

# Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал**

**Клинический протокол  
диагностики и лечения.  
Идиопатический  
легочный фиброз**

**Бронхиальная астма  
и обструктивное апноэ  
сна: аналитический  
обзор**

**Разумное применение  
антибиотиков:  
от громких заголовков  
к клинической практике**

**Что важно знать,  
чтобы добиться  
контроля над астмой?**

**Влияние  
метаболического  
синдрома на  
формирование  
и клиническое течение  
бронхиальной астмы**



**№ 2 (113), 2019**

**Пульмонология  
Аллергология**



# 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 венозные доступы. В доступных научных данных не найдено сообщений, 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 используются внутривенные доступы на разных участках тела или если инфузионные линии меняются или полностью промываются между вливаниями физиологическим раствором, чтобы избежать осадания.

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.* Не рекомендуется назначать препарат новорожденным с гипербилирубинемией и недоношенным новорожденным, так как цефтриаксон может вытеснять 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 дозы 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 переходными 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 витамина 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!

## **ВЛАДЕЛЕЦ 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



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)  
Абseitова 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. Тебеннова Гульмира

Журналисты:  
Владимирская Валентина,  
Рахметова Айгуль, Петрова Оксана  
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. Сагпаева, 30а/3

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей

№ 2 (113), 2019

## Пульмонология. Аллергология

Уважаемые читатели!

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

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 среди курящих составляет 14,2%, среди куривших ранее – 6,9% и среди некурящих – 3,3%. Известно, что страдает 4-6% мужчин и 1-2% женщин.

На первых страницах представлен Клинический протокол диагностики и лечения Идиопатический легочный фиброз.

В рубрике Актуальная тема речь пойдет об экспресс-диагностике стрептококковой этиологии тонзиллофарингита, которая имеет большое клиническое значение и позволяет в самом начале заболевания назначить обоснованную антибактериальную терапию. Это ведет к уменьшению длительности болезни, существенному уменьшению риска ранних осложнений и значительному сокращению периода заразности пациента, что, в свою очередь, снижает вероятность распространения стрептококковой инфекции. В связи с этим, в случае если пациент с острым тонзиллофарингитом обратился к врачу в период реконвалесценции, целесообразно как можно раньше провести микробиологическое исследование.

В помощь практикующим врачам предлагаем Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений с целью помочь в выборе оптимальной антибактериальной терапии, а также определении ключевых диагностических и дифференциально-диагностических признаков заболевания.

В Клубе пульмонологов обсуждаются вопросы диагностики и лечения бронхиальной астмы. За последние 20 лет существенно увеличилось число пациентов с бронхиальной астмой (БА) и обструктивным апноэ сна (ОАС). Указанные заболевания имеют тесные патогенетические связи, общие ночные симптомы и эффективные методы коррекции. Понимание этого позволит изменить и улучшить терапию пациентов с БА и ОАС, особенно в случаях плохого контроля над БА, несмотря на адекватный объем лекарственной терапии.

На сегодняшний день существует множество методик лечения болезней легких и дыхательных путей. Поэтому 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.

Также представлена подборка статей, посвященных лечению инфекционно-воспалительных заболеваний как у детей, так и у взрослых.

Желаем вам приятного и познавательного чтения!

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте [www.chil.kz](http://www.chil.kz).

С уважением, Дуйсеева Гульмира



# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Идиопатический легочный фиброз.....	6
Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений .....	20

## ОБЗОРЫ

Влияние препарата Ингавирин® (имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты) на интерфероновый статус клеток в условиях вирусной инфекции. <i>Т. Ашахер, А. Крохин, И. Кузнецова, Й. Ленгл, В. Небольсин, А. Егоров, М. Бергманн</i> .....	26
Роль гипофизарно-гонадной системы в патогенезе бронхиальной астмы у мужчин. <i>М.В. Куандыкова, М.А. Рассулова</i> .....	36

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Эффективность паливизумаба в снижении частоты госпитализации детей с РСВ инфекцией в группах высокого риска: проспективное наблюдательное многоцентровое исследование. <i>А.И. Чубарова, И.В. Давыдова, И.В. Виноградова, Е.А. Дегтярёва, Е.С. Кешишян, А.И. Сафина, Э.В. Нестеренко</i> .....	40
Роль экспресс-диагностики в выборе рациональной терапии инфекций, вызванных стрептококками группы А у детей. <i>У.А. Ахметова, М.А. Моренко, Р.И. Розенсон</i> .....	49

