal sinusitis in children. *Pediatr Infect Dis J.* – 1996; 15: 576–9.
5. Diagnosis and treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* – 1999; 9: 1–5.
6. Hickner J.M., Bartlett J.G., Besser R.E., Gonzales R., Hoffman J.R., Sande M.A. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med.* – 2001; 134: 498–505.
7. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C., Gruneberg R.N., Alexander Project Group. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J. Antimicrob. Chemother.* – 2003; 52 (2): 229–246.
8. Brunton S. Current face of acute otitis media: Microbiology and prevalence resulting from widespread use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin. Ther.* – 2006; 28 (1): 118–123.
9. Block S.L., Hedrick J., Harrison C.J., et al. Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis.* – 2004; 23 (9): 829–833.
10. Low D.E., Desrosiers M., McSherry J., Garber G., Williams J.W. Jr, Remy H., et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of acute sinusitis. *CMAJ.* – 1997; 156 (Suppl 6): 1–14.
11. Farrell D.J., Klugman K.P., Pichichero M. Increased antimicrobial resistance among non-vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in the pediatric population after the introduction of 7-valent pneumococcal vaccine in the United States. *Pediatr. Infect. Dis.* – 2007; 26 (2): 123–128.
12. Jansen W.T.M., Verel A., Beitsma M., Verhoef J., Milatovic D. Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*. *J. Antimicro. Chemother.* – 2006; 58: 873–877.
13. Hausen Th., Weidlich G., Schmitt J. Safety and efficacy of cefixime in the treatment of respiratory tract infections in Germany. *Infection.* – 1995; 23 (suppl. 2): 65–69.
14. McLinn S.E. Randomized, open label, multicenter trial of cefixime compared with amoxicillin for treatment of acute otitis media with effusion. *Pediatr Infect Dis J.* – 1987; 6: 997–1001.
15. Owen M.J., Anwar R., Nguyen H.K., Swank P.R., Bannister E.R., Howie V.M. Efficacy of cefixime in the treatment of acute otitis media in children. *Am J. Dis Child.* – 1993; 147: 81–86.
16. Johnson C.E., Carlin S.A., Super D.M., Rehms J.M., Roberts D.G., Christopher N.C., Whitwell J.K., Shurin P.A. Cefixime compared with amoxicillin for treatment of acute otitis media. *J. Pediatr.* – 1991; 119: 117–122.
17. Rodriguez W.J., Khan W., Sait T., Chhabra O.P., Bell T.A., Akram S., Kohlbrenner V.M. Cefixime vs. cefaclor in the treatment of acute otitis media in children: A randomized, comparative study. *Pediatr Infect Dis J.* – 1993; 12: 70–74.
18. Gooch W.M. III, Philips A., Rhoades R., Rosenberg R., Schaten R., Starobin S. Comparison of the efficacy, safety and acceptability of cefixime and amoxicillin/clavulanate in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* – 1997; 16 (suppl 2): 21–24.
19. Яковлев С.В. Стратегия и тактика рационального применения антибиотиков. *Consilium medicum, Экстравыпуск.* – 2013; 3–4.
20. Фомина И.П., Смирнова Л.Б. Современное значение орального цефалоспорино III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций. *Инфекции и антимикробная терапия.* – 2012; 4 (3): 38–40.
21. Brogden R.N., Campoli Richards D.M. Cefixime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs.* – 1989; 38: 524–50.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №16, 2017 г., стр. 38–42.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Супракс® Солютаб

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета Фармации
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от 12.06.2018 г. №N015542

Торговое название

Супракс® Солютаб

Международное непатентованное название

Цеффиксим

Лекарственная форма

Таблетки диспергируемые 400 мг

Состав

Одна таблетка содержит
активное вещество – цеффиксима тригидрата – 447,0 мг
(эквивалентно цеффиксиму 400,0 мг)

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза низкозамещенная, кремния диоксид коллоидный безводный, повидон К-30, ароматизатор клубничный (FA 15757 и PV 4284), магния стеарат, кальция сахарин, краситель оранжевый желтый S (E 110)

Описание

Таблетки продолговатой формы бледно-оранжевого цвета, с риской и запахом клубники

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для системного использования. Антибактериальные препараты для системного использования. Бета-лактамы антибактериальные прочие. Цефалоспорины третьего поколения. Цеффиксим.

Код АТХ J01DD08

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

При приеме внутрь биодоступность составляет примерно 50% и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация у взрослых после перорального приема в дозе 400 мг достигается через 3–4 ч. и составляет 2,5–4,9 мкг/мл, после приема в дозе 200 мг – 1,49–3,25 мкг/мл.

Прием пищи на абсорбцию препарата из желудочно-кишечного тракта существенного влияния не оказывает.

Распределение

После однократного внутривенного введения 200 мг цеффиксима объем распределения составил 6,7 л, при достижении равновесной концентрации – 16,8 л. С белками плазмы связывается около 65% препарата. Наиболее высокие концентрации создает в моче и желчи. Цеффиксим проникает через плаценту. Концентрация цеффиксима в крови пупочного канатика достигает 1/2–1/6 концентрации цеффиксима в плазме крови матери; в грудном молоке препарат не определяется. После введения препарата в дозе 8 мг/кг концентрация цеффиксима в спинномозговой жидкости составляет 0,06–0,56 мкг/мл.

Метаболизм и выведение

Период полувыведения составляет 3–4 часа. Препарат не метаболизируется в печени; 50–55% от принятой дозы выводится с мочой в неизменном виде в течение 24 ч. Около 10% цеффиксима выводится с желчью.

Фармакокинетика в особых клинических ситуациях

При наличии у пациента почечной недостаточности можно ожидать увеличения периода полувыведения, соответственно, более высокой концентрации препарата в сыворотке и замедления его элиминации с мочой. У пациентов с клиренсом креатинина 30 мл/мин. при приеме 400 мг цеффиксима период полувыведения увеличивается до 7–8 ч., максимальная концентрация в сыворотке составляет в среднем 7,53 мкг/мл, а выведение с мочой за 24 часа – 5,5%. У пациентов с циррозом печени период выведения возрастает до 6,4 ч., время достижения максимальной концентрации – 5,2 часов; одновременно увеличивается доля препарата, элиминирующегося почками в среднем до 43%. Максимальная концентрация в сыворотке и площадь под фармакокинетической кривой не изменяются.

Фармакодинамика

Механизм действия

Полусинтетический антибиотик из группы цефалоспоринов III поколения для приема внутрь. Оказывает бактерицидное действие.

Механизм действия связан с угнетением синтеза клеточной стенки бактерий. Цеффиксим устойчив к действию β-лактамаз, продуцируемых многими грамположительными и грамотрицательными бактериями.

Спектр противомикробной активности

В условиях клинической практики и *in vitro* эффективность цеффиксима подтверждена при инфекциях, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Neisseria gonorrhoeae*.

Цеффиксим также обладает активностью *in vitro* против грамположительных – *Streptococcus agalactiae* и грамотрицательных бактерий – *Haemophilus parainfluenzae*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pasteurella multocida*, *Providencia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter diversus*.

К препарату устойчивы *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, большинство штаммов *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus spp.* (в т.ч. метициллинорезистентные штаммы), *Bacteroides fragilis*, *Clostridium spp.*

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит)
- инфекции ЛОР-органов (синуситы, острый средний отит)
- инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита)
- неосложненные инфекции мочевыводящих путей
- неосложненная гонорея

Способ применения и дозы

Для взрослых суточная доза составляет 400 мг в один или два приема.

Таблетку можно проглотить целиком, запивая достаточным количеством воды, или растворить только в воде и выпить полученную суспензию сразу после приготовления. Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Продолжительность лечения зависит от характера течения заболевания и вида инфекции. После исчезновения симптомов инфекции и/или лихорадки целесообразно продолжать прием препарата в течение, как минимум, 48–72 часов.

Курс лечения при инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов составляет 7–14 дней.

При тонзиллофарингите, вызванном *Streptococcus pyogenes*, продолжительность лечения должна быть не менее 10 дней.

При неосложненной гонорее препарат назначают в дозе 400 мг однократно.

При неосложненных инфекциях нижних мочевых путей у женщин препарат может назначаться в течение 3–7 дней.

При осложненных инфекциях нижних мочевых путей, инфекциях верхних мочевых путей и любых инфекциях мочевых путей у мужчин продолжительность лечения составляет 7–14 дней.

У пациентов с выраженной почечной недостаточностью дозу следует уменьшить. У пациентов с почечной недостаточностью при уровне клиренса <20 мл/мин./1,73 м² рекомендуемая доза составляет 200 мг/день при однократном приеме.

При нарушении функции почек дозу устанавливают в зависимости от показателя клиренса креатинина в сыворотке крови. При клиренсе креатинина 21–60 мл/мин. или у пациентов, находящихся на гемодиализе, рекомендуется использовать другие лекарственные формы препарата в связи с необходимостью уменьшения суточной дозы на 25%. При клиренсе креатинина 20 мл/мин. и менее или у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, суточную дозу следует уменьшить в 2 раза.

Побочные действия

Побочные эффекты классифицируются по частоте зарегистрированных случаев: очень часто (>10%); часто (1–10%); нечасто (0,1–1%); редко (0,01–0,1%); очень редко (≤0,01%);

Часто

- боли в животе, нарушения пищеварения, тошнота, рвота и диарея

Нечасто

- головная боль, головокружение, дисфория, беспокойство

Редко

- аллергические реакции (например, крапивница, сыпь, мультиформная эритема, кожный зуд)
- повышение активности щелочной фосфатазы и «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации билирубина в крови

Очень редко

- транзиторная лейкопения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения или эозинофилия. Отмечались отдельные случаи нарушений свертывания крови
- синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз); другие аллергические реакции, связанные с сенсибилизацией – лекарственная лихорадка, синдром, сходный с сывороточной болезнью, интерстициальный нефрит, синдром Стивенса-Джонсона, анафилактический шок. У некоторых пациентов отмечались случаи возникновения синдрома лекарственной сыпи с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)
- псевдомембранозный колит
- отдельные случаи гепатита и холестатической желтухи
- небольшое повышение концентрации креатинина и мочевины в крови, гематурия, возможно развитие острой почечной недостаточности, сопровождающейся тубулоинтерстициальным нефритом

Частота неизвестна

- гемолитическая анемия, гранулоцитопения, повышение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы крови
- одышка

Другие зарегистрированные реакции включают анорексию, кандидозный вагинит.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам препарата
- повышенная чувствительность к цефалоспорином или пенициллинам
- неспецифический язвенный колит
- детский и подростковый возраст до 18-ти лет, в связи с содержанием красителя оранжевый желтый S (E 110)
- беременность I триместр

Лекарственные взаимодействия

Блокаторы канальцевой секреции (пробенецид и др.) замедляют выведение цефиксима через почки, что может привести к симптомам передозировки.

Цефиксим снижает протромбиновый индекс, усиливает действие не-прямых антикоагулянтов, например, таких как варфарин калия.

При одновременном применении цефиксима с карбамазепином наблюдалось увеличение концентрации последнего в плазме; в таких случаях целесообразно проведение терапевтического лекарственного мониторинга.

Применение цефалоспоринов может влиять на результаты некоторых лабораторных исследований, что приводит к получению ложноположительных результатов анализа на глюкозу в моче при использовании раствора Бенедикта, раствора Фелинга или теста Clinitest (но не при использовании ферментативных методов). Описано получение положительного результата пробы Кумбса (иногда ложного) во время лечения цефалоспорином.

Особые указания

В связи с возможностью возникновения перекрестных аллергических реакций с пенициллинами, рекомендуется тщательно оценивать анамнез пациентов.

При возникновении аллергической реакции применение препарата должно быть немедленно прекращено.

При возникновении токсического эпидермального некролиза (синдрома Лайелла), синдрома Стивенса-Джонсона, синдрома лекарственной сыпи с эозинофилией и системными проявлениями прием цефиксима должен быть прекращен и должна быть проведена необходимая терапия.

При развитии анафилактического шока прием препарата необходимо прекратить, ввести эпинефрин (адреналин), системные глюкокортикостероиды и антигистаминные препараты.

При длительном приеме препарата возможно нарушение нормальной микрофлоры кишечника, что может привести к избыточному размножению *Clostridium difficile* и развитию псевдомембранозного колита. При появлении легких форм антибиотик-ассоциированной диареи, как правило, достаточно прекратить прием препарата. При более тяжелых формах рекомендуется корректирующее лечение (например, назначение ванкомицина внутрь по 250 мг 4 раза в день). Противодиарейные препараты, ингибирующие моторику ЖКТ, при развитии псевдомембранозного колита противопоказаны.

Как и другие цефалоспорины, цефиксим может вызывать острую почечную недостаточность, сопровождающуюся тубулоинтерстициальным нефритом. В случае острой почечной недостаточности следует прекратить прием цефиксима, принять необходимые меры и/или назначить соответствующее лечение. Цефиксим следует применять с особой осторожностью при нарушении функции почек тяжелой степени.

В случае применения препарата Супракс® Солютаб одновременно с аминогликозидами, полимиксином В, колистиметатом натрия, «петле-

выми» диуретиками (фуросемид, этакриновая кислота) в высоких дозах необходимо контролировать функцию почек. После длительного лечения препаратом Супракс® Солютаб следует проверять состояние функции гемопоэза.

Диспергируемые таблетки следует растворять только в воде.

Во время лечения возможна ложноположительная прямая реакция Кумбса и ложноположительная реакция мочи на глюкозу при использовании некоторых тест-систем для экспресс-диагностики. При применении цефалоспоринов (как класса) были описаны случаи гемолитической анемии, вызванной применением препарата, в том числе тяжелые случаи со смертельным исходом.

Были также описаны рецидивы гемолитической анемии после повторного применения цефалоспоринов у пациентов с гемолитической анемией в анамнезе, связанной с применением цефалоспоринов (включая цефиксим).

Препарат Супракс® Солютаб, таблетки диспергируемые, 400 мг содержит азокраситель (E 110), который может вызывать аллергические реакции.

Беременность и период лактации

Безопасность цефиксима у беременных женщин не установлена. Применение препарата Супракс® Солютаб при беременности возможно в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В частности, хотя токсического действия на эмбрион продемонстрировано не было, в целях предосторожности препарат Супракс® Солютаб не следует применять во время первого триместра беременности.

При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Особенности влияния лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Супракс® Солютаб не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работе с механизмами.

Передозировка

О случаях интоксикации при приеме препарата не сообщалось. При приеме препарата в дозе, превышающей максимальную суточную, возможно увеличение частоты описанных выше побочных эффектов.

Лечение: промывание желудка; симптоматическая и поддерживающая терапия. Гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны.

Форма выпуска

По 1, 5, 7, 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, поливинилдихлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года.

Не применять по истечению срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Наименование и страна организации-производителя

А. Менарини Мэнюфекчеринг Лоджистикс энд Сервисиз С.р.Л., Италия
Виа ди Скандиччи 37, 50131 Флоренция, Италия

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Астеллас Фарма Юроп Б.В., Силвиусвег 62, 2333 ВЕ, Лейден, Нидерланды

Наименование и страна организации-упаковщика

А. Менарини Мэнюфекчеринг Лоджистикс энд Сервисиз С.р.Л., Италия
Виа ди Скандиччи 37, 50131 Флоренция, Италия

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Представительство «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в РК
050059, Республика Казахстан, г. Алматы,
пр. Аль-Фараби 15, БЦ «Нурлы Тау», корпус 4В, офис №19-4В-10
Телефон/факс: +7 (727) 311-13-90
E-mail: Pharmacovigilance.KZ@astellas.com

Терапевтический эффект комплексного лечения поллиноза в фазу обострения у детей



О.А. Митковская, д.м.н., профессор
Кафедра аллергологии и иммунологии Института Повышения Квалификации «Асыл Клиник», г. Алматы

Аллергические заболевания с каждым годом встречаются чаще и чаще. Раньше часто встречалось ОРВИ, теперь также часто встречается аллергическое воспаление. Поллиноз (от лат. pollen – пыльца) – распространенное аллергическое заболевание: число больных поллинозом в разных странах составляет от 1,6 до 24% [1], причем заболеваемость поллинозом из года в год растет. Распространенность поллиноза в Швейцарии в 1926 г. составляла всего 1%, в 1958 г. – 4,4%, в 1985 г. – 9,6%, в 1993 г. – 13,5% [2]. На заболеваемость поллинозом оказывают влияние климатогеографические, экологические, этнографические, диагностические факторы. В Казахстане, как и во многих странах отмечается рост аллергических заболеваний с каждым годом – у взрослых увеличивается на 15–20% ежегодно, у детей на 20–35% [3, 4].

Введение

Поллиноз – сезонное аллергическое воспалительное заболевание, вызываемое пыльцой растений, проявляющееся клинически в виде аллергического ринита и конъюнктивита и иногда развитием ларингита, бронхита, сопровождающее проявлением сухого кашля.

Если говорить о детях, поллиноз – заболевание с генетической предрасположенностью. Известно, что аллергия развивается в 50% случаев, если оба родителя больны аллергическими заболеваниями, в 25% – если болен аллергией один из родителей и в 12,5% – если у родителей нет аллергии. Кроме генетических, на развитие поллиноза влияют и факторы окружающей среды (наличие высокой концентрации аллергенов в воздухе при рождении ребенка и в первые месяцы жизни, загрязнение окружающей среды поллютантами, вирусные инфекции и «гигиеническая гипотеза» и т.д.). Сезонность (в период цветения виновных аллергенов – пыльца растений) – основной типичный признак поллиноза [5, 6].

Со стороны верхних и нижних дыхательных путей аллергические проявления развиваются одновременно у 25% пациентов. Больные с поллинозом имеют риск развития бронхиальной астмы в 4 раза выше, чем лица без проявлений поллиноза. 19–38% пациентов с аллергическим ринитом имеют бронхиальную астму, что составляет 3–5% от общей популяции населения. При обследовании детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой в возрасте от 13 до 17 лет было показано, что у 59% из них явления аллергического ринита были диагностированы перед началом развития астмы, а у 21% заболевания верхних и нижних дыхательных путей появились одновременно. Развитие бронхиальной астмы и аллергического ринита практически одновременно связано с иммунным механизмом, который регулирует иммуноглобулин Е, что ведет к проявлениям аллергической реакции в виде обструкции и отеком слизистой оболочки полости носа. При исследовании биоптатов слизистой оболочки полости носа у пациентов с сезонным аллергическим

ринитом и бронхиальной астмой обнаружено выделение тучными клетками ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-6, которые воздействовали на клетки воспаления, в особенности на эозинофилы. Патофизиологические механизмы взаимодействия легких и полости носа объясняются несколькими факторами: аллергическое воспаление слизистой оболочки носоглотки и бронхов может раздражать рефлексогенные зоны и этим стимулировать приступы чихания, одышки [7, 8].

Необходимо отметить, что у некоторых больных ринитом без клиники астмы имеется бронхиальная гиперчувствительность к различным аллергенам. Клинические исследования эффективности антигистаминных препаратов у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой продемонстрировали стихание симптоматики со стороны верхних и нижних дыхательных путей. Результативность применения антилейкотриеновых лекарственных препаратов для лечения респираторных аллергозов подтвердило свою эффективность – уменьшение

основных клинических проявлений [9, 10].

Таким образом, своевременное обращение к врачу, ранняя диагностика аллергических заболеваний, поллиноза – это оптимальное патогенетическое лечение и реабилитация больного улучшают прогноз и уменьшают вероятность формирования осложнений и прогрессирования основного заболевания.

Лечение

Лечение аллергических заболеваний имеет определенную этапность назначения. Метод лечения аллергического заболевания зависит также от фазы воспаления (обострение или ремиссия), тяжести течения заболевания (легкая, средняя, тяжелая), локализации процесса (нос, глаза, бронхи, кожа), наличия сопутствующих заболеваний (гайморит, бронхит), возраста больного. Все эти факторы определяет врач-профессионал. Неадекватная терапия или её отсутствие с каждым годом ухудшает состояние больного [11].

Существует три основных момента в лечении поллиноза с клиническими проявлениями сезонного респираторного аллергоза и аллергического конъюнктивита.

Первый из них включает избегание аллергена, вызывающего аллергическую реакцию. В большинстве случаев у пациентов удается идентифицировать такой аллерген, однако его полное избегание далеко не всегда представляется возможным. Элиминация – удаление виновного аллергена, если возможно (кошка, аспирин, клубника и в период цветения виновных трав – поездка в дальние страны, где не произрастает похожее травяное растение и др.). Профилактика попадания аллергена в организм больного (респиратор, перчатки, аэрозоли препарата Нейзелазе на слизистую оболочку носа или бронхов, эндоназальные фильтры).