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Эффективность и безопасность джозамицина при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии в рутинной клинической практике: результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы. <i>А.Г. Чучалин, А.С. Белевский, Я.В. Семко, Е.Н. Чуприна, М.А. Карнаушкина, И.В. Бердзенадзе, Н.Е. Волкова, Е.И. Чарикова, Н.М. Кочеткова, Е.Г. Шуганов, Л.А. Кронина</i> .....	54
Уровень активности ренина плазмы у пациентов с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии. <i>Е.Л. Селезнева, Т.В. Жданова, Л.А. Маслова, Е.В. Кузнецова</i> .....	61
Разумное применение антибиотиков: от громких заголовков к клинической практике. <i>С.С. Симонов</i> .....	64

## ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Малоинвазивное введение берактанта недоношенным новорожденным: пилотное исследование. <i>К. Рамос-Наварро, М. Санчес-Луна, С. Себаллос-Саррато, Н. Гонсалес-Пачеко</i> .....	68
Выбор антибиотикотерапии при сочетании острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей. <i>Л.В. Юдина</i> .....	80
Практический алгоритм по отказу от курения табака. <i>О.А. Суховская</i> .....	85
Полиоксидоний в лечении и профилактике заболеваний ЛОР-органов и органов дыхания. <i>И.В. Евсегнеева, В.Ф. Ликов, Д.В. Кокушков, З.В. Бицоева</i> .....	88

## КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ: БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ – НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Что важно знать, чтобы добиться контроля над астмой? <i>Н.Н. Мещерякова</i> .....	94
Юридические аспекты оказания медицинской помощи и декриминализация врачебных ошибок. <i>И.А. Гучев</i> .....	98
Бронхиальная астма и обструктивное апноэ сна: аналитический обзор. <i>С.Л. Бабак, М.В. Горбунова, А.Г. Малявин</i> .....	104
Рациональное лечение кашля на этапе первичного медико-санитарного звена и в условиях стационара. Дискуссия. <i>В.И. Трофимов, Н.А. Былова, И.С. Добротина, Л.Ю. Долинина</i> .....	113
Влияние метаболического синдрома на формирование и клиническое течение бронхиальной астмы. <i>Д.В. Петров</i> .....	118
Тяжелая бронхиальная астма: как выбрать терапию? <i>Н.М. Ненашева, О.В. Себекина, Е.П. Терехова, О.С. Бодня</i> .....	122

<b>НОВОСТИ</b> .....	131
----------------------	-----



РОО «Казахстанский Альянс Медицинских Организаций»  
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова  
Казахский медицинский университет непрерывного образования  
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»  
ОО «Ассоциация специалистов респираторной медицины»  
Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК  
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

# XII Международный конгресс – 2019

## ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО –

## КАЗАХСТАН

**23-24 октября**  
г. Алматы

Атакент Парк Отель  
ул. Тимирязева, 42



**26 октября**

г. Шымкент

отель Rixos  
Khadisha Shymkent,  
ул. Желтоксан, 17



Организатор

КОМПАНИЯ



### Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,  
антибиотикотерапия,  
гастроэнтерология, неврология,  
эндокринология, педиатрия

По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 716 78 34

E-mail: [masters.trade@mail.ru](mailto:masters.trade@mail.ru) [www.chil.kz](http://www.chil.kz)

# Клинический протокол диагностики и лечения: Идиопатический легочный фиброз

Одобен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан от 05 октября 2017 года.  
Протокол №29

## 1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

### 1.1. Код МКБ-10

МКБ-10	
Код	Название
J 84.1	Другие интерстициальные легочные болезни с упоминанием о фиброзе