Вторым этапом является – симптоматическая терапия в период обострения поллиноза.

Согласно руководству Британского сообщества по аллергии и клинической иммунологии (British Society for Allergy and Clinical Immunology),

к таким препаратам относят блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов, топические и системные кортикостероиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, топические антихолинергические препараты (ипратропия бромид), интраназальные деконгестанты (α_1 - и α_2 -адреномиметики) и антииммуноглобулин Е. Согласно рекомендациям Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), при риносинусите и НП могут применять антибиотики, кортикостероиды, деконгестанты, муколитики, антигистаминные препараты, ингибиторы протонной помпы, иммуномодуляторы и антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

Известно, что бесконтрольное применение интраназальных кортикостероидов приводит к ряду осложнений в состоянии здоровья. В 2006 году специальная комиссия Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology), а также Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии (American College of Allergy, Asthma and Immunology) провела обзор литературы с целью оценки частоты и тяжести побочных эффектов, связанных с применением интраназальных кортикостероидов. Литературный поиск сфокусировали на 5 основных областях: влияние на рост, состояние костной ткани, активность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, глазные и локальные эффекты. Результаты показали повышенный риск резорбции кости, остановки роста и повышение внутриглазного давления. Комиссия пришла к выводу, что данную группу препаратов следует применять только по назначению врача, отпускать по рецепту, а пациента необходимо информировать о возможных побочных эффектах при бесконтрольном применении.

Третьим этапом лечения поллиноза является длительная базовая терапия – коррекция иммунной системы:

- Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), которая включает: подкожный метод

введения аллергенов – инъекция, аэрозольный путь введения аллергенов – ингаляция, сублингвальный метод введения – капли под язык, суббуккальный путь терапии – таблетки за щеку.

- Иммунотерапия – реабилитация и профилактика аллергических заболеваний – восстановление иммунного статуса больного – иммуномодуляторы, главные из них: полиоксидоний, рузам, тимоген, противоаллергический иммуноглобулин, ликопид, вилозен и т.д. [12, 13].

Остановимся на втором этапе лечения – на основных лекарственных препаратах, которые используются для снятия основных симптомов в период обострения. Наиболее распространенными препаратами являются антигистаминные 2-го и 3-го поколения, кортикостероиды общего и местного действия.

Антигистаминные препараты стоят на первом месте в фармакотерапии аллергического ринита, уменьшая такие клинические симптомы, как зуд носа, чихание, ринорея, раздражение глаз и в меньшей степени блокаду носового дыхания. H_1 -антагонисты в дозах, обычно используемых при сезонном АР, могут также улучшить конкурентные симптомы сезонной легкой астмы.

Антигистаминные препараты первого поколения, неконкурентно и обратимо ингибируя H_1 -рецепторы, блокируют и другие рецепторные образования, в частности, холинергические мускариновые рецепторы и обладают, таким образом, M_1 -холинергическим действием. Их атропиноподобное действие может вызывать сухость слизистых и усугублять обструкцию бронхов. Для достижения выраженного антигистаминного действия необходимы высокие концентрации этих препаратов в крови, что требует назначения их больших доз. Кроме того, эти соединения действуют после введения быстро, но кратковременно, что требует их многократного применения (4–6 раз) в течение суток. Важно отметить, что антигистаминные препараты оказывают действие на

ЦНС, проникая через гематоэнцефалический барьер, и способны вызывать блокаду H_1 -рецепторов клеток центральной нервной системы, что обуславливает их нежелательный седативный эффект. Важнейшим свойством этих препаратов, определяющим легкость проникновения через гематоэнцефалический барьер, является их липофильность. Седативное действие этих лекарств, варьирующее от легкой сонливости до глубокого сна, часто может проявляться даже при использовании их обычных терапевтических доз. По существу, все антигистаминные препараты 1-го поколения имеют в той или иной степени выраженный седативный эффект, наиболее заметный у фенотиазинов (пипольфен), этаноламинов (димедрол), пиперидинов (перитол), этилендиаминов (супрастин), в меньшей степени – у алкиламинов и производных бензгидрилэфиров (клемастин, тавегил), может проявляться в виде функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, неприятные ощущения в эпигастриальной области), чаще проявляющиеся при приеме этилендиаминов (супрастин, диазолин). У большинства антигистаминных препаратов 1-го поколения пик концентрации.

Антигистаминные препараты 2-го поколения получили в последние годы широкое применение в аллергологической практике. Эти средства имеют ряд преимуществ перед препаратами 1-го поколения, так как: 1) имеют очень высокую специфичность и сродство к H_1 -рецепторам; 2) не вызывают блокады рецепторов других типов; 3) не обладают М-холинолитическим действием; 4) в терапевтических дозах не проникают через гематоэнцефалический барьер, не имеют седативного и снотворного эффектов; 5) имеют быстрое начало действия и выраженную продолжительность основного эффекта (до 24 часов); 6) хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта; 7) не установлено связи между абсорбцией препарата и приемом пищи; 8) могут применяться в любое время; 9) не вызывают тахифилаксии; 10) удобны в применении (1 раз в сутки).

Третье поколение антигиста-

минных препаратов – являются активными метаболитами препаратов второго поколения. Помимо большей эффективности в том числе лишены побочных кардиотоксических свойств.

Дальнейшие пути усовершенствования антагонистов H_1 -рецепторов были подсказаны, к сожалению, негативными обстоятельствами. Дело в том, что большинство препаратов этого ряда представляло собой пролекарства, то есть в организме из исходной формы быстро образуются фармакологически активные метаболиты, которые и оказывают метаболическое действие. Если же исходное соединение, в отличие от своих метаболитов, давало нежелательные эффекты, то возникновение условий, при которых его концентрация в организме возрастала, могло привести к тяжелым последствиям. Так именно и произошло в свое время с препаратами терфенадином и астемизолом. Из известных то время антагонистов H_1 -рецепторов только цетиризин являлся не пролекарством, а собственно лекарством. Он представляет собой конечный фармакологически активный метаболит препарата I поколения гидроксизина. На примере цетиризина было показано, что незначительная метаболическая модификация исходной молекулы позволяет получить качественно новый фармакологический препарат. Подобный подход был использован и для получения нового противогистаминного средства фексофенадина, созданного на основе конечного фармакологически активного метаболита терфенадина. Таким образом, принципиальное отличие антигистаминных препаратов III поколения в том, что они являются активными метаболитами антигистаминных препаратов предыдущего поколения. Их главной особенностью является неспособность влиять на интервал QT. В настоящее время препараты III поколения представлены левоцетиризином и фексофенадином. Эти препараты не проходят через гематоэнцефалический барьер и поэтому не оказывают побочных эффектов со стороны центральной нервной системы. Кроме того, совре-

менные антигистаминные средства обладают некоторыми значимыми дополнительными противоаллергическими эффектами: они уменьшают экспрессию молекул адгезии (ICAM-1) и подавляют индуцированное эозинофилами выделение ИЛ-8, GM-KCF и sICAM-1 из эпителиальных клеток, снижают выраженность аллерген-индуцированного воспаления слизистой дыхательной системы, уменьшают явления бронхиальной гиперреактивности [14].

В настоящее время для лечения аллергического ринита используют антагонисты лейкотриеновых рецепторов – сравнительно новая группа препаратов, эффективность которых подтверждена для многих заболеваний с аллергическим компонентом. Основное действие группы антилейкотриенов – это угнетение лейкотриенов, участвующих в формировании воспалительных реакций, достигается это различными способами: прямым блокированием 5-липооксигеназы (зилеутон) либо блокированием рецепторов лейкотриена 1-го подтипа – цистеинил-лейкотриены (CysLT)₁ (монтелукаст, зафирлукаст).

Доказано, CysLT играют важную роль в патогенезе не только БА, но и АР, поскольку синтезируются и высвобождаются клетками, непосредственно запускающими мукозное воспаление при аллергическом рините. Важно отметить, что большинство клеток, секретирующих CysLT, также экспрессируют рецепторы CysLT₁, что предполагает наличие ауторегуляторного механизма. Эффекты монтелукаста прослеживаются относительно большинства из перечисленных звеньев: угнетает CysLT-индуцированную лейкоцитарную адгезию и экспрессию адгезивных молекул, блокирует миграции эозинофилов через стенку сосудов *in vivo* и *in vitro* [15].

Цель исследования

Целью работы являлась оценка клинической эффективности и безопасности антигистаминного препарата – левоцетиризин 5 мг и антилейкотриенового препарата монтелукаст 5 мг в лечение поллиноза с клиническими проявлениями конъюнктив-

вита, ринита, ларингофарингита в период обострения у пациентов детского возраста (8–12 лет).

Материалы и методы

Мы проводили лечение поллиноза в фазу обострения (июль, август) 2018 года с применением препаратов: левоцетиризин 5 мг, монтелукаст 5 мг на клинической базе Аллергомед, Асет-Д, Иммунотест у пациентов детского возраста. Для оценки эффективности и безопасности лечения применялись левоцетиризин под торговым названием МакЛцет и монтелукаст – Монтемак, фармацевтической компании Маклеодс Фармасьютикалс Лимитед.

Количество – 20 пациентов, в возрасте от 8 до 12 лет, средний воз-

раст 9,5 лет с диагнозом: поллиноз с клиническими проявлениями риноконъюнктивита и ларингофарингита, фаза обострения, сенсibilизация к сорным травам (полынь, конопля, амброзия, лебеда и т.д.). Сенсibilизация к сорным травам была установлена в 2017 году лабораторным обследованием + скарификационные пробы на пыльцевые аллергены (декабрь 2017 – январь, февраль 2018). Количество детей 20 человек: 40% (8) – девочки, 60% (12) – мальчики. В анамнезе у пациентов пищевая аллергия на арбуз – 10% (2 человека) – высыпания, лекарственная аллергия на реополиглюкин – у одного человека, инсектная аллергия – 15% (3 человека) – проявляется местным отеком после укуса насекомым и от-

еком глаз. Наследственность (аллергоанамнез у родителей) – у 70% (14 человек).

Пациенты (20 человек) были разделены на 2 группы, в каждой группе 10 человек, соотношение девочек и мальчиков одинаково группам:

- 1 группа (А) принимала в течение 1 месяца левоцетиризин 5 мг по 1 таблетке 5 мг 1 раз в день – 7 дней, далее принимала дозу препарата 2,5 мг 1 раз в день в течение 21 дня;
- 2 группа (В) принимала в течение 1 месяца левоцетиризин 5 мг по 1 таблетке 5 мг 1 раз в день – 7 дней, далее принимала дозу препарата 2,5 мг 1 раз в день в течение 21 дня + монтелукаст 5 мг 1 раз в день на ночь в течение 1 месяца (28 дней);

Группа А. Оценка клинических проявлений в первой группе

Клинические проявления	Перед началом лечения	Через 7 дней	Через 14 дней	Через 1 месяц
Зуд глаз	5	1	0	0
Ринорея	7	0	1	0
Заложенность носа	9	2	0	0
Приступы чихания	6	1	0	0
Нарушение сна	5	0	0	0
Сухой кашель	4	1	1	1

Группа А. Оценка лабораторных обследований в первой группе

Лабораторные показатели	Перед началом лечения	Через 7 дней	Через 14 дней	Через 1 месяц
Общий анализ крови	эозинофилы повышены у всех, лимфоциты у 5 пациентов	норма	норма	норма
Риноцитогамма	эозинофилы повышены у всех, нейтрофилы у 7 пациентов	норма	норма	норма
Иммуноглобулин А секреторный	в пределах нормы	в пределах нормы	в пределах нормы	в пределах нормы
Иммуноглобулин Е	повышен	повышен	повышен	повышен

Группа В. Оценка клинических проявлений во второй группе

Клинические проявления	Перед началом лечения	Через 7 дней	Через 14 дней	Через 1 месяц
Зуд глаз	9	2	1	0
Ринорея	8	1	0	0
Заложенность носа	8	0	0	0
Приступы чихания	8	0	0	0
Нарушение сна	8	0	0	0
Сухой кашель	5	0	0	0

Группа В. Оценка лабораторных обследований во второй группе

Лабораторные показатели	Перед началом лечения	Через 7 дней	Через 14 дней	Через 1 месяц
Общий анализ крови	эозинофилы повышены у всех, лимфоциты у 8 пациентов	норма	норма	норма
Риноцитогамма	эозинофилы повышены у всех, нейтрофилы у 8 пациентов	норма	норма	норма
Иммуноглобулин А секреторный	в пределах нормы	в пределах нормы	в пределах нормы	в пределах нормы
Иммуноглобулин Е	повышен	повышен	повышен	повышен

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан № РК-ЛС-5М022814 от 22.02.2017 г.

Торговое название

МакЦет

Международное непатентованное название

Левосетиризин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг

Состав

Одна таблетка содержит активного вещества – левосетиризина дигидрохлорид 5 мг, вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (P101), натрия кроскармиллоз моногидрат (AC-Di-SolSD711), кремния диоксид коллоидный безводный (аэросил 200), лактозы моногидрат, магния стеарат, состав оболочки: Instacoat универсальный (A09G10670) (гипромеллоза 5 срс, поливинилпиррол 400, титана диоксид (E 171))

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или серовато-белого цвета, овальной формы, двояковыпуклые, с гравировкой «M17» на одной стороне и риской на обеих сторонах.

Фармакотерапевтическая группа

Антигистаминные препараты системного действия. Производные пиперазина. Левосетиризин.

Код АТХ R06AE09

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры левосетиризина изменяются линейно и практически не отличаются от фармакокинетики цетиризина.

Всасывание

После приема внутрь препарат быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Прием пищи не влияет на полноту абсорбции, хотя скорость ее уменьшается. У взрослых после однократного приема препарата в терапевтической дозе (5 мг) максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 0,9 ч. и составляет 270 нг/мл, после повторного приема в дозе 5 мг сут. – 308 нг/мл. Постоянный уровень концентрации достигается через 2 суток.

Распределение

Левосетиризин на 90% связывается с белками плазмы крови. Объем распределения (V_d) составляет 0,4 л/кг. Биодоступность достигает 100%.

Метаболизм

В небольших количествах (<14%) метаболизируется в организме путем N- и O-деалкилирования (в отличие от других антагонистов H_1 -гистаминовых рецепторов, которые метаболизируются в печени с помощью системы цитохромов) с образованием фармакологически неактивного метаболита. Деалкилирование, в первую очередь, опосредовано CYP 3A4, во время ароматического окисления участвуют многочисленные и/или неизвестные изоформы CYP. Левосетиризин не влияет на деятельность изоферментов CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 в концентрациях, значительно превышающих пик концентрации, достигнутой при приеме дозы 5 мг.

Из-за низкого уровня метаболизма и отсутствия метаболического потенциала взаимодействия левосетиризина с другими лекарственными препаратами представляется маловероятным.

Выведение

У взрослых период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 8±2 ч; у маленьких детей $T_{1/2}$ укорочен. У взрослых общий клиренс составляет 0,63 мл/мин/кг. Около 85,4% принятой дозы препарата выводится почками в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции; около 12,9% – через кишечник.

Проникает в грудное молоко. Фармакокинетика левосетиризина линейна, не зависит от дозы и времени и имеет малые различия у разных испытуемых. Фармакокинетические профили однократного эквивалента и цетиризина сходны. При всасывании или выведении не происходит хиральной инверсии.

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) <40 мл/мин) клиренс препарата уменьшается, а $T_{1/2}$ удлиняется (так, у больных, находящихся на гемодиализе, общий клиренс снижается на 80%), что требует соответствующего изменения режима дозирования. Менее 10% левосетиризина удаляется в ходе стандартной 4-часовой процедуры гемодиализа.

Фармакодинамика

Активное вещество препарата МакЦет – левосетиризин, R-энантиомер цетиризина, относится к группе конкурентных антагонистов гистамина, блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы. Средство к H_1 -рецепторам у левосетиризина в 2 раза выше, чем у цетиризина.

Средство левосетиризина (К_i-3,2 нмоль/л) с гистаминовыми H_1 -рецепторами и в 2 раза выше, чем у цетиризина (К_i-6,3 нмоль/л). Левосетиризин диссоциирует с H_1 -рецептором с периодом полувыведения 115±38 минут. После однократного применения, через 4 часа левосетиризин занимает 90% рецепторов, а через 24 часа – 57%. Исследования фармакокинетика у здоровых добровольцев показали, что при нанесении на кожу на слизистую оболочку носа половинной дозы активности левосетиризина сопоставима цетиризину. Левосетиризин подавляет активность этакрин-индуцированной трансэпидермальной миграции эозинофилов в клетках кожи и легких. Фармакодинамические исследования продемонстрировали три основных подавляющих эффекта левосетиризина в дозе 5 мг

в первые 6 часов после контакта с пыльцой: подавление выброса VCAM-1, изменение сосудистой проницаемости и уменьшение активации эозинофилов. Как и у цетиризина, действие в отношении пилемин-индуцированных кожных реакций не зависит от плазменных концентраций препарата. Эффективность и безопасность левосетиризина были продемонстрированы в нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаниях с участием взрослых пациентов, страдающих сезонным аллергическим ринитом, круглогодичным аллергическим ринитом или персистирующим аллергическим ринитом. По данным некоторых клинических исследований, было показано, что левосетиризин значительно улучшает симптомы аллергического ринита, включая и заложенность носа. МакЦет предотвращает развитие и облегчает течение аллергических реакций, оказывает антиэкссудативное, противоотечное действие; практически не оказывает антихолинэргического и антисеротоненового действия.

Левосетиризин в дозе 5 мг способствует угнетению воспалительно-экссудативной реакции на гистамин, что и цетиризин в дозе 10 мг. ЭКГ не выявила значительного действия левосетиризина на интервал QT.

Хроническая идиопатическая крапивница служила моделью для изучения крапивницы. Так как выброс гистамина является причиной фактором при таких состояниях, то можно ожидать, что помимо хронической идиопатической крапивницы, левосетиризин является эффективным средством для лечения других состояний, сопровождающихся крапивницей.

Действие препарата начинается через 12 мин. после приема однократной дозы у 50% больных, через 1 час – у 95% и сохраняется в течение 24 часов.

Показания к применению

симптоматическое лечение аллергического ринита (включая сезонный аллергический ринит) и крапивницы

Способ применения и дозы

Таблетки принимают внутрь, глотая целиком с небольшим количеством воды; независимо от приема пищи. Суточную дозу рекомендуется принимать за один прием.

Дети в возрасте старше 6 лет и взрослые: рекомендуемая доза по 1 таблетке в сутки.

Ложным пациентам с умеренным или выраженным нарушением функции почек рекомендуется уточнение дозы.

Пациентам с нарушенной функцией почек периодичность введения следует устанавливать индивидуально в соответствии с функцией почек. В приведенной ниже таблице указаны необходимые изменения дозы. Для использования этой таблицы следует оценить клиренс креатинина у пациента (Cl_{cr}) в мл/мин. После определения уровня креатинина сыворотки крови (mg/dl) значение Cl_{cr} (мл/мин) можно оценить по следующей формуле:

$$Cl_{cr} = \frac{[140 - \text{возраст (годы)}] \times \text{вес (кг)}}{0,82 \times \text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)}}$$

Для женщин: полученное значение $\times 0,85$

Коррекция доз для пациентов с нарушением функции почек:

Группа	Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза и частота приема
Нормальная функция почек	≥80	по 5 мг в сутки
Легкое нарушение функции почек	50-79	по 5 мг в сутки
Умеренное нарушение функции почек	30-49	по 5 мг через день
Тяжелое нарушение функции почек	<30	по 5 мг 1 раз в 3 дня
Конечная стадия заболевания почек - пациенты на диализе	<10	Противопоказано

Больные с нарушением функции печени

При назначении препарата пациентам с изолированным нарушением функции печени каких-либо изменений дозы не требуется. Пациентам с сочетанным нарушением функции печени и почек рекомендуется уточнение дозы.

Продолжительность лечения периодического аллергического ринита (с продолжительностью симптомов менее 4 недель) зависит от вида заболевания, длительности, течения симптомов и анамнеза заболевания. Лечение можно прекратить после исчезновения симптомов и возобновить при повторном появлении симптомов.

Для лечения персистирующего аллергического ринита (с продолжительностью симптомов более 4 недель) пациенту можно рекомендовать продолжительное лечение на период экспозиции аллергену. Имеется клинический опыт применения 5 мг левосетиризина в таблетках покрытых оболочкой, на протяжении 6 месяцев. Имеется опыт применения ризамата на протяжении до 1 года при хронической крапивнице и хроническом аллергическом рините.