**1.2. Дата разработки/пересмотра протокола:**  
2013 год (пересмотрен в 2017 г.).

### 1.3. Сокращения, используемые в протоколе:

ИП – интерстициальная пневмония  
НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония  
КОП – криптогенная организуемая пневмония  
ЛИП – лимфоидная интерстициальная пневмония  
ДИП – десквамативная интерстициальная пневмония  
ЛАМ – лимфангиолойомиоматоз  
ГЦ-Х – гистиоцитоз Х  
ЛАП – легочный альвеолярный протеиноз  
РБ ИЗЛ – респираторный бронхолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких  
ОИП – обычная интерстициальная пневмония  
ИППФЭ – идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз  
КТВР – компьютерная томография высокого разрешения  
ИЛФ – идиопатический легочный фиброз  
ФВД – функция внешнего дыхания  
ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких  
ИБЛ – интерстициальные болезни легких  
ИФА – идиопатический фиброзирующий альвеолит  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ДЭхоКГ – Допплер-эхокардиография  
НИП – неспецифическая интерстициальная пневмония  
ВТСБЛ – видеоторакоскопическая биопсия легких  
ТВПБЛ – трансbronхиальная пункционная биопсия легких  
ТТПБЛ – трансторакальная биопсия легких  
ФБС – фибробронхоскопия  
ФР – факторы риска  
ММП – матриксные металлопротеиназы  
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия  
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
РсрЛА – среднее давление в легочной артерии  
ДКТ – длительная кислородная терапия  
АТО – Американское торакальное общество  
ATS – American Thoracic Society  
ЕРО – Европейское респираторное общество  
ERS – European Respiratory Society  
6MWT – тест с 6-минутной ходьбой

**1.4. Пользователи протокола:** врачи общей практики, терапевты, пульмонологи, функционалисты, лучевые диагносты, эндоскописты, патоморфологи, торакальные хирурги.

**1.5. Категория пациентов:** взрослые.

**1.6. Шкала уровня доказательности:**  
Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровень доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические РКИ или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические РКИ или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов



Таблица 2. Рейтинговая схема оценки силы рекомендаций

Сила рекомендаций	Описание
A	По меньшей мере 1 мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции, в которых демонстрируется устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции, в которых демонстрируется устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции, в которых демонстрируется устойчивость результатов или экстраполированные из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции, в которых демонстрируется устойчивость результатов или экстраполированные из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4 или экстраполированные из исследований, оцененных как 2+

**1.7. Определение [1–3]: Идиопатический легочный фиброз** – особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей пожилого возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и/или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии.

**1.8. Классификация [4, 5]:**



Рисунок 1. Современная классификация ИЗЛ/ATS/ERS: мультидисциплинарный подход [4]

\*Неклассифицируемые ИИП

**Примечание:** ЛИП – лимфоидная ИП; \* – к неклассифицируемым ИИП относятся следующие случаи: 1) с недостаточными клиническими, рентгенологическими или гистологическими данными; 2) со значительным несоответствием между клиническими, рентгенологическими и гистологическими результатами, которые могут возникнуть при: а) ранее начатой терапии, которая привела к значительным гистологическим или рентгенологическим изменениям (например, при десквамативной интерстициальной пневмонии (ДИП) [79] биопсия, выполненная после лечения стероидами, выявит только остаточные неспецифические интерстициальные изменения [4]; б) неизвестных ранее вариантах ИИП или необычных проявлениях известных ИИП, недостаточной информации для идентификации конкретного варианта ИИП согласно классификации ФГО/ЕРО (например, организующаяся пневмония (ОП) с неопределенным фиброзом) [5]; в) наличие на КТВР и/или биоптате одновременно нескольких вариантов ИИП.

**2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1, 5, 6, 11–15]:**

**2.1. Диагностические критерии:**

Жалобы, анамнез:

- постепенно нарастающая преимущественно инспираторная одышка, имеющая тенденцию к нарастанию, сопровождающаяся ощущением неполноты вдоха;
- длительный непродуктивный кашель, не меняющийся под влиянием муколитиков и мукорегуляторов;
- снижение толерантности к физическим нагрузкам.

Физикальное обследование:

- изменение ногтевых фаланг в виде «бараньих палочек»;
- снижение массы тела;
- крепитация в проекции нижних долей легких (хрипы «Velcro»).

Лабораторные исследования:

- Общий анализ крови – вторичный эритроцитоз, повышение уровня гемоглобина, умеренный лейкоцитоз, повышение СОЭ (при развитии обострения ИЛФ);
- ЛДГ – умеренное повышение у части пациентов;
- РФ, ANA ( $y \leq 20\%$  пациентов);
- Исследование газов артериальной крови – признаки гипоксии, гипоксемии, гиперкапнии;
- Pго-BNP – повышение уровня при развитии правожелудочковой недостаточности в результате ЛАГ;
- Исследование маркеров вирусов: CMV, EBV, герпесвирусы.