Побочные действия

Часто (<1/10 и >1/100)

- головная боль, сонливость, повышенная утомляемость
- сухость во рту

Нечасто (<1/100 и >1/1000)

- астения
- боль в животе

Очень редко (<1/10 000)

- повышенная чувствительность, в том числе анафилактическая
- ангионевротический отек, фиксированная лекарственная сыпь, зуд, кожная сыпь, крапивница
- увеличение массы тела
- диспноэ
- тошнота, рвота
- гепатит, нарушение функциональных печеночных проб
- агрессия, ажитация, галлюцинации, депрессия
- конъюльсия
- нарушение зрения

- сильное сердцебиение, тахикардия
- малалгия

Прием препарата следует прекратить, если какой-либо из перечисленных выше эффектов достигает клинически значимой интенсивности, а его причину достоверно установить невозможно.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата или производным пиперазина
- тяжелая форма хронической почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 10 мл/мин.)
- детский возраст до 6 лет
- беременность и период лактации
- галактоземия, дефицит лактазы Лаппа или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы

Лекарственные взаимодействия

Исследования взаимодействия МакЦет с другими препаратами (в том числе сифенорами CYP3A4) проведено не было. Отсутствуют клинически значимые неблагоприятные взаимодействия с псевдоэфедрином, циметидином, кетоконазолом, эритромицином, азитромицином, глилизолем и диалепамом.

Уменьшение клиренса цетиризина (16%) наблюдалось при многократных введениях теофиллина (400 мг один раз в сутки); при этом фармакокинетика теофиллина при одновременном введении цетиризина не изменялась.

В исследовании с повторными дозами ритонавира (800 мг два раза в сутки) и цетиризина (10 мг в сутки) концентрация цетиризина в плазме повышалась примерно на 40%, а фармакокинетические параметры ритонавира (при одновременном применении с цетиризином) несколько изменялись (-11%). Степень всасывания левосетиризина не снижается в присутствии пищи, но скорость всасывания снижается.

У восприимчивых пациентов одновременное применение цетиризина или левосетиризина и алкоголя или других средств, угнетающих ЦНС может оказывать влияние на центральную нервную систему.

Особые указания

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит лактозу, что следует учитывать пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, наследственным дефицитом лактазы савани или синдромом непереносимости глюкозы-галактозы.

Пациентам с предрадикалохимическими факторами задержки мочи принимать с особой осторожностью (например, поражение хорды спинного мозга, гиперплазия предстательной железы), так как левосетиризин может увеличить риск развития задержки мочи. Следует воздержаться от употребления алкоголя во время применения препарата МакЦет.

Беременность и лактация

Данные клинических исследований левосетиризина при беременности отсутствуют. Поэтому препарат не рекомендуется назначать женщинам в период беременности и кормления грудью. Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами

Следует с осторожностью назначать людям, управляющим автомобилем и занимающимся видами деятельности, требующими быстрой психомоторных и двигательных реакций.

Передозировка

Симптомы: у взрослых возможна сонливость, у детей сначала возбуждение и беспокойство, которые сменяются сонливостью.

Лечение: специфический антидот левосетиризина отсутствует. Рекомендовано симптоматическое и поддерживающее лечение. Через короткий промежуток времени после приема препарата внутрь можно сделать промывание желудка. Левосетиризин не может быть эффективно удален гемодиализом.

Форма выпуска и упаковка

По 30 таблеток в контейнер из HDPE (полиэтилен высокой плотности).

По 1 контейнеру вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптеки

По рецепту.

Производитель

Macleods Pharmaceuticals Limited, Индия
304, Atlanta Arcade, Marol Church Road, Andheri (East), Mumbai - 400 059, India.

Держатель регистрационного удостоверения

Macleods Pharmaceuticals Limited, Индия
Адрес организации, принимающей претензии от потребителей по качеству продукции и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства на территории Республики Казахстан: Филiaal KOO «Macleods Pharmaceuticals Limited», Республика Казахстан г. Алматы, ул. Тулебаева 38/61, 5 этаж
Тел./факс: +7 (727) 273-45-83
E-mail: daniel@macleodspharma.com.

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан №№ РК-ЛС-5№022168; РК-ЛС-5№022167 26.04.2016 г.

Торговое название

Монтемак

Международное непатентованное название

Монтелукаст

Лекарственная форма

Таблетки жевательные, 4 мг, 5 мг, 10 мг

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Монтелукаст. Код АТХ R03DC03

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Монтелукаст быстро абсорбируется после перорального применения.

Для таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по 10 мг, средняя максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигалась через 3 часа (T_{max}) после применения препарата взрослыми натошак. Средняя биодоступность при пероральном применении составляет 64%. Прием обычной пищи не влиял на биодоступность при пероральном применении и на C_{max} .

Для таблеток жевательных, по 5 мг, C_{max} достигалась через 2 часа после приема натошак у взрослых. Средняя биодоступность при пероральном применении составляла 73% и снижалась до 63% при приеме со стандартной пищей.

C_{max} достигалась через 2 часа у детей в возрасте от 2 до 5 лет после приема жевательной таблетки по 4 мг натошак. Средняя C_{max} была на 66% выше, в то время как средняя C_{min} была ниже, чем у взрослых после приема таблетки по 10 мг.

Распределение

Монтелукаст более чем на 99% связывается с белками плазмы крови. Объем распределения монтелукаста в равновесном состоянии составляет в среднем 8–11 литров.

Выведение

Плазменный клиренс монтелукаста составляет, в среднем, 45 мл/минуту. Монтелукаст и его метаболиты выводятся, практически полностью, с желчью.

Средний период полураспада монтелукаста варьирует от 2,7 до 5,5 часов.

Особенности фармакокинетики у различных групп пациентов

Нет необходимости в коррекции дозы у пациентов пожилого возраста или при нарушении функции печени от легкой до умеренной степени тяжести. Поскольку монтелукаст и его метаболиты выводятся с желчью, не предполагается, что будет необходимой коррекция дозы монтелукаста у пациентов с нарушениями функции почек. Нет данных относительно фармакокинетики монтелукаста у пациентов с тяжелой формой нарушения функции печени (>9 по шкале Чайлд-Пью).

Фармакодинамика

Цистеиновые лейкотриены (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) являются эйкозаноидами воспаления, которые выделяются из различных клеток, включая тучные клетки и эозинофилы. Эффект этих проагматических медиаторов осуществляется через цистеиновые лейкотриеновые рецепторы (CysLT), присутствующие в дыхательных путях человека и проявляется бронхоспазмом, выделением слизи, повышением проницаемости сосудов и миграцией эозинофилов.

Монтелукаст является активным соединением, которое с высокой избирательностью и химическим сродством конкурентно связывает CysLT₁-рецепторы.

Монтемак подавляет бронхоспазм, вызванный вдыханием LTD_4 , даже при назначении в дозе 5 мг и вызывает бронходилатацию в течение 2 часов после приема внутрь. Монтемак также оказывает аддитивное действие на эффект β -агонистов. Лечение Монтемаком подавляет бронхоспазм как на ранней, так и на поздней стадиях, снижая реакцию на антигены. Лечение Монтемаком значительно снижает количество эозинофилов в дыхательных путях (подтверждено анализом мокроты) и в периферической крови, улучшая контроль над клиническим течением бронхиальной астмы.

Показания к применению

Монтемак, таблетки жевательные, 10 мг, 5 мг дополнение к базовой терапии бронхиальной астмы для детей с 6 лет с персистирующей астмой легкой и средней степени тяжести при недостаточном клиническом эффекте от лечения ингаляционными кортикостероидами и β -агонистами короткого действия по требованию

- лечение аспириносенситивных пациентов с бронхиальной астмой и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой
- лечение аллергических ринитов у пациентов с бронхиальной астмой

Монтемак, таблетки жевательные, 4 мг

- профилактика и лечение бронхиальной астмы у детей 2–5 лет
- аллергический ринит (сезонный, круглогодичный) у детей 2–5 лет

Способ применения и дозы

Таблетки принимают внутрь, глотать целиком с небольшим количеством воды; независимо от приема пищи. Суточную дозу рекомендуется принимать за один прием.

Дети в возрасте старше 6 лет и взрослые: рекомендуемая доза по 1 таблетке в сутки.

Пожилым пациентам с умеренным или выраженным нарушением функции почек рекомендуется уточнение дозы.

Пациентам с нарушением функции почек периодичность введения следует устанавливать индивидуально в соответствии с функцией почек. В приведенной ниже таблице указаны необходимые изменения дозы. Для использования этой таблицы следует оценить клиренс креатинина у пациента (Cl_{cr}) в мл/мин. После определения уровня креатинина сыворотки крови (мг/дл) значение Cl_{cr} (мл/мин) можно оценить по следующей формуле:

Для мужчин:

$$Cl_{cr} = \frac{[140 - \text{возраст (годы)}] \times \text{вес (кг)}}{0,82 \times \text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)}}$$

Для женщин: полученное значение $\times 0,85$

Коррекция доз для пациентов с нарушением функции почек:

Группа	Клиренс креатинина (мл/мин.)	Доза и частота приема
Нормальная функция почек	≥ 80	по 5 мг в сутки
Легкое нарушение функции почек	50–79	по 5 мг в сутки
Умеренное нарушение функции почек	30–49	по 5 мг через день
Тяжелое нарушение функции почек	<30	по 5 мг 1 раз в 3 дня
Конечная стадия заболевания почек – пациенты на диализе	<10	Противопоказано

Больные с нарушением функции печени

При назначении препарата пациентам с изолированным нарушением функции печени каких-либо изменений дозы не требуется. Пациентам с сочетанным нарушением функции печени и почек рекомендуется уточнение дозы.

Продолжительность лечения периодического аллергического ринита (с продолжительностью симптомов менее 4 недель) зависит от вида заболевания, длительности, течения симптомов и анамнеза заболевания. Лечение можно прекратить после исчезновения симптомов и возобновить при повторном появлении симптомов.

Для лечения персистирующего аллергического ринита (с продолжительностью симптомов более 4 недель) пациенту можно рекомендовать продолжительное лечение на период экспозиции аллергеном. Имеется клинический опыт применения 5 мг левоцетиризина в таблетках покрытых оболочкой, на протяжении 6 месяцев. Имеется опыт применения рацемата на протяжении до 1 года при хронической крапивнице и хроническом аллергическом рините.

Общие рекомендации

Терапевтическое действие Монтемака с изменением показателей течения бронхиальной астмы развивается в течение 1 дня. Пациентам следует сообщить, что следует продолжать прием Монтемака, даже если достигнут контроль астмы, а также в периоды ухудшения течения астмы.

Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов с нарушением функции почек или с нарушениями функции печени от легкой до умеренной степени тяжести. Нет данных относительно пациентов с тяжелой формой нарушения функции печени.

Дозировка для мальчиков и девочек одинаковая. Монтемак, как альтернативный метод лечения вместо низких доз ингаляционных кортикостероидов при персистирующей астме легкой степени тяжести.

Монтемак не рекомендован как монотерапия для пациентов с персистирующей астмой умеренной степени тяжести. Применение Монтемака как альтернативу низкодозовым ингаляционным кортикостероидам у детей с персистирующей астмой легкой степени тяжести следует рассматривать только для пациентов, у которых за последнее время не было серьезных приступов астмы, требующих применения пероральных кортикостероидов, и которые не способны использовать ингаляционные кортикостероиды.

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ
- фенилкетонурия
- детский возраст до 2 лет (эффективность и безопасность не установлены)

Лекарственные взаимодействия

Монтемак можно применять с другими препаратами, которые обычно используются для профилактики и длительного лечения астмы. Монтемак не оказывает клинически существенного влияния на фармакокинетику следующих лекарственных средств: теofilлин, преднизон, преднизолон, пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол/норэтинандрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой.

По 3 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках в картонную пачку.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Macleods Pharmaceuticals LTD, Индия

Владелец регистрационного удостоверения

Macleods Pharmaceuticals LTD, Индия

Адрес организации, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства на территории Республики Казахстан:

Филиал КОО «Macleods Pharmaceuticals Limited», Республика Казахстан

г. Алматы, ул. Тулебаева 38/61, 5 этаж

Тел./факс: +7 (727) 273-45-93

E-mail: daniel@macleodspharma.com.

- левоцетиризин принимали пациенты по 1 таблетке (5 мг) 1 раз в день – 7 дней, далее принимали дозу препарата 2,5 мг 1 раз в день в течение 21 дня в связи с тем, что первую неделю мы купировали острое аллергическое воспаление дыхательной системы, а в течение следующих 21 дня принимали поддерживающую дозу. Если бы в период снижения дозы препарата не отмечалось улучшения состояния пациента – дозу левоцетиризина не меняли.

Для оценки эффективности и безопасности лечения оценивались следующие клинические проявления: зуд глаз, ринорея, заложенность носа, приступы чихания, нарушение сна, сухой кашель, лабораторные обследования – общий анализ крови, риноцитограмма, иммуноглобулин А, Е у пациентов перед началом лечения, через 7 дней, через 14 дней, через 1 месяц. Все вышеприведенное обследовалось каждый раз, но иммуноглобулины только в начале лечения и через один месяц (иммунные показатели могут меняться через несколько месяцев и даже в период улучшения клинических проявле-

ний могут показывать высокие цифры!!!). Нельзя назначать лечение и анализировать эффективность только по показателям иммуноглобулинов (иммунная система!!!).

Результаты исследования

Мы анализировали состояние пациентов отдельно по группам по тем показателям, которые указаны в таблице: первая группа (А) прошла курс лечения МакЛцет (левоцетиризин), вторая группа (В) лечение проходила МакЛцет (левоцетиризин) + Монтемак (монтелукаст).

По анализу осложнений: в период прохождения лечения у первой группы (А) отмечалась сухость во рту у 2-х человек на 3-й день, доза препарата переведена у этих пациентов с 5 мг на 2,5 мг, через сутки сухость прошла, и пациенты продолжали дальнейшее лечение.

Во второй группе (В) на 10-ый день у 2-х пациентов отмечалось слабое головокружение, пациентам отменили левоцетиризин, а монтелукаст оставили, у пациентов состояние нормализовалось. Необходимо отметить, что у данных пациентов в анамнезе в детстве внутричерепное

давление. Мы рекомендовали им консультацию невропатолога, лечение продолжалось. В период лечения – проявление данных клинических симптомов (сухость во рту, головокружение) может быть связано с нарушением гипоаллергенной диеты, о чем пациенты не сообщили.

Заключение

Анализируя результаты опыта применения антигистаминного препарата МакЛцет (левоцетиризин) и антилейкотриенового препарата Монтемак (монтелукаст) в терапии обострения поллиноза с клиническими проявлениями риноконъюнктивита, ларингофарингита и сезонного бронхита, следует, что данные препараты можно рекомендовать для использования в клинической практике.

За период проведения лечения, каких-либо серьезных осложнений не наблюдалось. В период назначения терапии рекомендуется индивидуальный подход к лечению и подбору дозы, с учетом анамнеза и клинической картины заболевания, особенно у пациентов детского возраста. ■

Список литературы

1. Asher M., Montefort S., Bjorksten B., Lai C.K., Strachan D., Weiland S., Williams H., Group IPTS. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. – 2006; 368: 733–743.
2. Hauser R., Rise T.M., Krishna G.G. et al. The upper airway response to pollen is enhanced by exposure to combustion particulates: a pilot human experimental challenge study. *Environmental Health Perspectives*. – 2003. – Vol. 111. – P. 472–477.
3. Беклемишев Н.Д. «Т-хелпер 2 – ключевая клетка прометаболического иммунитета и реакции аллергии немедленного типа». *Иммунология*. – 1995; 3: 4–8.
4. Геппе Н.А., Снегочка М.Н., Конопелько О.Ю. Новое в профилактике и терапии сезонных аллергических ринитов // *Лечащий врач*. – 2012. – №1. – С. 39–42.
5. Митковская О.А. «Руководство по аллергологии и иммунологии». – Алматы, 2016. – 278 с.
6. Горячкина Л.А., Терехова Е.П. Принципы диагностики аллергических заболеваний: учебное пособие. – М., 2012. – 50 с.
7. Адо А.Д. «Общая аллергология». – М.: Медицина, 1978. – 427 с.
8. Сепиашвили Р.И. «Функциональная система иммунного гомеостаза». *Аллергология и иммунология*. – 2003. – 4 (№2): 5–14.
9. Тарасова Г.Д., Зайцева О.В., Торгованова Е.А. Профилактический барьер при аллергическом рините // *Российский аллергологический журнал*. – 2012. – №2. – С. 69–72.
10. ARIA 2001–2010. Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму. Руководство с дополнениями.
11. Хаитов Р.М. Аллергология Фармакотерапия без ошибок (руководство для врачей). – 2013.
12. Полосьянц О.Б. Обзор антигистаминных средств первого и второго поколений, рациональный подход к использованию в клинической практике. *Лечащий врач*. – 2011; 7: 66–68.
13. Curran M.P., Scott L.J., Perry C.M. Cetirizine: a review of its use in allergic disorders. *Drugs*. – 2004; 64 (5): 523–561.
14. Yamamoto H., Yamada T., Sakashita M. et al. (2012) Efficacy of prophylactic treatment with montelukast and montelukast plus add-on loratadine for seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. – 33 (2): e17–22.
15. Mostafa B.E., Abdel Hay H., Mohammed H.E., Yamani M. (2015) Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec*. – 67 (3): 148–153.

Возможно ли улучшение контроля бронхиальной астмы без увеличения доз глюкокортикостероидов?



О.М. Курбачева – д.м.н., профессор, зав. отделением,
 К.С. Павлова – к.м.н., ст. науч. сотр.
 Отделение бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт
 иммунологии» ФМБА России, г. Москва

В статье рассматриваются вопросы достижения контроля бронхиальной астмы (БА) и основные причины его отсутствия. На примере клинических случаев показаны различные подходы к выбору лечения в зависимости от фенотипа БА и наличия сопутствующей патологии. Рассмотрен вариант добавления тиотропия к базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами/длительнодействующими β_2 -агонистами как универсальная и патогенетически обоснованная стратегия лечения БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль бронхиальной астмы, антихолинергические препараты, тиотропий.
 O.M. Kurbacheva, K.S. Pavlova

Improving Asthma Control without Increased Dose of Corticosteroid

The article deals with methods of achievement of asthma control and causes of failure. The authors provide clinical cases with different approaches to asthma treatment depending on asthma phenotype and comorbidities. Tiotropium bromide can be added to background therapy with inhaled corticosteroids/long-acting β_2 -agonists as universal and reasonable strategy of asthma treatment.

Keywords: asthma, asthma control, anticholinergic drugs, tiotropium bromide.

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей; определяется историей респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей.

Основная цель лечения БА – достижение и поддержание контроля заболевания. Согласно GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы), выделяют два компонента контроля: текущий контроль и минимизацию риска неблагоприятных исходов в будущем. Текущий контроль определяется частотой возникновения дневных и ночных симптомов, использования средств скорой

помощи по требованию и ограничением активности за последние 4 нед. (табл.). Функция легких не учитывается при оценке контроля симптомов, но снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) учитывается как фактор риска обострений [1].

Будущие риски можно уменьшить путем предотвращения развития обострений и фиксированной обструкции, а также путем минимизации нежелательных явлений (НЯ) от проводимого лечения [1].

К факторам риска развития обострений БА относятся:

- неконтролируемые симптомы;
- чрезмерное использование короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) – 1 ингалятор (200 доз) и более за 1 мес.;
- ≥ 1 тяжелого обострения за последние 12 мес.;

- неадекватная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), когда они не назначены, или плохая приверженность лечению;
- низкий $ОФВ_1$ (особенно $<60\%$ от должного);
- значительные психологические или социально-экономические проблемы;
- курение;
- воздействие аллергена при сенсибилизации;
- неправильная техника ингаляции;
- контакт с триггерами: курение, аллергены;
- сопутствующие заболевания: ожирение, риносинусит, подтвержденная пищевая аллергия;
- эозинофилия мокроты или крови;
- беременность.



Таблица. Оценка контроля БА по GINA (2017) [1]

Симптомы БА у пациента за последние 4 нед.	Уровень контроля БА		
	контролируемый	частично контролируемый	неконтролируемый
Дневные симптомы чаще 2 раз в неделю	Нет	1–2 симптома	3–4 симптома
Любые ночные пробуждения из-за БА			
Потребность в препаратах скорой помощи чаще 2 раз в неделю			
Любые ограничения активности			

К факторам риска развития НЯ лекарств относятся:

- системные: частое применение системных глюкокортикостероидов (СГКС); длительное применение высоких доз ИГКС или применение сильнодействующих ИГКС; применение ингибиторов цитохрома P450;
- локальные: применение высоких доз ИГКС или сильнодействующих ИГКС; плохая техника ингаляции.

Плохой контроль симптомов и развитие обострений БА могут иметь различные причины и требовать разных терапевтических подходов.

Основные причины отсутствия контроля БА

Основными причинами отсутствия контроля БА являются неадекватность базисной терапии (недостаточный объем фармакотерапии, неправильная техника ингаляции, несоблюдение режима лечения) и наличие сопутствующих заболеваний, течение и терапия которых негативно сказываются на состоянии больного [1–5].

Следует отметить, что ошибки в технике ингаляции характерны для большинства пациентов, в том числе для больных с большим стажем БА и длительным опытом применения ингаляционных устройств. Важную роль в исключении этой проблемы играет устройство доставки лекарственного средства. Идеальное устройство доставки должно обеспечивать высокую легочную и минимальную орофарингеальную депозицию, быть

достаточно простым в освоении и использовании, надежным и доступным для применения в любом возрасте и при тяжелом течении заболевания.

Каждый пациент имеет свои предпочтения в выборе ингалятора, что необходимо учитывать при назначении базисной терапии. Наиболее важными характеристиками являются: доступность и простота использования ингалятора, наличие счетчика доз, ощущение принятой дозы, компактный размер, удобный мундштук, приемлемый вкус. При переводе пациента с одного препарата базисной терапии на другой необходимо учитывать не только эквивалентность доз лекарственного средства, но и выбор устройства доставки. Обязательным является обучение пациента технике ингаляции и мониторинг правильности выполнения ингаляции при помощи назначенного устройства.

Сопутствующая патология иных органов и систем (сердечно-сосудистые заболевания, аутоиммунные заболевания, заболевания щитовидной железы, гастроэзофагеальный рефлюкс, психические нарушения и др.), а также сопутствующие аллергические заболевания могут послужить причиной отсутствия контроля БА, и в таком случае тактика простого увеличения объема базисной терапии оказывается бессмысленной.

Таким образом, достижение успеха в контроле БА – трудоемкий и многоступенчатый процесс. Увеличение дозировок ИГКС и комбинации ИГКС с другими базисными препаратами – не единственная

терапевтическая стратегия для достижения контроля БА. В первую очередь перед врачом стоит такая задача, как учет внешних факторов (аллергены, инфекция), по возможности их исключение или воздействие на них (элиминация аллергенов, аллергенспецифическая иммунотерапия, антибактериальная терапия). Одновременно необходимо выявлять и корректировать сопутствующую патологию. В результате воздействия на все указанные факторы будет возможным достижение контроля БА при помощи меньших доз базисных препаратов и за более короткий срок. После подбора адекватной базисной терапии и коррекции сопутствующей патологии для поддержания контроля необходим продолжительный мониторинг состояния пациента.

Терапевтические возможности достижения контроля БА

В соответствии с GINA (2017) и Федеральными клиническими рекомендациями по бронхиальной астме (2016) [6] рекомендован ступенчатый подход к выбору объема фармакологического лечения БА (рис.).

Основной группой фармакологических средств для базисной терапии БА являются ИГКС. Они демонстрируют наибольшую эффективность из всех существующих препаратов для поддерживающей терапии. Ингаляционные глюкокортикостероиды в отличие от СГКС обладают высокой селективностью, выраженной противовоспалительной и минимальной

минералокортикоидной активностью. Ингаляционные глюкокортикостероиды различаются по активности и биодоступности, что обуславливает некоторую вариативность клинической эффективности и выраженности НЯ у разных препаратов этой группы.

В соответствии с международными рекомендациями, пациентам, у которых БА недостаточно контролируется при помощи низких/средних доз ИГКС, к терапии следует добавлять длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА). Синергичность действия ИГКС и ДДБА обусловлена их комплементарным взаимодействием на молекулярном и рецепторном уровнях. Использование фиксированной комбинации ИГКС/ДДБА в одном ингаляторе позволяет больному почувствовать быстрое облегчение благодаря

ДДБА, что увеличивает комплайнс, и одновременно получать поддерживающую дозу ИГКС, что улучшает контроль заболевания.

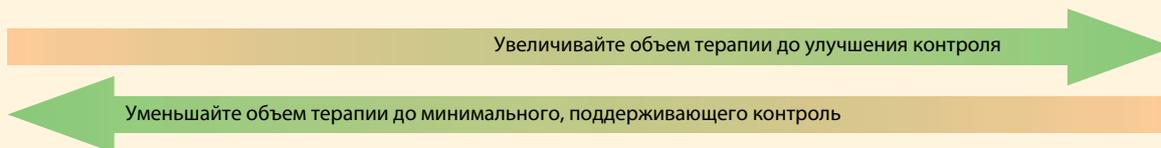
При отсутствии контроля БА на ступени терапии 3–5 может быть использовано:

- увеличение дозы ИГКС;
- назначение/увеличение дозы ДДБА;
- назначение тиотропия;
- назначение анти-IgE-терапии (IgE – иммуноглобулин E);
- назначение СГКС [1].

При этом необходимо учитывать, что примерно у 25% пациентов увеличение дозы ИГКС не приводит к улучшению контроля БА (у курильщиков, при сочетании БА с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), у пациентов с ожирением и др.) [7]. К настоящей

му времени идентифицировано несколько молекулярных механизмов резистентности к глюкокортикостероидам. При курении под воздействием свободных радикалов активность гистондеацетилазы заметно уменьшается, так что воспаление становится устойчивым к противовоспалительному действию глюкокортикостероидов. При ожирении снижение активности митогенактивируемой протеинкиназы обуславливает слабый ответ на ИГКС [8]. Кроме того, с повышением дозы ИГКС увеличивается выраженность их системных НЯ, тогда как при использовании в низких и средних дозах эти препараты редко вызывают клинически значимые НЯ и характеризуются хорошим соотношением риск–польза.

С учетом возможного развития НЯ (нарушения ритма сердца, тре-



Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
<p>Предпочтительная терапия</p> <p>КДБА по потребности</p> <p>Комбинация КДБА и ипратропия бромида</p> <p>Другие варианты</p> <p>Низкие дозы ИГКС</p>	<p>Предпочтительная терапия</p> <p>Низкие дозы ИГКС</p> <p>Другие варианты</p> <p>Антагонисты лейкотриеновых рецепторов</p> <p>Низкие дозы теофиллина[*]</p>	<p>Предпочтительная терапия</p> <p>Низкие дозы ИГКС/ДДБА***</p> <p>Другие варианты</p> <p>Средние или высокие дозы ИГКС</p> <p>Низкие дозы ИГКС + тиотропий**</p> <p>Низкие дозы ИГКС + антилейкотриеновый препарат</p> <p>Низкие дозы ИГКС + теофиллин замедленного высвобождения[*]</p>	<p>Предпочтительная терапия</p> <p>Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА</p> <p>Другие варианты</p> <p>Добавить тиотропий**</p> <p>Высокие дозы ИГКС + антилейкотриеновый препарат</p> <p>Высокие дозы ИГКС + теофиллин замедленного высвобождения[*]</p>	<p>Рассмотреть дополнительную терапию</p> <p>Тиотропий</p> <p>Омализумаб</p> <p>Другие варианты</p> <p>Добавить низкие дозы пероральных ГКС</p>
КДБА по потребности*		По потребности КДБА или низкие дозы ИГКС/формотерола***		
<p>* Регулярное назначение как КДБА, так и ДДБА не рекомендуется в отсутствие регулярной терапии ИГКС.</p> <p>** Тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор тиотропия, зарегистрирован в РФ для лечения пациентов старше 6 лет с сохраняющимися симптомами на фоне приема ИГКС или ИГКС/ДДБА.</p> <p>*** Если пациент получает терапию фиксированными комбинациями будесонид/формотерол или беклометазон/формотерол в низких дозах, возможно применение тех же препаратов для купирования симптомов, т.е. в режиме единого ингалятора (только для пациентов старше 18 лет).</p> <p>[*] Для детей 6–11 лет теофиллин не рекомендован. Предпочтительная терапия на ступени 3 – средние дозы ИГКС.</p>				

Ступенчатая схема терапии БА (по [6]). ГКС – глюкокортикостероиды, ДДБА – длительнодействующие β_2 -агонисты.



мор скелетных мышц, гипокалиемия) ДДБА нельзя использовать в качестве монотерапии и следует назначать только в комбинации с адекватными дозами ИГКС.

Фенотипспецифическая терапия моноклональными антителами (омализумаб и другие препараты) имеет особые показания (атопическая БА, определенный уровень IgE, наличие эозинофилии периферической крови и др.). Определенное неудобство подобной терапии связано с инъекционным введением препаратов, имеется риск серьезных НЯ, а в связи с высокой стоимостью такая терапия доступна малому числу пациентов. Назначение СГКС существенно повышает риск развития тяжелых НЯ.

Тиотропия бромид – М-холиноблокатор длительного действия, один из основных бронхолитических препаратов в терапии ХОБЛ. В настоящее время тиотропий в виде раствора для ингаляций (тиотропий Респимат®) одобрен для лечения БА [1, 6]. Результатом ингибирования преимущественно М₃-холинорецепторов в дыхательных путях является расслабление гладкой мускулатуры бронхов. Бронходилатирующий эффект тиотропия зависит от дозы и сохраняется не менее 24 ч.

В проведенных исследованиях был продемонстрирован не только бронхолитический, но и противовоспалительный эффект тиотропия. В модели острой и хронической БА у мышей тиотропий существенно уменьшал воспаление в дыхательных путях и продукцию цитокинов Th2-профиля (Th – Т-хелперы) в бронхоальвеолярном лаваже [9]. В этом же исследовании была отмечена распространенная экспрессия М₃-рецепторов на гладкомышечных и эпителиальных клетках дыхательных путей, бокаловидных клетках и лимфоцитах.

Еще в одном исследовании изучали влияние тиотропия на воспаление и ремоделирование бронхов у морских свинок, индуцированные провокацией аллергеном [10]. Было установлено, что селективная блокада М₃-рецепторов тиотропи-

ем во время провокации аллергеном предотвращает последующую гиперреактивность дыхательных путей, опосредованную блуждающим нервом. Тиотропий уменьшал ремоделирование бронхиальной стенки, включая ее утолщение, гипертрофию слизистых желез и гиперреактивность гладких мышц. Он также редуцировал продукцию Th2-цитокинов и легочную эозинофилию, вызванные провокацией аллергеном. Способность тиотропия влиять на воспаление, вероятно, не ограничивается только эозинофильным и индуцированным аллергенами воспалением. В исследовании у мышей тиотропий продемонстрировал уменьшение продукции цитокинов и аккумуляции нейтрофилов, провоцируемых контактом с табачным дымом [11].

Таким образом, механизм действия тиотропия при БА заключается не только в блокаде М₃-холинорецепторов в дыхательных путях, расслаблении гладкой мускулатуры и снижении бронхиальной гиперреактивности, но и в вероятном противовоспалительном влиянии и уменьшении ремоделирования бронхов.

При ингаляционном способе введения тиотропий оказывает топический эффект на бронхи, в терапевтических дозах, не вызывая системных М-холиноблокирующих эффектов. Диссоциация от М₂-холинорецепторов происходит быстрее, чем от М₃-холинорецепторов, что свидетельствует о селективности в отношении М₃-рецепторов. Высокое сродство к рецепторам и медленная диссоциация препарата из связи с ними обуславливают выраженный и продолжительный бронходилатирующий эффект.

Тиотропий в виде ингалятора Респимат® при БА у взрослых пациентов изучался по крайней мере в 13 рандомизированных контролируемых исследованиях. В наиболее крупных из них – исследовании PrimoTinA® при тяжелой неконтролируемой БА (2012) и исследовании MezzoTinA® (2015) при среднетяжелой неконтролируемой БА – суммарно приняло участие

более 3000 пациентов [12, 13]. Было установлено, что добавление тиотропия к базисной терапии ИГКС или ИГКС/ДДБА приводит к достоверному улучшению функции внешнего дыхания, причем в этом отношении тиотропий не уступал ДДБА салметеролу [12, 13]. Терапия тиотропием не только улучшает функцию легких, но и способствует снижению риска тяжелых обострений БА на 21% и увеличению времени до первого тяжелого обострения БА [13].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по БА, назначение тиотропия является предпочтительным вариантом терапии для взрослых пациентов, у которых не достигается контроль БА на ступени 3–5 (ИГКС, в том числе в сочетании с ДДБА и другими базисными препаратами) [6]. Одним из показаний к назначению тиотропия служат обострения БА – частые (2 и более в течение года) или тяжелые (даже 1 обострение в течение года, потребовавшее назначения СГКС или госпитализации).

В 2017 году тиотропий Респимат® зарегистрирован в России для терапии БА у детей и подростков начиная с возраста 6 лет, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности препарата [14].

Следует подчеркнуть, что клинические данные по эффективности и безопасности тиотропия при БА получены только для жидкостного ингалятора Респимат® и не могут быть экстраполированы на тиотропий в виде порошкового ингалятора. Для лечения БА зарегистрирован только тиотропий Респимат®.

Для иллюстрации возможностей, которые дает использование тиотропия при неконтролируемой БА, приводим два наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Пациент Ш., 61 год, обратился с жалобами на кашель с мокротой серо-желтого цвета, особенно в утренние часы, одышку при незначительной физической нагрузке, ощущение заложенности в груди,

ночные пробуждения из-за ощущения нехватки воздуха.

Анамнез заболевания. Страдает БА с детского возраста, атопии нет, обострения возникают преимущественно на фоне простудных заболеваний и при физической нагрузке. Базисной противовоспалительной терапии долгое время не получал, использовал сальбутамол ситуационно. Курит с 18 лет в среднем по 1 пачке сигарет в день. В последние 5 лет отмечает частые простудные заболевания, бронхиты 2–3 раза в год. В качестве базисной терапии получает будесонид/формотерол (160/4,5 мкг, порошковый ингалятор Турбухалер® по 2 дозы 2 раза в день), при этом сохраняются вышеперечисленные жалобы. Показатель при оценке контроля БА по ACQ (Asthma Control Questionnaire – опросник по контролю БА) – 3,4 балла.

Данные объективного осмотра. На момент осмотра состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, высыпаний нет. При аускультации дыхание жесткое, при форсированном выдохе выслушиваются сухие дискантные хрипы над нижними и средними отделами. Частота дыхания (ЧД) 18 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 76 в 1 мин. Артериальное давление (АД) 120/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации.

Лабораторно-инструментальные данные. Показатели спирометрии: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) 3,61 л (78% от должной), ОФВ₁ 2,32 л (64% от должного), индекс Тиффно 64%. Прирост ОФВ₁ после ингаляции 400 мкг сальбутамола составил более 12%: ОФВ₁ 2,62 л (73% от должного), индекс Тиффно 73%. Пиковая скорость выдоха (ПСВ) 540 л/мин.

При обследовании в анализе крови клинически значимых изменений не выявлено. Компьютерная томография органов грудной клетки: усиление легочного рисунка, прослеживается до кортикальных отделов. Стенки субсегментарных

bronхов утолщены, просветы их неравномерно сужены. Трахея и крупные бронхи без патологических изменений. Лимфатические узлы корней легких и средостения не увеличены.

Отсутствие полного контроля над симптомами БА на фоне приема высоких доз ИГКС/ДДБА послужило основанием для добавления к текущей терапии тиотропия Респимат® (2 дозы по 2,5 мкг 1 раз в сутки).

Через 2 нед. от начала лечения пациент отметил улучшение самочувствия, кашель уменьшился, средние показатели ПСВ достигли 610 л/мин. Показатель по ACQ – 2,5 балла. Показатели спирометрии: ФЖЕЛ 3,68 л (80% от должной), ОФВ₁ 2,53 л (70% от должного), индекс Тиффно 69%.

Пациенту была продолжена терапия будесонидом/формотеролом в прежней дозе и тиотропием Респимат® 5 мкг/сут. При мониторинге состояния пациента через 1, 3, 6 и 12 мес. от начала терапии отмечалось дальнейшее улучшение контроля симптомов БА, увеличение толерантности к физической нагрузке. За 12 мес. наблюдения от начала применения тиотропия обострений БА не было. Таким образом, добавление тиотропия к базисной терапии ИГКС/ДДБА позволило достичь контроля БА без увеличения дозы ИГКС.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Л., 56 лет, обратилась с жалобами на одышку, приступы затруднения дыхания, сопровождающиеся дистантными хрипами.

Анамнез заболевания. Страдает БА с 20 лет, не курит, обострения БА преимущественно на фоне простудных заболеваний и при контакте с домашними животными, в качестве базисной терапии получала средние/высокие дозы ИГКС. В последние 5 лет в качестве базисной терапии получает флутиказона пропионат/салметерол 250/50 мкг в виде порошкового ингалятора Мультидиск® по 1 дозе 2 раза в день.

В связи с отсутствием контроля симптомов БА в последние 3 мес. к терапии добавлен тиотропий Респимат® 5 мкг/сут. Несмотря на это, у пациентки сохранялась потребность в ингаляциях сальбутамола 1–2 раза в сутки, возникало затруднение дыхания при незначительной физической нагрузке.

Данные объективного осмотра. На момент осмотра состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые. При аускультации дыхание жесткое, при форсированном выдохе выслушиваются сухие дискантные хрипы над нижними и средними полями аускультации; ЧД 18 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный; ЧСС 76 в 1 мин.; АД 130/90 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации.

Лабораторно-инструментальные данные. Показатели спирометрии: ФЖЕЛ 2,82 л (95% от должной), ОФВ₁ 1,89 л (75% от должного), индекс Тиффно 67%. Прирост ОФВ₁ после ингаляции сальбутамола 400 мкг составил более 12%: ОФВ₁ 2,24 л (89% от должного), индекс Тиффно 79%.

В клиническом анализе крови обнаружена эозинофилия (13%). На рентгенограмме органов грудной клетки – легочные поля эмфизематозные, патологических теней нет.

При уточнении анамнеза было выявлено, что пациентка страдает деформирующим остеоартрозом с преимущественным поражением коленных суставов, в связи с чем ежедневно на протяжении последних 2 лет принимает нестероидные противовоспалительные препараты (нимесулид, мелоксикам или целекоксиб). Для определения лекарственной непереносимости пациентке был проведен тест естественной миграции лейкоцитов, который оказался положительным с нимесулидом, мелоксикамом и целекоксибом, отрицательным – с парацетамолом.

Пациентке были даны рекомендации исключить прием нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе селективных ингибиторов циклооксигеназы-2; в качестве обезболивающего

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства СПИРИВА® РЕСПИМАТ®

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 3 октября 2016 года №Н004171

Торговое название

СПИРИВА РЕСПИМАТ

МНН Тиотропия бромид

Лекарственная форма Раствор для ингаляций в комплекте с ингалятором РЕСПИМАТ, 2,5 мкг/ингаляция

Состав 1 ингаляция содержит *активное вещество* – тиотропия бромид 2,5 мкг (эквивалентно 3,124 мкг тиотропия бромида моногидрата) 2 ингаляции соответствуют 1 терапевтической дозе *вспомогательные вещества*: бензалкония хлорид, динатрия эдетат, 1М кислота хлороводородная, вода очищенная.

Описание Прозрачная, бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа Другие ингаляционные препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Холиноблокаторы. Тиотропия бромид. Код АТХ R03BB04

Показания к применению

- поддерживающее лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) для облегчения симптомов
- дополнительное поддерживающее лечение взрослых пациентов с бронхиальной астмой (перенесших одно или несколько тяжелых обострений в течение последнего года при комбинированном лечении ингаляционными кортикостероидами и β_2 -агонистами длительного действия).

Способ применения и дозы

Препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ предназначен только для ингаляций и только через ингалятор РЕСПИМАТ. *Взрослые* – рекомендуемая доза составляет две ингаляционные дозы спрея из ингалятора РЕСПИМАТ, что соответствует 5 мкг тиотропия бромида, один раз в день, в одно и то же время дня.

Не следует превышать рекомендуемую дозу.

При лечении бронхиальной астмы максимальная польза будет достигнута после применения нескольких доз препарата СПИРИВА РЕСПИМАТ.

Пожилым пациентам необходимо использовать препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ в рекомендуемой дозе. *Пациентам с нарушениями функции почек* необходимо использовать препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ в рекомендуемой дозе. Однако пациентам с умеренной или острой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин) СПИРИВА РЕСПИМАТ следует применять только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск (см. раздел *Особые указания*).