Инструментальные исследования [1, 6]:

- **Обзорная R-графия легких:** при проведении обзорной R-графии легких в типичных случаях выявляются [6]:
  - диффузная мелкосетчатая (мелкоочечистая) деформация легочного рисунка за счет интерстициального компонента;
  - двусторонняя локализация изменений с преимущественным поражением кортикальных отделов над диафрагмой;
  - уменьшение объема легких с высоким расположением купола диафрагмы и более горизонтальным расположением сердечной тени;
  - возможно расширение корней легких за счет высокого расположения купола диафрагмы, расширения крупных легочных артерий при развитии ЛАГ, небольшого увеличения бронхопульмональных лимфатических узлов.

- **КТ (HRCT):** компьютерная томография является обязательным методом обследования для всех пациентов с предполагаемым ИЛФ. Метод позволяет более точно, чем при R-графии, оценить характер изменений легочной ткани, выявить характерные признаки ИЛФ и выбрать место для биопсии при ее необходимости [1].
- КТ-ангиография легких с отображением артериальной и венозной фазы;
- **КТ-картина легких при ИЛФ:** при R-графии и КТ легких отражаются морфологические изменения в легких, которые определяются как обычная интерстициальная пневмония (ОИП). Наибольшее диагностическое значение имеет сочетание основных признаков, создающих классическую HRCT-картину ИЛФ (табл. 1).

Таблица 3. Компьютерно-томографические признаки ОИП [1]:

Картина ОИП	Возможная картина ОИП	Признаки, противоречащие картине ОИП
Преобладание в базальных, кортикальных отделах легких	Преобладание в базальных, кортикальных отделах легких	Преобладание симптома «матового стекла»
Диффузные ретикулярные изменения	Диффузные ретикулярные изменения	Участки консолидации
«Сотовое» легкое с/без тракционных бронхоэктазов	Отсутствие любых признаков, противоречащих данной патологии	Одиночные очаги
Отсутствие любых признаков, противоречащих данной патологии		Очаговые диссеминации
		Преобладание изменений в верхних и средних отделах
		Перибронховаскулярное распределение изменений
		Воздушные кисты вне кортикальных отделов

Заключение о наличии ИЛФ по результатам КТ носит вероятностный характер, т.к. не все признаки ОИП могут быть одинаково выражены у конкретного пациента на данном этапе течения заболевания.

Дополнительными признаками, указывающими на высокую вероятность ОИП, являются:

- увеличение объема медиастинального жира;
- высокое расположение купола диафрагмы;
- расширение правых камер сердца и крупных ветвей легочной артерии ФГДС;



- бронхоальвеолярный лаваж с цитологическим и бактериологическим исследованием лаважной жидкости.
- ДЭхоКГ с определением РсрЛА [1, 13–15]:
  - выявление повышения РсрЛА более 25 мм рт.ст.;
  - исследование полостей сердца с целью выявления признаков ХЛС.
- Спирометрия:
  - снижение ФЖЕЛ <80% от должных величин;
  - снижение  $ОФВ_1$ ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  (при развитии выраженного фиброза с тракционными бронхоэктазами);
  - снижение ФЖЕЛ >10% в течение 6–12 месяцев – высокая вероятность смерти при ИЛФ;
  - измерение ФЖЕЛ – эффективный мониторинг течения ИЛФ: минимальная клинически значимая разница – 3–5%.
- Пульсоксиметрия: прогрессирующая десатурация крови <88%.
- Тест с 6-минутной ходьбой (6MWT):

- расстояние, пройденное при проведении 6MWT – минимальная клинически значимая разница при ИЛФ – 22–27 м;
- $SaO_2$  <88% при проведении 6MWT – достоверный прогностический фактор при ИЛФ.

**Биопсия (открытая, видеоторакоскопическая с миниинвазивным доступом, трансторакальная пункционная, трансбронхиальная пункционная) легких с гистологическим исследованием ткани легкого**

Показания:

- На КТ возможная ОИП;
- Наличие КТ-признаков, противоречащих картине ОИП.

Показания для консультации специалистов:

- консультация торакального хирурга – для решения вопроса о возможности проведения биопсии легких;
- консилиум в составе пульмонолога, патоморфолога, радиолога, торакального хирурга при постановке диагноза ИЛФ.