Пациентам с нарушениями функции печени можно использовать СПИРИВА РЕСПИМАТ в рекомендуемой дозе. *Пациенты детского возраста.* Данных о применении препарата при ХОБЛ и бронхиальной астме у детей и подростков до 18 лет нет. Эффективность и безопасность препарата не установлены.

Муковисцидоз. Эффективность и безопасность препарата не установлены.

Для обеспечения правильного применения препарата пациенты должны быть информированы о том, как использовать ингалятор.

Побочные действия

Многие из нижеперечисленных нежелательных явлений могут быть следствием антихолинергических свойств тиотропия бромида.

Побочные действия определены со следующей частотой: очень часто: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100 < 1/10$; нечасто: $\geq 1/1,000 < 1/100$; редко: $\geq 1/10,000 < 1/1,000$; очень редко: $< 1/10,000$; неизвестно: невозможно оценить на основании доступных данных.

Класс системы органов	Частота при ХОБЛ	Частота при бронхиальной астме
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		
Обезвоживание	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы		
Головокружение	Нечасто	Нечасто
Головная боль	Нечасто	Нечасто
Бессонница	Редко	Нечасто
Нарушения со стороны органов зрения		
Глаукома	Редко	Неизвестно
Повышение внутриглазного давления	Редко	Неизвестно
Нечеткое зрение	Редко	Неизвестно
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы		
Фибрилляция предсердий	Редко	Неизвестно
Учащенное сердцебиение	Редко	Неизвестно
Суправентрикулярная тахикардия	Редко	Неизвестно
Тахикардия	Редко	Неизвестно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Кашель	Нечасто	Нечасто
Носовое кровотечение	Редко	Неизвестно
Фарингит	Нечасто	Нечасто
Дисфония	Нечасто	Нечасто
Бронхоспазм	Редко	Нечасто
Ларингит	Редко	Неизвестно
Синусит	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны ЖКТ		
Сухость во рту	Часто	Часто
Запор	Нечасто	Редко
Кандидоз полости рта	Нечасто	Нечасто
Дисфагия	Редко	Неизвестно
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Редко	Неизвестно
Кариез зубов	Редко	Неизвестно
Гингивит	Редко	Неизвестно
Глоссит	Редко	Неизвестно
Стоматит	Неизвестно	Редко
Кишечная непроходимость, включая паралитическую кишечную непроходимость	Неизвестно	Неизвестно
Тошнота	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны кожных покровов, нарушения со стороны иммунной системы		
Сыпь	Нечасто	Редко
Зуд	Нечасто	Редко
Ангioneвротический отек	Редко	Редко
Крапивница	Редко	Редко
Инфекции/язвы кожи	Редко	Неизвестно
Сухость кожи	Редко	Неизвестно
Гиперчувствительность (в том числе реакции немедленного типа)	Неизвестно	Редко
Анафилактическая реакция	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		
Отек сустава	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Задержка мочеиспускания	Нечасто	Неизвестно
Дизурия	Нечасто	Неизвестно
Инфекция мочевыводящих путей	Редко	Неизвестно

Антихолинергические эффекты могут усиливаться с возрастом пациента.

Противопоказания гиперчувствительность к тиотропия бромиду, атропину или его производным (ипратропию, окситропию) или к любому компоненту этого препарата; детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия Допускается применение тиотропия бромида совместно с другими препаратами, обычно применяемыми в лечении ХОБЛ и астмы, включая лечение симпатомиметическими бронходилататорами, металксантинами, пероральными и ингаляционными стероидами, антигистаминными средствами, муколитиками, модификаторами лейкотриенов, кромонолами и анти- IgE антителами без клинических признаков лекарственного взаимодействия. Изменений воздействия тиотропия за счет β_2 -агонистов длительного действия) или ингаляционных кортикостероидов (ИКК) не обнаружено.

Не рекомендуется совместное применение СПИРИВА РЕСПИМАТ с другими антихолинергическими препаратами.

Особые указания Препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ, являющийся бронходилатирующим поддерживающим средством для приема один раз в день, не следует применять в качестве стартовой терапии острых приступов бронхоспазма или для облегчения острых симптомов.

В случае возникновения острых приступов следует использовать быстродействующие β_2 -агонисты. СПИРИВА РЕСПИМАТ не следует использовать в качестве монотерапии (препарата первой линии) для лечения бронхиальной астмы. Пациентам, страдающим от бронхиальной астмы, настоятельно рекомендуется продолжать противовоспалительную терапию ингаляционными кортикостероидами без изменений после начала приема препарата СПИРИВА РЕСПИМАТ даже в случае облегчения симптомов. После приема СПИРИВА РЕСПИМАТ могут возникать реакции гиперчувствительности немедленного типа. В связи с его антихолинергической активностью СПИРИВА РЕСПИМАТ должен использоваться с осторожностью у больных с закрытоугольной глаукомой, гиперплазией предстательной железы или обструкцией шейки мочевого пузыря.

Применение ингаляционных препаратов может вызывать бронхоспазм, индуцированный ингаляцией. СПИРИВА РЕСПИМАТ следует с осторожностью применять у пациентов с известными нарушениями сердечного ритма; у пациентов с недавно (менее 6 месяцев назад) перенесенным инфарктом миокарда; нестабильной или опасной для жизни сердечной аритмией или сердечной аритмией, требовавшей вмешательства или изменения медикаментозной терапии за последний год; госпитализацией по причине сердечной недостаточности (III или IV класса по NYHA) в течение последнего года. Антихолинергический механизм действия препарата может влиять на эти состояния.

Поскольку концентрация в плазме крови увеличивается со снижением функции почек прием препарата СПИРИВА РЕСПИМАТ у пациентов с умеренной или тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин.) следует начинать только в том случае, если польза превышает потенциальный риск. Длительный опыт применения СПИРИВА РЕСПИМАТ у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности отсутствует.

Пациентов следует проинструктировать относительно правильного приема СПИРИВА РЕСПИМАТ и избежать попадания препарата в глаза. Пациенты должны быть предупреждены о том, что это может привести к ухудшению острой закрытоугольной глаукомы, появлению боли или дискомфорта в глазах, временной нечеткости зрения, наличию в поле зрения радужных кругов или цветных пятен в сочетании с покраснением глаз вследствие конъюнктивальной гиперемии и отека роговицы. В случае возникновения любой комбинации этих симптомов следует незамедлительно прекратить прием препарата и проконсультироваться у специалиста. Сухость во рту, наблюдаемая при антихолинергическом лечении, при длительном применении может сопровождаться кариесом зубов.

Препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ не должен использоваться чаще, чем один раз в день.

Муковисцидоз: СПИРИВА РЕСПИМАТ не рекомендуется применять при муковисцидозе (МВ), так как тиотропия бромид может усилить признаки и симптомы МВ (например, серьезные нежелательные явления, легочные обострения, инфекции дыхательных путей).

Фертильность, беременность и период грудного вскармливания:

Беременность. Имеется ограниченное количество данных применения тиотропия бромида у беременных женщин. Доклинические исследования не указывают на прямое или косвенное токсическое воздействие на репродуктивную функцию при клинически значимых дозах. В качестве меры предосторожности следует избегать приема препарата во время беременности.

Период грудного вскармливания. Нет достаточных данных о том, проникает ли тиотропия бромид в грудное молоко. Несмотря на результаты доклинических исследований, которые показали, что выделение тиотропия бромида с молоком происходит лишь в небольших количествах, применение СПИРИВА РЕСПИМАТ у кормящих грудью женщин не рекомендуется. Тиотропия бромид – соединение длительного действия. Решение о целесообразности продолжения/прекращения кормления грудью или продолжения/прекращения лечения с применением препарата СПИРИВА РЕСПИМАТ следует принимать с учетом преимуществ грудного вскармливания для ребенка и благоприятного терапевтического действия СПИРИВА РЕСПИМАТ для женщины.

Фертильность. Данных о воздействии тиотропия на фертильность нет. Доклинические исследования не выявили каких-либо нежелательных воздействий на репродуктивную функцию.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Исследований о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Возникновение головокружения или нечеткости зрения может влиять на эти виды деятельности.

Передозировка Симптомы: высокие дозы тиотропия бромида могут вызывать признаки и симптомы, характерные для антихолинергических препаратов. В то же время не отмечалось системных антихолинергических нежелательных эффектов после приема однократной ингаляционной дозы до 340 мкг и не наблюдалось значимых нежелательных эффектов после 14-дневного приема до 40 мкг ингаляционных доз ипратропия бромида, помимо сухости во рту/глотке и слезистой носки, а также выраженного снижения слюноотделения начиная с 7-го дня. Возникновение острой интоксикации в случае непреднамеренного проглатывания раствора тиотропия для ингаляций из картриджа маловероятно, вследствие низкой пероральной биодоступности.

Лечение: симптоматическая терапия.

Форма выпуска и упаковка По 4 мл препарата разливают в картриджи, вложенные в алюминиевые патроны для системы РЕСПИМАТ. На картридж наклеивают этикетку самоклеющуюся. По 1 картриджу в комплекте с 1 ингалятором РЕСПИМАТ вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Условия хранения Хранить при температуре не выше 25°C, не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения 3 года.

Период применения после вскрытия картриджа 3 месяца.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек По рецепту.

Наименование и страна организации-производителя Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко.КГ, Ингельхайм, Германия

Владелец регистрационного удостоверения Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ, Ингельхайм, Германия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан, претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт мБХ» в РК

Адрес: г. Алматы, 050008, пр-т Абая, 52 БЦ «Novo Tower», 7-й этаж

Тел.: +7 (727) 250-00-77 Факс: +7 (727) 244-51-77

E-mail: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingenheim.com

средства разрешено применение парацетамола или трамадола (по показаниям). Была продолжена терапия флутиказоном/салметеролом в прежней дозе, тиотропий был отменен.

Через 2 нед. пациентка отметила значительное улучшение самочувствия, дополнительной потребности в сальбутамоле не возникало, приступов затруднения дыхания не было. При повторном приеме аускультативно дыхание жесткое, хрипов нет. Показатели спирометрии: ФЖЕЛ 2,85 л (96% от должной), ОФВ₁ 2,06 л (82% от должного), индекс Тиффно 72%. При мониторинговании состояния пациентки через

3 и 6 мес. контроль симптомов БА сохранялся. Таким образом, отсутствие контроля БА у этой пациентки было обусловлено приемом препаратов для терапии сопутствующей патологии, к которым имела гиперчувствительность. Проведение элиминационных мероприятий позволило достичь контроля без увеличения объема фармакологической нагрузки.

Заключение

Добавление тиотропия Респимат® к базисной противоастматической терапии средними/высокими дозами ИГКС/ДДБА в случае неполного контроля над симпто-

мами БА позволяет улучшить функцию легких и снизить частоту обострений БА. Тиотропий имеет доказанную эффективность независимо от фенотипа БА, в том числе у пациентов с трудными для терапии фенотипами, при которых увеличение дозы ИГКС не приводит к существенному улучшению контроля. Анализ причин отсутствия контроля БА в каждом индивидуальном случае и мониторинг выполнения назначений позволяют избежать чрезмерной эскалации фармакотерапии, минимизировать риск нежелательных эффектов и достигать лучших результатов. ■

Список литературы

1. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Update 2017. <http://www.ginasthma.org> Accessed August 7, 2017.
2. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. – М.: Гэотар-Медиа, 2009. – 656 с.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3-е издание, испр. и доп. – М.: Атмосфера, 2008. – 108 с.
4. Назарова Е.В., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Алгоритм оценки контроля бронхиальной астмы. Российский аллергологический журнал. – 2011; 2: 18–23.
5. Juniper E.F., Bousquet J., Abetz L., Bateman E.D.; GOAL Committee. Identifying well-controlled and not well-controlled asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med.* – 2006; 100 (4): 616–621.
6. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. – 2016. Доступно по: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> Ссылка активна на 07.08.2017.
7. Malmstrom K., Rodriguez-Gomez G., Guerra J., Villaran C., Pineiro A., Wei L.X., Seidenberg B.C., Reiss T.F. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma: a randomized, controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group. *Ann Intern Med.* – 1999; 130 (6): 487–495.
8. Barnes P.J. Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation. *J. Steroid Biochem Mol Biol.* – 2010; 120 (2–3): 76–85.
9. Ohta S., Oda N., Yokoe T., Tanaka A., Yamamoto Y., Watanabe Y., Minoguchi K., Ohnishi T., Hirose T., Nagase H., Ohta K., Adachi M. Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodelling in a mouse model of asthma. *Clin Exp Allergy.* – 2010; 40 (8): 1266–1275.
10. Buels K.S., Jacoby D.B., Fryer A.D. Non-bronchodilating mechanisms of tiotropium prevent airway hyperreactivity in a guinea-pig model of allergic asthma. *Br J. Pharmacol.* – 2012; 165 (5): 1501–1514.
11. Wollin L., Pieper M.P. Tiotropium bromide exerts anti-inflammatory activity in a cigarette smoke mouse model of COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* – 2010; 23 (4): 345–354.
12. Kerstjens H.A., Engel M., Dahl R., Paggiaro P., Beck E., Vandewalker M., Sigmund R., Seibold W., Moroni-Zentgraf P., Bateman E.D. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N. Engl J. Med.* – 2012; 367 (13): 1198–1207.
13. Kerstjens H.A., Casale T.B., Bleecker E.R., Meltzer E.O., Pizzichini E., Schmidt O., Engel M., Bour L., Verkleij C.B., Moroni-Zentgraf P., Bateman E.D. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med.* – 2015; 3 (5): 367–376.
14. Спирива Респимат. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7a97dcdc-3976-4032-a0ad-c76362ee12b0&t=5470c5b5-8dac-4f94-83a5-aa3445eaa89b Ссылка активна на 07.08.2017.

Впервые опубликовано в журнале «Практическая пульмонология», №2, 2017 г., стр. 14–20.

Комплексная оценка больных хронической обструктивной болезнью легких с помощью многокомпонентного индекса ADO и индекса коморбидности Charlson



Е.В. Кочетова – к.м.н.

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск

Целью настоящего исследования было изучение индекса ADO и индекса коморбидности Charlson у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Материал и методы: обследованы 207 больных ХОБЛ с длительным стажем курения. Исследование ФВД проводили на многомодульной установке типа MasterLab/Jaeger. У больных определяли индексы ADO и Charlson. Результаты: показатели индекса ADO возрастали по мере усугубления стадии ХОБЛ. Минимальный уровень индекса ADO наблюдался у пациентов с ХОБЛ 2-й стадии – $2,23 \pm 0,88$. При 3-й стадии ХОБЛ ADO составлял $5,05 \pm 1,19$, при 4-й стадии ХОБЛ – $7,0 \pm 1,0$. Установлена корреляционная связь между индексом ADO и индексом коморбидности Charlson – $r 0,7$, $p < 0,005$. Выявлена корреляционная связь между индексом ADO и ЖЕЛ – $r -0,57$, $p < 0,05$; между индексом ADO и ERV – $r -0,63$, $p < 0,05$.

Ключевые слова: ХОБЛ, индекс ADO, индекс коморбидности Charlson.

E.V. Kochetova

Petrozavodsk State University

Comprehensive assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease by means of multicomponent ADO index and the index of comorbidity Charlson

The purpose of this study was to investigate the ADO index, and index of comorbidity of Charlson in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Materials and methods:** 207 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were observed. The investigated group was made by the patients having the long experience of smoking. Research of function of external breath was studied with multimodular installation of type «MasterLab/Jaeger». Patients were determined the index ADO and of comorbidity of Charlson. **Results:** The index ADO increased with stage of COPD, minimum of level ADO was observed in patients with COPD 2 stage $2,23 \pm 0,88$, in patients with 3 stage COPD ADO was $5,05 \pm 1,19$, 4 stages of COPD $7,0 \pm 1,0$. The correlation coefficient between ADO index and and index of comorbidity Charlson was $0,7$, $p < 0,005$. The correlation coefficient between ADO and VC was $-0,57$, $p < 0,05$, between ADO and ERV was $-0,63$, $p < 0,05$.

Keywords: COPD, the index ADO, the index of comorbidity Charlson.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является неуклонно прогрессирующим заболеванием, трудность в оценке которого определяется многообразием нарушений респираторной функции, а также сложным коморбидным фоном.

Задача оценки состояния больного ХОБЛ складывается из двух блоков – оценки нарушений дыхательной системы и оценки коморбидного фона ХОБЛ.

Для оценки степени респираторных нарушений традиционно используются объем форсированного выдоха за 1-ю сек. (ОФВ₁) и степень одышки по шкале MRC. Классический маркер бронхиальной обструкции (ОФВ₁) имеет очень низкую корреляцию с выраженностью одышки, переносимостью физических нагрузок и качеством жизни больных ХОБЛ [1].

По данным работ Nishimura et al., выраженность одышки по шкале MRC является достоверным прогностическим критерием 5-летней выживаемости больных ХОБЛ [2].

Несомненный интерес представляют индексы, объединяющие ОФВ₁ и MRC.

Многокомпонентный индекс ADO включает оценку возраста (Age – A), тяжести одышки (Dyspnea – D), ОФВ₁ (Obstruction – O) [3]. Индекс ADO представляет значительный практический интерес в связи с простотой и удобством расчета (табл. 1).

Первый показатель индекса ADO – степень бронхиальной обструкции, которая оценивается в баллах от 0 до 2 в зависимости от градации ОФВ₁ (табл. 1). Вторым показателем индекса ADO – одышка (MRC), варьирует от 0 до 3 баллов. Заключение критерий индекса – возраст больного (от 0 до 5 баллов) (табл. 1).

Однако изучение респираторных расстройств при ХОБЛ не

ограничивается ОФВ₁ и MRC. Комплексная оценка больного ХОБЛ в настоящее время не проводится без такого важнейшего показателя, как легочная гиперинфляция. Легочная гиперинфляция проявляется повышенной воздушностью легочной ткани и связана с неполным опорожнением альвеол во время выдоха. Для выявления легочной гиперинфляции используют показатели объемов легких, такие как функциональная остаточная емкость (FRC), остаточный объем (RV), общая емкость легких (TLC) [4, 5]. Фенотип больного ХОБЛ, ассоциированный с легочной гиперинфляцией, коррелирует с системным воспалением при ХОБЛ [6].

Для оценки коморбидных состояний в 1987 г. был предложен индекс коморбидности Charlson [7]. Данный индекс представляет собой систему

оценки наличия определенных сопутствующих заболеваний с учетом возраста пациента. Сопутствующей патологии присвоено определенное количество баллов, также добавляется 1 балл на каждую декаду жизни при превышении пациентом 40-летнего возраста (табл. 2).

Таким образом, представляют интерес аспекты комплексной оценки больного ХОБЛ (индексы ADO, Charlson, легочной гиперинфляции).

Цель: комплексная оценка состояния больных ХОБЛ с помощью индекса ADO и индекса коморбидности Charlson, а также изучение взаимосвязи этих показателей с легочными объемами.

Методы исследования

Исследованы 207 пациентов с ХОБЛ. В исследуемой группе пре-

Таблица 1. Индекс ADO

Показатель	Число баллов					
	0	1	2	3	4	5
ОФВ ₁ ; % от должного	>65	36–64	≤35			
Одышка (по шкале MRC, баллы)	0–1	2	3	4		
Возраст, лет	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89	≥90

Таблица 2. Балльная оценка наличия сопутствующих заболеваний при расчете индекса коморбидности Charlson

Сопутствующее заболевание	Балл
Инфаркт миокарда	1
Сердечная недостаточность	1
Поражение периферических сосудов (наличие перемежающейся хромоты, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	1
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	1
Деменция	1
Бронхиальная астма	1
Хронические неспецифические заболевания легких	1
Коллагенозы	1
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1
Сахарный диабет без конечно-органного поражения	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или параличом	2
Хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина более 3 мг %	2
Сахарный диабет с конечно-органными поражениями	2
Злокачественные опухоли без метастазов	2
Острый и хронический лимфо- или миелолейкоз	2
Лимфомы	2
Цирроз печени с портальной гипертензией	3
Злокачественные опухоли с метастазами	3
Синдром приобретенного иммунодефицита	6



обладали мужчины (97%), средний возраст больных был $62,9 \pm 6,3$ года (табл. 3).

Больные ХОБЛ 2-й стадии составили 41,95%, 3-й стадии – 45,36%, 4-й стадии – 12,69%. В исследуемой группе были больные ХОБЛ, имеющие длительный стаж курения (индекс курильщика – 240, пачек/лет – 40 (39–50)). Исследование одобрено этическим комитетом Республиканской больницы им. В.А. Баранова.

При постановке диагноза руководствовались классификацией Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (Global Initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD, 2009)).

Критерии включения в исследование: больные с достоверным диагнозом ХОБЛ 2–4 стадии (согласно критериям GOLD, 2009). Критерии исключения: возраст моложе 40 лет, онкологические заболевания, островоспалительные заболевания, системные заболевания соединительной ткани. Исследовалась выборочная совокупность за 10-летний период. Исследование ФВД проводили на многомодульной установке типа Masterlab/Jaeger. Газообмен оценивался с помощью комплекса EasyBlood (Gas/Medica), а также пульсоксиметров.

Исследование ФВД включало проведение спирометрии, общей

бодиплетизмографии (определение жизненной емкости легких (VC), общей емкости легких (TLC), остаточного объема легких (RV), исследование диффузионной способности легких (DLCO) и ее отношения к альвеолярному объему (DLCO/VA)). Также исследовались газообмен (PaO_2 , $PaCO_2$, SaO_2), толерантность к нагрузке (6MWD, м), степень одышки (шкала MRC). У больных исследуемой группы определялись индексы ADO и Charlson.

Результаты

У больных ХОБЛ 2-й стадии индекс ADO был равен $2,23 \pm 0,88$ балла. При 3-й стадии ХОБЛ индекс ADO составил $5,05 \pm 1,19$ балла.

Таблица 3. Характеристика исследуемой группы

Показатели	ХОБЛ 2-й стадии	ХОБЛ 3-й стадии	ХОБЛ 4-й стадии
Средний возраст, годы	$58,45 \pm 5,52$	$62,57 \pm 7,2$	$61,95 \pm 6,16$
ИМТ, кг/м ²	$29,34 \pm 15,41$	$25,46 \pm 6,16$	$27,34 \pm 18,78$
Индекс курильщика	240 (240–240)	240 (240–240)	240 (240–360)
Стаж курения, пачек/лет	40 (30–47)	40 (39–50,0)	43 (36,0–50,0)

Таблица 4. Индекс ADO у больных ХОБЛ

Индекс ADO	ХОБЛ 2-й стадии	ХОБЛ 3-й стадии	ХОБЛ 4-й стадии
	$3,4 \pm 0,5$	$4,6 \pm 1,09^*$	$5,75 \pm 0,75$

Примечание. * – $p < 0,05$.

Таблица 5. Показатели бодиплетизмографии у больных ХОБЛ

Показатели	ХОБЛ 2-й стадии	ХОБЛ 3-й стадии	ХОБЛ 4-й стадии
VC %	$86,52 \pm 12,8$	$74,4 \pm 15,37^*$	$54,15 \pm 9,31$
FVC %	$81,8 \pm 11,5$	$63,1 \pm 14,1^{**}$	$45,93 \pm 7,65$
FEV ₁ %	$60,76 \pm 5,9$	$38,99 \pm 8,06^{**}$	$24,94 \pm 3,17$
ERV %	$97,8 \pm 58,2$	$67,28 \pm 35,07^{**}$	$50,17 \pm 19,79$
ITGV %	$146,94 \pm 28,5$	$175,68 \pm 29,8^{**}$	$214,25 \pm 57,87$
SR tot %	$155,24 \pm 62,25$	$298,39 \pm 149,58^{**}$	$529,37 \pm 137,62$
R tot %	$106,49 \pm 43,21$	$178,14 \pm 84,26^{**}$	$290,46 \pm 114,82$
RV %	$175,74 \pm 60,23$	$224,14 \pm 52,3^{**}$	$274,35 \pm 105,83$
TLC %	$114,82 \pm 23,05$	$123,35 \pm 27,15^*$	$131,87 \pm 37,02$
RV/TLC %	$138,71 \pm 27,7$	$164,023 \pm 24,6^*$	$194,6 \pm 33,36$

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблица 6. Корреляционные связи индекса ADO у больных ХОБЛ

	Индекс ADO	
	r	p
ЖЕЛ	-0,57	<0,05
ERV	-0,63	<0,05
Индекс коморбидности Charlson	0,73	<0,05

Примечание. ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ERV – резервный объем выдоха.

Больные ХОБЛ 4-й стадии характеризовались показателями ADO $7,0 \pm 1,0$ балл (табл. 4). Таким образом, отмечено достоверное увеличение индекса ADO при усугублении стадии ХОБЛ.

При прогрессировании стадии ХОБЛ отмечено возрастание легочной гиперинфляции. Так, у больных ХОБЛ 2-й стадии остаточный объем (RV%) составил $175,74 \pm 60,23$, при 4-й стадии – $274,35 \pm 105,83$ (табл. 5).

Общая емкость легких также увеличивалась, максимальный ее уровень был у больных с 4-й стадией ХОБЛ – $131,87 \pm 37,02$. На фоне воздушной ловушки и эмфиземы легких выявлено снижение резервного объема выдоха (ERV). У больных ХОБЛ 2-й стадии ERV% составил $97,8 \pm 58,2$, при 3-й стадии – $67,28 \pm 35,07$, при 4-й стадии – $50,17 \pm 19,79$ ($p < 0,05$) (табл. 5).

Индекс коморбидности Charlson у больных ХОБЛ 2-й стадии был равен $4,23 \pm 1,33$ балла, при 3-й стадии – $4,51 \pm 1,3$ балла, при 4-й стадии – $4,75 \pm 1,48$ балла.

Установлена корреляционная связь между индексом ADO и индексом коморбидности Charlson (прямая связь средней силы, коэффициент корреляции $r = 0,7$, $p < 0,005$) (табл. 6). Выявлена обратная связь средней силы между индексом ADO и ЖЕЛ (коэффициент корреляции $r = -0,57$, $p < 0,05$) (табл. 6). Установлена обратная связь средней силы между индексом ADO и резервным объемом выдоха ERV (обратная связь средней силы, коэффициент корреляции $r = -0,63$, $p < 0,05$) (табл. 6).

Выводы:

1. В ходе исследования установлено достоверное увеличение индекса ADO при

усугублении стадии ХОБЛ, максимальный уровень индекса ADO наблюдался у больных ХОБЛ 4-й стадии.

2. Установлена корреляционная связь между индексом ADO и индексом коморбидности Charlson ($r = 0,7$, $p < 0,005$).
3. Выявлена обратная связь средней силы между индексом ADO и ЖЕЛ ($r = -0,57$, $p < 0,05$), а также между ADO и ERV ($r = -0,63$, $p < 0,05$).

Таким образом, комплексная оценка больных ХОБЛ позволяет определить изменения респираторного статуса во взаимосвязи с легочной гиперинфляцией и коморбидным фоном.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи. ■

Список литературы

1. Карнаушкина М.А., Федосенко С.В., Сазонов А.Э., Петров В.А., Ваколюк Р.М., Дворецкий Л.И., Огородова Л.М. Сложности прогнозирования течения ХОБЛ как вызов современной клинической пульмонологии. Архив внутренней медицины. – 2016; 4: 14–20. / Karnaushkina M.A., Fedosenko S.V., Sazonov A.E., Petrov V.A., Vakolyuk R.M., Dvoretzky L.I., Ogorodova L.M. The difficulties of predicting the course of COPD as a challenge to modern clinical pulmonology. Arkhiv Vnutrennei Meditsiny. – 2016; 4: 14–20.
2. Nishimura M., Makita H., Nagai K. et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. Am J. Respir Crit Care Med. – 2012; 185: 44–52.
3. Horita N., Koblizek V., Plutinsky M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease prognostic score: A new index. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. – 2016 Jun; 160 (2): 211–218.
4. O'Donnell D.E. Dynamic lung hyperinflation and its clinical implication in COPD. Rev Mal Respir. – 2009; 26: 19–29.
5. O'Donnell D.E. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. – 2006; 3: 180–184.
6. Gatta D., Aliprandi G., Pini L., Zanardini A., Fredi M., Tantucci C. Dynamic pulmonary hyperinflation and low grade systemic inflammation in stable COPD patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2011 Sep; 15 (9): 1068–1073.
7. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J. Chron Dis. – 1987; 40: 373–383.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №12, 2018 г., стр. 182–184.

Юридические аспекты оказания медицинской помощи и декриминализация врачебных ошибок



И.А. Гучев – к.м.н., член правления Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Основной целью реформирования системы здравоохранения Казахстана является повышение качества¹ и доступности медицинской помощи населению. Для достижения этой цели решаются, в частности, задачи по рациональному использованию человеческих и финансовых ресурсов, стимулированию национальных производителей, а также актуальная в последнее время задача декриминализации объективно возможных врачебных ошибок. Последнее направление призвано создать приемлемые для труда условия профессиональной деятельности специалистов, аккредитованных для оказания медицинской помощи. Без выработанного регулятора системы здравоохранения и органами правопорядка единого понимания принципов и границ декриминализации, достижение поставленной цели эфемерно.

Потребность общества в изучении юридических основ коммуникации «врач – пациент – контролирующие органы» назрела. Осведомлённость врачей в юридических принципах оказания медицинских услуг должна внедряться как неотъемлемое звено непрерывного образования, преследующее цель профилактики незначительных правонарушений и криминальных ошибок.

Основополагающим нормативным правовым актом, регламентирующим правоотношения в сфере предоставления медицинских услуг (помощи), в Республике Казахстан является Кодекс «О здоровье народа и системе здравоохранения» №193-IV (далее Кодекс), в РФ – Федеральный закон №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Исходя из ч. 3, ст. 33 Кодекса, субъекты здравоохранения при оказании медицинской помощи руководствуются клиническими протоколами (в обязательном порядке содержащими алгоритмы диагностики и лечения). По смыслу п. 7.1 абз. 5 Регламента по разработке/пересмотру клинических

протоколов «протокол не является нормативным правовым актом, им в рекомендательном порядке руководствуются субъекты здравоохранения при оказании медицинской помощи».

Как представляется автору, указанная позиция Регламента входит в противоречие с имеющим правовое преимущество и высшую относительно Регламента юридическую силу Кодексом, определяющим оказание медицинской помощи и препятствующем не всегда необходимой, а порой и опасной либерализации прав врача. Такое заключение можно сделать исходя из п. 71, ч. 1 ст. 1 Кодекса, указывающей на стандарты как основу оценки качества оказания медицинской помощи. Согласно стандартам, например, по организации пульмонологической и первичной медико-санитарной помощи, последняя оказывается в соответствии с «протоколами диагностики и лечения» с учетом, конечно же, инструкции по медицинскому применению препаратов. Из этого следует, что законодатель четко установил правила действий врача, подлежащие обязательному испол-

¹ Под качеством медицинской помощи понимается совокупность характеристик, отражающих её своевременность, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, а также степень достижения запланированного результата. Качество медицинской помощи – это уровень соответствия оказываемой медицинской помощи стандартам, утвержденным уполномоченным органом и установленным на основе современного уровня развития медицинской науки и технологии (п. 71, ч. 1 ст. 1 Кодекса РК «О здоровье народа и системе здравоохранения»).

нению. В случае нарушения действующих на момент оказания услуги правил (Кодекса), исполнитель услуг несет полную ответственность, если документально не докажет факт принятия всех мер по соблюдению национальных протокола и стандартов.

Необходимо помнить, что при установлении факта небрежности врача, суды придерживаются определений, используемых при рассмотрении других гражданских исков или уголовных дел. Главный вопрос, на который отвечает суд, – имело ли место ненадлежащее исполнение стороной своих обязательств. Иными словами, было ли лечение ниже того стандарта, который установлен законом, и, следовательно, можно ли говорить о наличии деликта (*delictum* «проступок, правонарушение») или уголовно наказуемого деяния. И второе, суд рассматривает вопрос, в каких условиях оказывалась медицинская помощь, поскольку от врача, работающего в чрезвычайной ситуации или не имеющего всех необходимых средств, нельзя требовать таких же результатов, как от врача, работающего в идеальных условиях. Что касается другой стороны юридического спора, то главная и самая трудная задача, которую решает пациент, – это бремя доказывания того, что исключительно небрежность врача, а не другие факторы, такие как отказ от лечения и обследования, применение иных, чем рекомендованы препаратов и процедур, стала причиной ущерба. В связи с этим решающее значение приобретают уточняющие вопросы и записи врача, выполняемые на контрольных визитах.

Внебольничная пневмония (ВП) – широко распространенное инфекционное заболевание. Наиболее уязвимая группа риска развития ВП и её неблагоприятных последствий – лица пожилого возраста и лица с сопутствующей патологией, например, сахарным диабетом, ХСН, ХОБЛ, хроническим заболеванием почек с недостаточностью функции, иммуносупрессией и алкоголизмом. Так, если общая заболеваемость ВП в развитых странах составляет 3–6%, то у лиц старше 65 лет этот показа-

тель составляет 25–40%, частота же госпитализаций увеличивается в 10 раз. Высока в этой группе и летальность, в 10 раз превышающая общие показатели. У лиц с сопутствующей патологией увеличивается риск инвазивных инфекций, в первую очередь пневмококковой, нарастает, в частности при алкоголизме, частота ВП, ассоциированной с грамотрицательными энтеробактериями и золотистым стафилококком. Все это, наряду с неблагоприятной эпидемической ситуацией, связанной с распространением устойчивых возбудителей, требует соответствия действий врача стандарту медицинской помощи с учётом современного уровня науки.

На примере ВП – социально значимой патологии, смоделируем ситуацию с описанием универсальных, юридически значимых действий врача, применение которых гарантирует его юридическую защищенность и успешность работы, в случае развития прецедента, адвоката. Модель построена с позиции доктрины классического медицинского права, согласно которому врач обязан доказывать, что действовал в соответствии с принятыми стандартами врачебной практики.

Пациент 54 лет, проживающий с 2-мя внуками 6 и 3 лет, инженер-строитель, в начале февраля обратился в поликлинику с жалобами на общую слабость, познабливание по вечерам, потливость в ночное время, частый кашель с отхождением мокроты бело-желтого цвета в небольшом количестве, боль в правой подлопаточной с переходом на заднеаксиллярную область при дыхании и кашле, одышку, проявляющуюся при подъеме на 2 этаж и сопровождающуюся выраженной, кратковременной потливостью в лобно-височных областях.

Болен 8-е сутки, когда после длительного и тесного контакта с кашляющими детьми появилось недомогание, першение в горле, непродуктивный кашель, резь в глазах, жар и ломота в теле. В течение суток симптомы прогрессировали, появилось чувство «царапания» за грудиной и между лопаток, к ис-

ходу 1-х сут. – озноб, выраженная потливость, неприятные ощущения в коленных суставах и мышцах. На 2 сутки подъем температуры до 38,7°C, по поводу чего принял ибупрофен, с кратковременным улучшением. На 4 сутки, на фоне приёма НПВС отмечает улучшение в виде уменьшения интенсивности непродуктивного кашля исчезновения других симптомов заболевания, сохранился субфебрилитет в вечернее время. За медицинской помощью не обращался. На 7 сутки от начала заболевания или 3-и сут. с момента очевидного улучшения вновь появилось недомогание, озноб, температура до 38,2°C, усилился кашель, отходит в большем объёме вязкая, бело-желтая мокрота. Позже появилась боль в правой подлопаточной области при глубоком вдохе и кашле, которая распространилась на правую заднеаксиллярную область. Из анамнеза известно, что страдает ИБС, стенокардией напряжения I ФК (низкий риск нежелательных кардиальных событий), ХОБЛ I ст. с редкими обострениями (до 1/год); около 10 мес. назад принимал Амоксиклав (отменен в связи с развитием диареи), затем цефиксим по поводу обострения ХОБЛ, эпизодически принимает селективные бета-блокаторы, в октябре привит гриппозной вакциной. При осмотре слизистая зева слабо гиперемирована, поверхностная инъекция конъюнктивы склер, $t=38,0^{\circ}\text{C}$, кожные покровы чистые, влажные. Пульс ритмичный, единичные экстрасистолы, ЧСС 92/мин., АД 126/85 мм рт.ст., ЧДД 23/мин. Симптом Шепельмана при наклоне в левую сторону положителен. Над всей поверхностью лёгких свистящие звучные сухие хрипы, единичные рассеянные незвучные и непостоянные преимущественно экспираторные средне/мелкопузырчатые хрипы. В правой подлопаточной обл.: снижение подвижности проекции нижнего края легкого до 4 см, укорочение перкуторного звука, локальные инспираторные мелкопузырчатые звонкие хрипы, лучше выслушиваемые в положении на правом боку (феномен Яблокова), локальное усиление бронхофонии.

Выставлен диагноз J18 – пневмония без уточнения возбудителя (фаза разгара, в S9–10? справа, среднетяжёлое течение). Пациент направлен на обследование: общий анализ крови, исследование Тропинина I², ЭКГ покоя, спирометрическое и лучевое исследование. От последнего пациент отказался, так как проходил диспансеризацию и ФЛГ 2,5 мес. назад (информированный отказ, с указанием необходимости проведения лучевого исследования для выявления деструктивного процесса, туберкулеза, а также распространенности инфильтрации и принятия решения о госпитализации, внесен в информированное согласие). От исследования мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам (АМП), в том числе исследования на микобактерию туберкулеза, врачом решено отказаться в связи с отсутствием необходимых показаний (положение протокола №29 2017 г. (стр. 8), стандарт РФ).

В соответствии с Клиническим протоколом №29 «Диагностика и лечение пневмонии у взрослых (внебольничной)», предварительный диагноз установлен без лучевого подтверждения, но с обязательным набором базовых исследований (в РФ определены стандартом по усреднённому показателю частоты представления и санитарных правил). Наличие (1) симптомов ИНДП и выявленный (2) очаг уплотнения являются двумя основными критериями ВП, достаточными для обоснования диагноза и начала терапии до получения результатов инструментальных и лабораторных исследований. В дальнейшем, врачом констатировано наличие лейкоцитоза $10,8 \times 10^{12}/л$, СОЭ 18 мм/ч., на ЭКГ – синусовая тахикардия, 2–3 наджелудочковые экстрасистолы в 1 мин., сглаженность «Т» в V1–V3 отведениях. Уровни сердечного Тропинина I, – в норме.

Для оценки потребности в госпитализации, рассчитан индекс CRB-65. Общая сумма баллов = 0 подтвердила возможность амбулаторного лече-

ния. Учитывая наличие атеросклероза коронарных артерий и ХОБЛ, пациенту предложена, согласно положению Протокола №29 от 2017 г. (стр. 15), госпитализация, от которой он, по личным мотивам, отказался. Добровольный отказ был зафиксирован в информированном согласии. Несмотря на то что непроведение лучевого обследования может быть сочтено преступной небрежностью, на практике отсутствие обследования не влечёт ответственности, что в последнее время находит отражение в клинических рекомендациях многих стран, и очевидно прописано в Протоколе №29 от 2017 г.

Далее решался вопрос о выборе АМП. Клинические проявления и двустадийное течение заболевания предполагали сочетанную бактериально-вирусную или бактериальную инфекцию, при которой наибольшую угрозу представляет пневмококк. При выборе применимых в конкретной ситуации АМП учитывалось, что сопутствующая патология без выраженной органной недостаточности не является фактором риска резистентности возбудителя. Но, с другой стороны, тесный контакт с детьми, посещающими дошкольное учреждение, позволяет предполагать сниженную чувствительность пневмококка к макролидам, пенициллину и низким дозам аминопенициллинов.

Определяя тактику антимикробной терапии, врач следовал положениям Протоколов №29 2017 г. и №15 от 2016 г. (Хроническая obstructивная болезнь лёгких). Дополнительные методы лечения и обследования², с учетом сопутствующей патологии и симптоматики (избыточная потливость при подъеме на 2 этаж, исчезающая при отдыхе), определялись протоколами №18 от 2015 г. (ИБС. Стабильная стенокардия напряжения), с учетом протокола №5 от 2016 г. (Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (Нестабильная стенокардия, Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST)).

Согласно протоколу №29 от 2017 г., в качестве средств выбора при нетяжёлой ВП пациенту с нетяжёлой сопутствующей патологией назначаются преимущественно пероральные препараты с максимальной антистрептококковой активностью: амоксициллин 1,0 3 р./сут., амоксициллин/клавуланат или, при подозрении на «атипичную» инфекцию, макролиды. При невозможности их назначения, используются альтернативные средства, обладающие антистрептококковой активностью: парентеральный цефалоспорин III поколения (цефтриаксон) или респираторный фторхинолон (рФХ). Исходя из факта непереносимости амоксициллина/клавуланата, с пациентом обсуждались два варианта лечения: высокие дозы амоксициллина или цефтриаксон; эмпирическое применение рФХ было признано нецелесообразным с позиции показателя «риск–польза».