Таблица 4. Морфологические признаки ИЛФ [1, 11–12]:

Морфологическим субстратом ИЛФ является ОИП	
«Большие» гистологические признаки ОИП	«Малые» гистологические признаки ОИП
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Миофибробластические фокусы с участками интерстициального хронического воспаления и фиброза, формирующиеся преимущественно в зонах бронхоальвеолярных переходов</li> <li>• Очаговое вовлечение ткани легкого преимущественно в субплевральных/парасептальных зонах</li> <li>• Формирование «сот» при прогрессировании</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Внутриальвеолярное скопление макрофагов</li> <li>• Фолликулярная гиперплазия</li> <li>• Гиперплазия/гипертрофия гладких мышц</li> <li>• Эндартериит</li> <li>• Внутриальвеолярное скопление нейтрофилов</li> <li>• Бронхиолярная и плоскоклеточная метаплазия эпителия</li> <li>• Костная и жировая метаплазия интерстиция</li> <li>• Эндогенная липидная пневмония</li> <li>• Минимальные проявления плеврита, фиброза плевры</li> <li>• Субплевральные буллы</li> <li>• Эозинофильная инфильтрация</li> <li>• Очаговые внутриальвеолярные скопления фибрина</li> </ul>

## 2.2. Диагностический алгоритм: (схема)

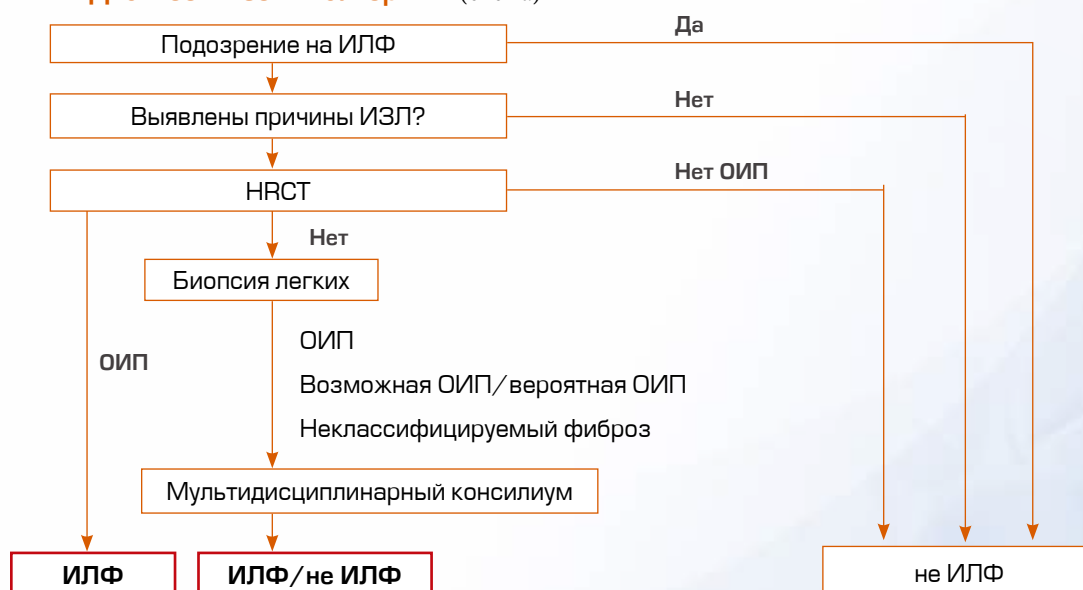


Рисунок 2. Диагностический алгоритм ИЛФ [5]

2.3. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Таблица 5. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Неспецифическая интерстициальная пневмония	Клинически нарастающая одышка, сухой кашель. Снижение массы тела, изредка «пальцы Гиппократы»	КТ легких	Преимущественно «матовое стекло», изредка «сотовое легкое»
		Биопсия легких	Признаки умеренной степени интерстициальное воспаление, гиперплазия пневмоцитов II типа в зонах воспаления. Гомогенность изменений с преобладанием воспаления и фиброза. Отсутствуют грубый фиброз, фокусы фибробластов.
		Терапия СГКС	Хорошо поддается терапии СГКС
Десквамативная интерстициальная пневмония	Поражает чаще курящих мужчин старше 40–50 лет. Проявляется нарастающей одышкой, сухим кашлем	КТ	Преобладание «матового стекла» преимущественно в нижних отделах, узелковая текстура «матового стекла». Возможны субплевральные участки «сотового легкого».
		Биопсия легких	Однородное поражение легочной паренхимы. Накопление альвеолярных макрофагов. Отсутствуют фибробласты, «сотовое легкое» чаще отсутствие.
		Терапия СГКС	Достаточно эффективна
Лимфоидная интерстициальная пневмония	Прогрессирующая одышка, кашель	Биопсия легких	Диффузная интерстициальная инфильтрация легких Т-лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами преимущественно в альвеолярных перегородках. Лимфоидная гиперплазия.
		Терапия СГКС	Хорошо поддается терапии СГКС