В завершение визита врачом выполнено обязательное условие оказания медицинской помощи – получено индивидуализированное добровольное информированное согласие, учитывающее право пациента на осознанный выбор. Основные позиции данного документа отражены в ч. 1 ст. 20 Федерального Закона 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ». На приёме пациент «**в доступной форме**» был проинформирован о целях, методах оказания медицинской помощи, связанном с ними риске, **возможных вариантах** медицинского вмешательства, о его последствиях, а также о предполагаемых результатах и последствиях отказа от выполнения тех или иных процедур (в данном случае лучевого исследования).

Об обязанности подробного информирования пациента по вопросам оказания медицинской помощи и её ожидаемых результатах, предупредил врачебное сообщество Верховный Суд Российской Федерации в определении от 27.03.2018 №5-КГ18-15. Ранее, в 2012 г., Пленум высшей инстанции разъяснил, что на от-

² Ответственность может быть возложена в том случае, если ошибка при постановке диагноза была допущена в связи игнорированием тестов, которые компетентный врач-практик счел бы соответствующими данному клиническому случаю, или если врач не смог установить в состоянии пациента каких-либо моментов (локальная потливость при нагрузке как возможный симптом стенокардии), которые не упустил бы компетентный врач.

ношения пациента и медицинской организации в полной мере распространяется действие закона о защите прав потребителей.

В рассматриваемом случае пациент выбрал, по его мнению, более «эффективный» и удобный вариант лечения с использованием внутримышечных инъекций цефтриаксона, применяемого однократно в сутки. Зафиксировав решение в информированном согласии, врач проинформировал пациента о наличии различных форм препарата под уникальным МНН.

Типичной ошибкой на этапе прописи и, тем более отпуска препарата является ложное представление о необходимости предлагать пациенту менее дорогостоящие препараты как отражение социально ориентированного подхода. Данная позиция не может быть принята как обязательство, поскольку не поддержана нормативными документами. Более того, данный подход входит в противоречие с правом пациента на осознанный выбор и рассматривается как навязывание потребителю определенного товара исходя из сомнительного потребительского преимущества – цены. Действительно, переход с оригинального препарата на наиболее дешёвый генерик обеспечивает порой существенную экономию бюджета. Например, в случае с цефтриаксоном падение цены достигает 73% [1]. Однако следует помнить, что стоимость медицинской помощи не столь значимо зависит от цены на АМП, применяемый в течение 3–10 суток. Неэффективность препарата или нежелательные реакции способны нивелировать все попытки сокращения затрат на лечение, в том числе и на государственном уровне. Активная промоция воспроизведенных АМП низкого ценового диапазона, обеспечивающая легкий доступ населения к лекарственным препаратам (ЛП), таит в себе серьёзную угрозу. Удешевление приводит к росту потребления АМП. Это, в свою очередь, провоцирует рост резистентности и потерю эффективных АМП. В современном мире всё более актуальной становится принципиальная позиция фран-

цузских экспертов, указавших на контрпродуктивность и опасность продвижения генериков низкого ценового диапазона. Данные «целесообразные» модели развития фармацевтического рынка, предложенные ВОЗ для беднейших стран, при несовершенной системе контроля качества, контроля за правильным назначением и аптечным отпуском антибиотиков, – фиктивная сиюминутная экономия, угрожающая биологической безопасности населения и экономической стабильности государства [2–4]. О риске политической нестабильности в странах, организаторы здравоохранения и правительства которых неспособны противостоять росту резистентности бактерий, сообщалось в ежегодном докладе ЦРУ [3].

С практической точки зрения, неэффективность препарата, причины которой рассмотрены ниже, потенциально может послужить поводом для судебного иска. Обоснование позиции истца может исходить из того, что врач мог и в силу своего образования должен знать о возможности нарушения фармакокинетики (ФК) воспроизведенных, то есть законодательно признанных взаимозаменяемыми препаратов и других возможных недостатках. Однако не предупредив об этой вероятности пациента, самонадеянно рассчитывая на ненаступление неблагоприятного исхода, врач лишил его неотъемлемого права, закрепленного за потребителем и пациентом, – права на осознанный выбор, сделанный на основе предоставленной информации (ст. 20 Закона 323-ФЗ (РФ), ч. 3, 4 ст. 91 Кодекса №193-IV). Несомненно, иски, поданные по указанным мотивам, не подлежат удовлетворению по признаку причинение вреда здоровью, поскольку врач действует исключительно в рамках стандартов и утвержденных регулятором инструкций, а неблагоприятное воздействие препарата низкого качества может рассматриваться судами как неизбежная опасность, сопутствующая медицинской практике. В то же время, во внимание может быть принято заявление истца о нарушении порядка информирования, а, следо-

вательно, нарушение прав потребителя.

Врач и провизор обязаны давать, при запросе, пояснения о различиях между ЛП с одним МНН. Закон не устанавливает никаких, кроме запрета на оплаченное продвижение, ограничений на действия медицинского персонала при информировании пациента/покупателя. В рассматриваемом случае врач, определяя приоритетный препарат, учитывал следующие факты, которые в доступной форме довел до пациента согласно ч. 3, 4 ст. 91 Кодекса РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» №193-IV.

Как известно, воспроизведенные ЛП должны соответствовать фармакопейным (ст. 63 Кодекса №193-IV РК) характеристикам оригинального препарата с допустимыми отклонениями. Препараты для парентерального введения не проверяются на биоэквивалентность, поскольку при внутривенном введении должна достигаться 100% биодоступность и предполагается, что препараты, произведенные по протоколу GMP и имеющие одинаковую дозу активной фармацевтической субстанции, – эквивалентны. С формальной точки зрения, зарегистрированные в стране парентеральные ЛП считаются эквивалентными оригиналу.

Но, как следует из литературных источников, между оригинальными и воспроизведенными формами парентеральных ЛП возможны значимые различия. Согласно определению п/п 24-2 ст. 1 Кодекса РК №193-IV, безопасность ЛП подразумевает отсутствие недопустимого риска при его применении, связанного с возможностью нанесения вреда жизни и здоровью человека. Генерики, предназначенные для внутривенного и внутримышечного введения, должны, хотя это не прописано в юридически значимых документах, подтвердить эквивалентность и безопасность, к чему есть ряд убедительных предпосылок, в том числе факты изъятия в РФ серий цефтриаксона по причине токсичности для человека и несоответствию требованиям безопасности.

В широко цитируемой работе С.А. Rodriguez и соавт. [5] оценивалось положение регулирующих органов, согласно которому фармацевтическая эквивалентность препаратов для внутривенного введения означает их терапевтическую эквивалентность, в том числе равную безопасность. Сравнив *in vitro* и *in vivo* 11 генериков оксациллина, произведенных в Колумбии, авторы выявили полную фармацевтическую эквивалентность (ФЭ) во всех, за исключением 4 случаев. Вне зависимости от наличия или отсутствия ФЭ, препараты демонстрировали одинаковые с оригинальным значения МПК и МБК (ингибирующая и бактерицидная концентрации). Однако исследование *in vivo* показало, потребность в применении больших доз для обеспечения бактериостатического эффекта и снижения количества выживших микроорганизмов. Таким образом, ни одна из воспроизведенных форм оксациллина не была признана терапевтически эквивалентной оригиналу, а последствием этой неэквивалентности явилось как продолжение роста бактерий в ходе терапии, так и восстановление их популяции после прекращения воздействия препарата. Таким образом, была убедительно показана ошибочность суждения о параллелях между дозой активной субстанции, содержащейся в препарате, и его клиническим эффектом.

В исследовании [6] определялось качество входящего в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛС, а также в список основных лекарств ВОЗ цефтриаксона. Изучено 8 форм от ведущих производителей Индии, Китая, Индонезии и Тайваня. Контаминация микробами выявлена в 2-х индийских препаратах, остаточные металлы и растворители, используемые при синтезе, – в 100%; видимые и микроскопические частицы – в 4. Выявленные металлы, Mn (класс токсичности 2), Fe и Zn (класс 3) опасны для человека [7]. Выявленные в препаратах микрочастицы, как показали исследования [8, 9] – нарушают перфузию тканей, нарушая микроциркуляцию. Последнее ведет к усугублению ише-

мизации тканей, что может быть критично при тяжёлых формах инфекции. Аналогичное исследование было представлено широкой аудитории в 2003 г. P. Lambert [10]. Сравнив 34 генерика цефтриаксона, автор указывает, что в 4 случаях выявлено нарушение стерильности, в 18 – более чем пятикратное превышение содержания микрочастиц и волокон, то есть потенциальных источников тромбообразования. Наличие титриазина – продукта деградации цефтриаксона, указывающего на снижение содержания микробиологически активной субстанции, до истечения срока годности выявлено в 33 случаях.

В работе [11], посвященной изучению популяционной ФК цефтриаксона указано, что производители генерических препаратов могут получать субстанцию различного качества от различных ритейлеров. Один раз зарегистрированный препарат при смене субстанции не нуждается в повторной регистрации, но должен подвергаться внутреннему контролю качества, что, естественно, подразумевает добросовестность производителя. При сравнении ФК оригинального цефтриаксона и 34 воспроизведенных форм сообщается, что **снижение содержания цефтриаксона на 1% сокращает T>МПК на 20 мин.** Одиннадцать из 34 воспроизведенных форм не обеспечивали требуемую фармакокинетику при однократном применении в отношении микроорганизма с МПК 4 мкг/мл.

Несомненно, подавляющее число производителей не проводят или не публикуют результаты подобных исследований, осложняя работу врача и организаций, участвующих в тендерных закупках. Однако исходя из имеющихся материалов можно сделать неутешительный вывод. Назначение разрешенных к применению воспроизведенных препаратов при повышенной до умеренной резистентности МПК препарата, может сопровождаться прогрессированием заболевания. В результате у врача и пациента формируется ложное мнение о неэффективности

препарата, выполняется замена на более дорогостоящие АМП иных классов, вместо переключения на качественный препарат. Ситуация, с точки зрения бюджета, усугубляется потребностью в дополнительном обследовании и госпитализации.

В соответствии с действующими нормами, указанная информация о препаратах и их возможных различиях была предоставлена пациенту в доступной форме. Разъяснено, что исследованию был подвергнут препарат национального производителя Цеф-III. Согласно заключению лаборатории по контролю над надлежащей лабораторной практикой Управления по контролю за оборотом лекарственных средств и изделий медицинского назначения Соединённого Королевства, активность Цеф-III полностью соответствует оригинальному препарату (данные предоставлены АО «Химфарм» с торговой маркой Santo Member of Polpharma Group).

На основании полученного согласия, начато лечение с применением Цеф-III в сочетании с растворителем – лидокаином (Sol. Lidocaini 1% – 3,5 ml). Последний обеспечивает как минимум двукратное снижение интра- и постинъекционной боли [12, 13], не влияя на фармакокинетику АМП [14]. На 3 сутки, в ходе контрольного осмотра отмечает значительное улучшение. При физическом обследовании – положительная динамика в виде устойчивого субфебрилитета от 36,9 до 37,3°C, уменьшения числа и звучности рассеянных и локализованных хрипов, улучшения общего состояния и уменьшения объема отделяемой мокроты. На 6 сутки терапии (или 3-и сутки с момента нормализации температуры), Цеф-III отменен. Согласно исследованиям, нашедшим отражение в клинических рекомендациях и национальном протоколе, при тяжёлой ВП достаточно 5–7 суток АМТ [15]. Впоследствии констатировано своевременное разрешение очага инфильтрации, подтвержденное на 21 сутки в ходе флюорографического исследования.

Заключение

В современных условиях оказание медицинской помощи является ответственной, сопряженной с моральными переживаниями и юридическими последствиями деятельностью, исполнение которой возложено на наиболее ответственную и образованную категорию населения. Добросовестное исполнение порядков, стандартов и протоколов, наряду с непрерывным образованием, является основой декриминализации врачебной деятельности. В процессе оказания медицинских услуг перед врачом

стоит первоочередная задача – обеспечить соответствующее стандартам оказание услуги, которая будет выполнена в соответствии с осознанным выбором пациента. На примере наиболее «опасной» патологии – пневмонии, безопасность применения перорального АМП не вызывает сомнения. Однако такие показания, как предпочтение пациента парентеральной терапии, дисфагия, наблюдаемая у 15% пожилого населения [16], прогрессирующее течение заболевания или неуверенность врача в комплаентности, равно как и удаленность от

мест оказания квалифицированной медицинской помощи, требующая длительной транспортировки или лечения на дому, являются основаниями для парентеральной терапии АМП, выпускаемыми с соблюдением требований GMP, например, Цеф-III. Любое несогласие с документально обоснованным решением о назначении парентеральной или пероральной терапии подразумевает обязанность доказывания противоправности действий врача, что де юре затруднено при выполнении врачами, изложенных в статье рекомендаций. ■

Список литературы

1. Cameron A., Mantel-Teeuwisse A.K., Leufkens H.G., Laing R.O. Switching from originator brand medicines to generic equivalents in selected developing countries: how much could be saved? *Value Health.* – 2012; 15 (5): 664–73. doi: 10.1016/j.jval.2012.04.004. PubMed PMID: 22867775.
2. Toutain P.L., Bousquet-Melou A. Rebuttal to the reaction of the EGGVP to the review article ‘the consequences of generic marketing on antibiotic consumption and the spread of microbial resistance: the need for new antibiotics’. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics.* – 2014; 37 (6): 618–23. doi: 10.1111/jvp.12166. PubMed PMID: 25399727.
3. Central Intelligence Agency report, 2001. Long-term global demographic trends. Reshaping the geopolitical landscape. Available at URL: https://www.cia.gov/library/reports/general-reports-1/Demo_Trends_For_Web.pdf.
4. Tattevin P., Cremieux A.C., Rabaud C., Gauzit R. Efficacy and quality of antibacterial generic products approved for human use: a systematic review. *Clin Infect Dis.* – 2014; 58 (4): 458–69. doi: 10.1093/cid/cit769. PubMed PMID: 24265357.
5. Rodriguez C.A., Agudelo M., Zuluaga A.F., Vesga O. *In vitro* and *in vivo* comparison of the anti-staphylococcal efficacy of generic products and the innovator of oxacillin. *BMC infectious diseases.* – 2010; 10: 153. doi: 10.1186/1471-2334-10-153. PubMed PMID: 20525378; PubMed Central PMCID: PMCPC2897798.
6. Arnet I., Altermatt M., Roggo Y., Schnetzler G. Pharmaceutical quality of eight generics of ceftriaxone preparation for injection in Eastern Asia. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy).* – 2015; 27 (6): 337–42. doi: 10.1179/1973947814Y.0000000208. PubMed PMID: 25144924.
7. European Medicines Agency. Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents. Doc Ref EMEA/CHMP/SWP/4446/2000. – 2008. Available from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf (last access 20 Oct 2018).
8. Wetterich U., Mutschler E. Quality of cefotaxime sodium preparations. *Arzneimittel-Forschung.* – 1995; 45 (1): 74–80. PubMed PMID: 7893275.
9. Lehr H.A., Brunner J., Rangoonwala R., Kirkpatrick C.J. Particulate matter contamination of intravenous antibiotics aggravates loss of functional capillary density in postschemic striated muscle. *American journal of respiratory and critical care medicine.* – 2002; 165 (4): 514–20. doi: 10.1164/ajrccm.165.4.2108033. PubMed PMID: 11850345.
10. Lambert P.A., Conway B.R. Pharmaceutical quality of ceftriaxone generic drug products compared with Rocephin. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy).* – 2003; 15 (4): 357–68. doi: 10.1179/joc.2003.15.4.357. PubMed PMID: 12962364.
11. Schito G.C., Keenan M.H. Predicting the clinical efficacy of generic formulations of ceftriaxone. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy).* – 2005; 17 Suppl 2: 33–40. doi: 10.1179/joc.2005.17.Supplement-2.33. PubMed PMID: 16315582.
12. Russo T.A., Cook S., Gorbach S.L. Intramuscular ceftriaxone in home parenteral therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 1988; 32 (9): 1439–40. PubMed PMID: 3196006; PubMed Central PMCID: PMCPC175886.
13. Court R.G., Wiesner L., Chirehwa M.T., Stewart A., de Vries N., Harding J., et al. Effect of lidocaine on kanamycin injection-site pain in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J. Tuberc Lung Dis.* – 2018; 22 (8): 926–30. doi: 10.5588/ijtld.18.0091. PubMed PMID: 29991403; PubMed Central PMCID: PMCPC6040239.
14. Patel I.H., Weinfeld R.E., Konikoff J., Parsonnet M. Pharmacokinetics and tolerance of ceftriaxone in humans after single-dose intramuscular administration in water and lidocaine diluents. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 1982; 21 (6): 957–62. PubMed PMID: 6287931; PubMed Central PMCID: PMCPC182052.
15. Lopez-Alcalde J., Rodriguez-Barrientos R., Redondo-Sanchez J., Munoz-Gutierrez J., Molero Garcia J.M., Rodriguez-Fernandez C., et al. Short-course versus long-course therapy of the same antibiotic for community-acquired pneumonia in adolescent and adult outpatients. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* – 2018; 9: CD009070. doi: 10.1002/14651858.CD009070.pub2. PubMed PMID: 30188565.
16. Noredin A.M., Haynes V. Use of pharmacodynamic principles to optimise dosage regimens for antibacterial agents in the elderly. *Drugs & aging.* – 2007; 24 (4): 275–92. PubMed PMID: 17432923.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства **Цеф III®**

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ

Цеф III®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Цефтриаксон

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- сепсис, менингит
- диссеминированный боррелиоз Лайма (ранние и поздние стадии заболевания)
- инфекции нижних дыхательных путей (особенно пневмония)
- инфекции ЛОР-органов
- инфекции органов брюшной полости (перитонит, инфекции желчевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта)
- инфекции костей, суставов, мягких тканей, кожи, раневые инфекции
- инфекции почек и мочевыводящих путей
- инфекции половых органов, включая гонорею
- инфекции у больных с ослабленным иммунитетом
- предоперационная профилактика инфекционных осложнений

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Цеф III® следует применять в виде внутривенной инфузии в течение не менее 30 мин. (предпочтительный путь), внутривенно струйно медленно в течение 5 мин. или внутримышечно (глубокие инъекции).

Внутривенное струйное введение следует осуществлять в течение 5 мин. предпочтительно в большие вены.

Внутривенные дозы 50 мг/кг или более у младенцев и детей до 12 лет следует вводить путем инфузии. У новорожденных продолжительность инфузии должна составлять более 60 минут, чтобы уменьшить потенциальный риск билирубиновой энцефалопатии.

Внутримышечное введение следует осуществлять в крупные мышцы, в одну мышцу вводить не более 1 г. Раствор Цеф III® следует вводить внутримышечно в случаях, когда внутривенное введение невозможно или внутримышечный путь введения является предпочтительным для пациента.

Для доз, превышающих 2 г, следует использовать внутривенный способ введения.

Детям до 15 лет запрещается использовать лидокаин в качестве растворителя для Цеф III®.

При использовании лидокаина в качестве растворителя у лиц старше 15 лет рекомендуется провести внутрикожную аллергическую пробу на лидокаин.

При использовании лидокаина в качестве растворителя перед введением раствора следует исключить у пациента противопоказания к применению лидокаина (см. инструкцию по применению лидокаина), а также учитывая аллергические реакции на лидокаин в анамнезе.

При использовании лидокаина в качестве растворителя внутривенное введение полученного раствора противопоказано! Цеф III® противопоказан новорожденным при необходимости введения препаратов кальция или кальцийсодержащих растворов из-за риска образования преципитатов цефтриаксон-кальция в легких и почках.

Из-за риска образования осадка для растворения цефтриаксона не следует использовать кальцийсодержащие препараты (раствор Рингера, раствор Хартмана).

Также возникновение преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить при смешивании препарата с растворами, содержащими кальций, в одной инфузионной системе для внутривенного введения. Поэтому не следует смешивать или одновременно применять цефтриаксон и растворы, содержащие кальций.

Для предоперационной профилактики хирургических инфекций Цеф III® следует вводить за 30–90 минут до операции.

Введение
Растворы препарата должны использоваться сразу же после приготовления.

Для внутримышечного введения 1 г препарата разводят в 3,5 мл 1% раствора лидокаина и вводят глубоко в ягодичную мышцу. Рекомендуется вводить не более 1 г в одну и ту же мышцу.

Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно!
Растворы препарата Цеф III® нельзя смешивать или добавлять в растворы, содержащие другие противомикробные препараты или растворители, из-за возможной несовместимости.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Наиболее частые побочные действия: эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, диарея, сыпь, увеличение печеночных ферментов.

Часто

- эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения
- диарея, жидкий стул
- увеличение ферментов печени
- кожная сыпь

Нечасто

- грибковая инфекция гениталий
- гранулоцитопения
- анемия
- коагулопатия
- головная боль
- головокружение
- тошнота, рвота
- кожный зуд
- флебит
- боль в месте инъекции
- лихорадка
- увеличение уровня креатинина в крови

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к цефтриаксону, другим цефалоспорином или к любому из вспомогательных веществ
- тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) на любой другой тип бета-лактамов антибактериальных препаратов (пенициллины, монобактамы, карбапенемы) в анамнезе
- новорожденные (особенно недоношенные) при риске развития билирубиновой энцефалопатии
- недоношенные новорожденные в возрасте до 41 недели (недели беременности + недели после рождения)
- доношенные новорожденные (в возрасте до 28 дней) с желтухой, гипербилирубинемией или ацидозом, вследствие возможности нарушения связывания билирубина. У таких пациентов существует риск развития билирубиновой энцефалопатии.
- при необходимости (или ожидаемой необходимости) лечения внутривенными кальцийсодержащими растворами, в том числе внутривенными кальцийсодержащими вливаниями, например, парентеральное питание, из-за риска образования осадка кальциевых солей цефтриаксона (особенно у новорожденных)
- перед внутримышечной инъекцией препарата Цеф III® с лидокаином в качестве растворителя следует исключить противопоказания, связанные с введением лидокаина. Лидокаин содержащие растворы препарата Цеф III® нельзя вводить внутривенно.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Описаны случаи со смертельным исходом, связанные с образованием преципитатов кальция с цефтриаксоном в легких и почках недоношенных и доношенных новорожденных в возрасте до 1 месяца. По крайней мере, один из них получил цефтриаксон и кальций в разное время и через различные сообщения, подтверждающих образование внутрисосудистых преципитатов у пациентов, кроме новорожденных, получивших лечение цефтриаксоном и кальцийсодержащими растворами или другими кальцийсодержащими препаратами. Исследования *in vitro* показали, что у новорожденных повышен риск образования преципитатов кальций-цефтриаксон по сравнению с другими возрастными группами.

Несмотря на наличие данных об образовании внутрисосудистых преципитатов только у новорожденных при применении цефтриаксона и кальцийсодержащих инфузионных растворов или любых других кальцийсодержащих препаратов, у пациентов любого возраста цефтриаксон не следует смешивать или вводить одновременно с кальцийсодержащими инфузионными растворами, даже используя различные венозные доступы. Однако у пациентов старше 28-дневного возраста цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно применять последовательно один за другим, если использовать внутривенные доступы на разных участках тела или если инфузионные линии меняются или полностью промываются между вливаниями физиологическим раствором, чтобы избежать осаждения.

Были зарегистрированы тяжелые случаи гемолитической анемии, в том числе со смертельным исходом, во время лечения как взрослых, так и детей.

Новорожденные с гипербилирубинемией и недоношенные новорожденные с гипербилирубинемией и недоношенным новорожденным, так как цефтриаксон может вытеснить билирубин из связи с сывороточным альбумином, повышая риск развития билирубиновой энцефалопатии у таких детей.

Цефтриаксон может преципитировать в желчном пузыре, в результате чего может давать тени при ультразвуковом исследовании, ошибочно принимаемые за камни. Это может наблюдаться в любых возрастных группах, но чаще у младенцев и детей младшего возраста, которые получали большие дозы препарата, рассчитанные на вес ребенка. В детской практике противопоказаны дозировки более 80 мг/кг веса вследствие повышенного риска образования преципитатов в желчном пузыре. Острый холецистит, образование камней в желчном пузыре не были клинически доказаны у детей, принимавших цефтриаксон. Данные состояния являются преходящими и исчезают после завершения или прекращения терапии препаратом и не требуют лечебных мероприятий.

Безопасность и эффективность препарата у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были определены для дозировок, описанных в разделе «Способ применения и дозы». Исследования показали, что подобно другим цефалоспорином цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином.

При длительном лечении следует регулярно проводить полный анализ крови.

Беременность и период лактации. Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер, в грудное молоко. При назначении кормящим матерям следует соблюдать осторожность.

Адекватные и строго контролируемые исследования безопасности применения цефтриаксона при беременности не проводились. Цефтриаксон не должен использоваться во время беременности, если к этому нет абсолютных показаний.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Не допускается использование кальцийсодержащих растворов, таких как раствор Рингера или Гартмана, для разведения препарата Цеф III® или для дальнейшего для внутривенного введения, так как может образоваться осадок. Образование осадка кальциевых солей цефтриаксона может происходить при смешивании препарата Цеф III® и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа.

Нельзя использовать препарат Цеф III® одновременно с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения, в том числе с длительными инфузиями кальцийсодержащих растворов, например, при парентеральном питании с использованием Y-коннектора. Для всех групп пациентов, кроме новорожденных, возможно последовательное введение препарата и кальцийсодержащих растворов при тщательном промывании инфузионных систем между вливаниями совместимой жидкостью. Новорожденные подвержены повышенному риску образования осадка кальциевых солей цефтриаксона.

При одновременном использовании пероральных антикоагулянтов и препарата повышается риск дефицита витаминов К и может развиться кровотечение. Следует тщательно контролировать МНО (международное нормализованное отношение) и использовать адекватную коррекцию дозы витамина К во время и после лечения препаратом. Во время исследований *in vitro* отмечались антагонистические эффекты при одновременном применении препарата с хлорамфениколом.

При одновременном применении больших доз препарата и «петлевых» диуретиков (например, фуросемида), нарушенной функции почек не наблюдалось.

Пробенецид не влияет на выведение препарата Цеф III®. Препарат Цеф III® несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте!

ВАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Химфарм», Республика Казахстан

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции:

АО «Химфарм», г. Шымкент, Республика Казахстан, ул. Рашидова, 81

Номер телефона: +7 (7252) 61-01-51

Адрес электронной почты: complaints@santo.kz

Прием некоторых препаратов в первые месяцы жизни повышает риск развития аллергических патологий

Ключевые слова: аллергия, антибиотик, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, дети, ингибиторы протонной помпы, фактор риска.

В ходе нового ретроспективного когортного исследования ученые из Военно-медицинского университета (Uniformed Services University of the Health Sciences), США, пришли к выводу, что дети, которые в течение первых 6 мес. жизни получали антибиотики или препараты, подавляющие продукцию соляной кислоты в желудке, более склонны к развитию аллергических патологий, чем их ровесники, не принимавшие подобные лекарственные средства. Полученные результаты опубликованы онлайн в журнале «JAMA Pediatrics».

Изучение влияния приема отдельных препаратов на риск развития аллергии

В ходе данной работы ученые, используя информацию, полученную из медицинских баз, определяли детей, которым в первые полгода жизни в амбулаторных условиях были назначены блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (H_2B), ингибиторы протонной помпы (ИПП) или антибиотики. При проведении анализа специалисты принимали во внимание особенности рождения детей (срок родов, способ родоразрешения), пол, прием других препаратов и другие факторы, которые могли оказать влияние на окончательные результаты.

Оказалось, что в возрасте 4,6 года у детей, которые в первые 6 мес. жизни получали ИПП и H_2B , в 2 раза чаще отмечались пищевые аллергические реакции и аллергия на лекарственные препараты, чем у их ровесников, не принимавших этих лекарственных средств. Полученные результаты представлены в таблице.

Таблица. Влияние H_2B и ИПП на риск развития аллергических патологий

Аллергическая патология	Относительный риск (ОР) развития патологии у принимавших H_2B (95% доверительный интервал (ДИ))	ОР развития патологии у принимавших ИПП (95% ДИ)
Пищевая аллергия	2,18 (2,04–2,33)	2,59 (2,25–3,00)
Лекарственная аллергия	1,70 (1,60–1,80)	1,84 (1,56–2,17)
Анафилаксия	1,51 (1,38–1,66)	1,45 (1,22–1,73)
Аллергический ринит	1,50 (1,46–1,54)	1,44 (1,36–1,52)
Бронхиальная астма	1,25 (1,21–1,29)	1,41 (1,31–1,52)

Прием антибиотиков в первые месяцы жизни также был значительно ассоциирован с развитием различных аллергических патологий. Так, ОР развития бронхиаль-

ной астмы у таких детей составлял 2,09 (95% ДИ 2,05–2,13), аллергического ринита – 1,75 (95% ДИ 1,72–1,78), анафилаксии – 1,51 (95% ДИ 1,38–1,66), аллергического конъюнктивита – 1,42 (95% ДИ 1,34–1,50).

Выводы исследования и его ограничения

Автор исследования доктор Эдвард Митре (Edward Mitre) отметил, что выводы, полученные в ходе данной работы, являются дополнительным доказательством того, что влияние в младенчестве агентов, нарушающих нормальную микрофлору кишечника, может повышать риск развития аллергических патологий. Одним из ограничений данной работы он назвал тот факт,



что как антибиотики, так и препараты, снижающие уровень секреции соляной кислоты, могли быть назначены детям с уже имеющимися аллергическими патологиями, но ошибочно принятыми специалистами за гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) или инфекции. Однако это ограничение не может значительно повлиять на полученные результаты, поскольку частота пищевой аллергии, которую можно спутать с ГЭРБ у младенцев, достаточно низкая и не может быть основной причиной назначения ИПП или H_2B . Более того, повышенная частота анафилактических проявлений и медикаментозной аллергии не может быть результатом ошибок в диагностике, так как их клинические картины не сходны ни с ГЭРБ, ни с инфекциями.

Редактор журнала «JAMA Pediatrics» Аарон Керролл (Aaron Carroll) отметил, что лекарственные препараты, влияющие на микробиом кишечника, возможно, могут повышать риск развития аллергических патологий. Он подчеркнул, что именно антибиотики и средства, воздействующие на секрецию соляной кислоты, могут непредсказуемо изменять качественный и количественный состав микрофлоры кишечника. Кроме того, изменения в составе желудочного сока, как было показано в ходе предыдущих экспериментов на лабораторных животных, модулируют реакцию организма на принимаемые лекарственные препараты, что также может приводить к развитию аллергии.

Brown T. (2018) Acid suppressors in early infancy linked to allergies later. Medscape, April 02.

Mitre E., Susi A., Kropp L.E. et al. (2018) Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood. JAMA Pediatrics, April 02 [Epub. ahead of print].

Ю.С. Котикович

Редакция «Украинского медицинского журнала»
www.umj.com.ua

С чем связан риск легочных заболеваний у некурящих людей

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, жизненная емкость легких, метаболический синдром, факторы риска, хроническая обструктивная болезнь легких

Хроническая обструктивная болезнь легких входит в число наиболее частых заболеваний среди населения стран с высоким и средним уровнем жизни. Это третья по значимости причина смертности среди лиц среднего возраста (6,9% всех случаев). Показателем снижения функциональности легких принято считать уменьшение форсированной жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха за первую секунду по данным спирометрии. Среди распространенных причин нарушения работы легких – курение, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа.

Метаболический синдром не только объединяет в себе вышеперечисленные факторы риска, но, по всей видимости, является независимым предиктором снижения функциональности легких. Результаты анализа данных кросс-секционного Корейского национально-экспертного опроса по вопросам здоровья и питания (Korean National Health and Nutrition Examination Survey), опубликованные в декабре 2017 г. в журнале «Diabetes and Vascular Disease Research», свидетельствуют в пользу этого предположения. Работа выполнена учеными Университета Кванджу (Gwangju University) и Университета Ханли (Hanlyo University), Южная Корея.



Статистическая обработка данных 6684 субъектов учитывала такие факторы образа жизни, как употребление алкоголя и спектр физической активности. Однозначные условия исключения – возраст младше или старше 50 лет и курение в прошлом или в настоящее время. Наличие метаболического синдрома определено с использованием критериев Пересмотренной Национальной образовательной программы по холестерину – III Доклад группы экспертов по лечению взрослых (Revised National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III). Параллельно оценивали степень ожирения, липидный профиль, характеристики артериального давления, определяли уровень гликемии натощак и индекс массы тела.

Один из компонентов метаболического синдрома, нарушающий работу легких, – абдоминальное ожирение. По сведениям отдельных авторов, его опасность для дыхательной функции превосходит высокий показатель индекса массы тела. Дислипидемия также отмечена рядом исследователей в качестве независимого фактора развития легочных заболеваний, связанного с активацией воспалительного каскада и гликозилированием соединительной ткани со снижением ее упругости. Прямая связь между артериальной гипертензией и патологией легких не установлена.

Органические заболевания легких могут иметь этиологические отличия, но в данном исследовании среди некурящих их наличие ассоциируется с отдельными компонентами метаболического синдрома и обратно пропорционально связано с показателями форсированной жизненной емкости легких и объемом форсированного выдоха за первую секунду. Так, относительный риск выявления хронической обструктивной болезни легких в двух выборках (форсированная жизненная емкости легких <80,0% при объеме форсированного выдоха за первую секунду $\geq 70\%$) связан с компонентами метаболического синдрома (отношение шансов (OR)=1,433, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,010–2,033; OR=1,760, 95% ДИ 1,216–2,550). Кроме этого, показатель относительного риска среди некурящих участников с метаболическим синдромом значительно выше по сравнению с контрольной группой без метаболического синдрома (OR=1,360, 95% ДИ 1,118–1,655).

Yoon H., Gi M.Y., Cha J.A. et al. (2017) The association between the metabolic syndrome and metabolic syndrome score and pulmonary function in non-smoking adults. *Diab. Vasc. Dis. Res.* [Epub. ahead of print].

А.В. Гузий

Редакция «Украинского медицинского журнала».
www.umj.com.ua

Изменение образа жизни может улучшить состояние при бронхиальной астме

На Ежегодном конгрессе Европейского респираторного общества (European Respiratory Society – ERS) ученые из госпиталя университета Биспебьерга (Bispebjerg University Hospital), Копенгаген, Дания, представили результаты своего нового исследования, согласно которым у пациентов с нормальной массой тела выраженность симптомов бронхиальной астмы (БА) может уменьшаться при улучшении качества жизни – изменении диеты и повышении уровня физической активности.



БА – распространенное хроническое заболевание, поражающее 10% населения земного шара. Для поддержания нормального состояния пациенты часто вынуждены ежедневно принимать лекарственные препараты, к тому же многие из них опасаются выполнять физические упражнения, боясь ухудшения самочувствия. Тем не менее в ходе новой работы ученые предположили, что именно физическая активность в сочетании с рациональным питанием может стать основой эффективного контроля над такими симптомами патологии, как боль в груди, одышка и возникновение хрипов.

В ходе данного исследования ученые анализировали состояние 149 пациентов, которых случайным образом распределили на 4 группы. Участники из 1-й группы соблюдали диету с низким гликемическим индексом и высоким содержанием белка. Такая диета, по мнению специалистов, лучше всего подходит людям, которые хотят контролировать уровень глюкозы в сыворотке крови. Кроме того, участники употребляли ежедневно ≥ 6 порций фруктов и овощей. Представители 2-й группы 3 раза в неделю посещали спортивные занятия, которые включали упражнения высокой интенсивности, способствующие повышению частоты

сердечных сокращений. Пациенты из 3-й группы сочетали диету и спортивные упражнения, а 4-й – не предпринимали ничего и были группой контроля. Длительность периода наблюдения составила 8 нед.

В ходе работы ученые опрашивали участников о выраженности их симптомов и качестве жизни, а также оценивали уровень физической подготовки и жизненную емкость легких. Оказалось, что интенсивные физические тренировки безопасны для пациентов с БА. Исследователи заметили, что сочетание диеты и спортивных упражнений не только приводило к улучшению физической формы пациентов, но и способствовало более эффективному контролю над симптомами БА. В среднем участники из 3-й группы отмечали, что выраженность симптомов

у них снизилась на 50% за период исследования. Пациенты из 1-й и 2-й группы указывали на снижение интенсивности симптомов на 30%, однако данные результаты не были статистически значимыми.

Автор исследования доктор Луиза Линдхардт Теннесен (Louise Lindhardt Toennesen) подчеркнула, что появляется все больше доказательств того, что рациональное питание и физическая активность могут быть эффективны для улучшения состояния пациентов с БА и ожирением. Но в ходе данной работы стало известно, что такие изменения в образе жизни будут полезны и для пациентов с БА и нормальной массой тела. Она отметила, что эти выводы являются очень важными, поскольку пациенты, плохо контролируемые БА, отмечают низкое качество жизни. В ходе следующих исследований ученые планируют продолжить изучение влияния диеты и различных видов активности на тяжесть БА для того, чтобы выяснить, могут ли какие-либо изменения в образе жизни полностью заменить медикаментозную терапию.

European Lung Foundation (2017) Asthma symptoms can be improved by diet and exercise in non-obese patients. Medical News Today. September 14 (<http://www.medicalnewstoday.com/releases/319414.php>).

Юлия Котикович
www.umj.com.ua

ЗОДАК *экспресс*

Поможет избавиться от аллергии!



ДЕЙСТВИЕ СОХРАНЯЕТСЯ ДО 24 ЧАСОВ

Зодак® Экспресс
МНН: ЛЕВОЦЕТИРИЗИН
ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ПЛЕНОЧНОЙ ОБОЛОЧКОЙ, 5 МГ

Одна таблетка содержит активное вещество - левоцетиризин дигидрохлорид 5 мг.

Показания к применению
- симптоматическое лечение аллергического ринита (включая постоянный аллергический ринит) и крапивницы.

Способ применения и дозы
Таблетки принимают внутрь с пищей или натощак, запивая небольшим количеством воды, не разжевывая. **Взрослые и подростки старше 12 лет:** рекомендованная суточная доза составляет 5 мг (1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой). **Дети от 6 до 12 лет:** рекомендованная дневная доза составляет 5 мг (1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой). **Пожилые пациенты:** корректировка дозы рекомендуется с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью.

Противопоказания
- повышенная чувствительность к активному веществу препарата, производным пиперазина или любому из компонентов препарата
- тяжелая форма хронической почечной недостаточности (КК менее 10 мл/мин);
- детский возраст до 6 лет;

- редкие наследственные заболевания непереносимости галактозы, недостаточность лактазы или нарушение всасывания глюкозы-галактозы;
- беременность и период лактации.

Побочные действия
Часто: головная боль, сонливость, нарушение вкуса, сухость во рту, усталость, диарея, рвота, запор.

Лекарственные взаимодействия
Данные исследования взаимодействия с левоцетиризином (в том числе исследования с индукторами CYP3A4) отсутствуют, исследование соединения цетиризина с ривароксаном не показало каких-либо клинически значимых неблагоприятных взаимодействий (с антиагрегантом, псевдоэфедрином, циметидином, хлорзамолом, эритромицином, дантроном, глицерадом и диализатом).

Особые указания
Применение таблеток с пленочной оболочкой не рекомендуется для детей в возрасте до 6 лет, так как данная лекарственная форма не позволяет корректировать дозу. Рекомендуется использовать препарат с левоцетиризином, предназначенный для детей. Не рекомендуется применять препарат для детей младше 2 лет. Употреблению алкоголя не рекомендуется.

Условия отпуска из аптек - ПО РЕЦЕПТУ

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
Республика Казахстан, 050013,
г. Алматы, пр-т Н. Назарбаева, 107Б
телефон: +7 (727) 244-50-96
факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sano.fi.com
e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sano.fi.com

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой: РК-ПС-5N023460 от 08.01.2018г. до 08.01.2023г. Заключение №1940 от 28.08.2018 г.

SANOFI

АКВА МАРИС® КЛАССИК

СПРЕЙ НАЗАЛЬНЫЙ ДОЗИРОВАННЫЙ, 30 МЛ

Сила моря – для профилактики респираторных заболеваний!



- ПРОФИЛАКТИКА РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ
- ПОМОГАЕТ УСИЛИТЬ СОПРОТИВЛЯЕМОСТЬ СЛИЗИСТОЙ НОСА К БОЛЕЗНЕТВОРНЫМ БАКТЕРИЯМ И ВИРУСАМ

Способ применения:

По одному - два впрыскивания в каждый носовой ход.

- детям с 1 года до 7 лет: 1 - 3 раза в день
- детям с 7 до 16 лет: 2 - 4 раза в день
- взрослым: 3 - 6 раз в день

Противопоказания:

детский возраст до 1 года



Взрослым и детям с 1 года

PK-ИМН-5 №014659 от 16.07.2015 г. до 16.07.2020 г.



Представительство ЯДРАН – ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИЙ а.о.
PK, 050040, г. Алматы,
ул. Маркова, дом № 61/1, блок №2, офис №122.
тел. +7 727 271 80 44

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