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [36–39]:

На амбулаторном этапе пациенту проводится противοфибротическая терапия с мониторингом побочных эффектов медикаментозной терапии. При возникновении существенных побочных эффектов медикаментозной терапии проводится коррекция противοфибротической терапии (коррекция дозы). При возникновении серьезных побочных эффектов противοфибротической терапии, ухудшающих состояние пациента, решается вопрос об ее отмене. При отсутствии эффекта от проводимой терапии после комплексного обследования решается вопрос о возможности проведения трансплантации легких. Проводится симптоматическая терапия, реабилитация.

3.1. Немедикаментозное лечение:

- оксигенотерапия с использованием кислородного концентратора у пациентов с клинически значимой гипоксемией ( $SpO_2 < 88\%$  или  $PaO_2 - 60$  мм рт. ст.) с целью повышения толерантности к физическим нагрузкам, улучшения выживаемости при клинически значимой гипоксемии (С, 2++);
- легочная реабилитация разработкой плана индивидуального ведения пациента: образовательные лекции, нутритивный план, физические тренировки с включением силовых упражнений, психологическая поддержка. Рекомендуются большинству пациентов ИЛФ. Не показана небольшому числу больных;
- цель реабилитации: улучшение функционального статуса и индивидуальных характеристик течения болезни (В, 1+).

### 3.2. Медикаментозное лечение.

Таблица 6. Перечень основных лекарственных средств:

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Внутриклеточный ингибитор тирозинкиназ	Нинтеданиб*	<p>150 мг (1 капсула) × 2 раза в сутки каждые 12 часов постоянно. Капсулы принимают внутрь во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не разламывая.</p> <p><i>Пропуск дозы:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Если какая-либо доза препарата нинтеданиб была пропущена, то следует продолжить прием препарата в изначально рекомендуемой дозе по расписанию следующего приема препарата. Если доза была пропущена, пациент не должен принимать дополнительную дозу препарата. Пациент не должен превышать рекомендованную максимальную суточную дозу в 300 мг.</li> </ul> <p><i>Изменение дозы в случае развития побочных реакций:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>При развитии нежелательных реакций (диарея, тошнота, рвота) в дополнение к симптоматической терапии, при необходимости, рекомендуется снижение дозы или временное прерывание лечения до тех пор, пока нежелательная реакция не снизится до уровня, который позволит возобновить терапию. Лечение препаратом нинтеданиб может быть возобновлено в полной дозе (150 мг 2 раза в день) или в сниженной дозе (100 мг 2 раза в день). Если пациент не переносит дозу препарата 100 мг 2 раза в день, лечение препаратом нинтеданиб следует прекратить.</li> <li>В случае повышения уровня трансаминаз (АСТ или АЛТ) более чем в 3 раза выше верхней границы нормы рекомендовано прервать терапию препаратом нинтеданиб. Как только показатели вернуться к нормальному значению, лечение препаратом нинтеданиб можно возобновить в сниженной дозе (100 мг 2 раза в день), которая впоследствии может быть увеличена до полной дозы (150 мг 2 раза в день).</li> </ul>	А, 1+
Иммунодепрессант с противовоспалительным и антифибротическим эффектами	Пирфенидон	<p><i>Рекомендуемая суточная доза пирфенидона:</i> 801 мг (3 капсулы по 267 мг) × 3 раза в сутки вместе с приемом пищи (2403 мг/сут.).</p> <p>Дозу следует повышать постепенно до рекомендованного уровня в девять капсул в сутки в течение 14 дней:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>день 1–7: по одной капсуле (267 мг) × три раза в день (801 мг/сут.)</li> <li>день 8–14: по две капсулы три раза в день (1602 мг/сут.)</li> <li>начиная с 15-го дня: по три капсулы три раза в день (2403 мг/сут.)</li> </ul> <p>Превышение суточной дозы выше 2403 мг/сут. не рекомендовано.</p> <p>Пациенты, пропустившие прием пирфенидона в течение 14 суток подряд или более, должны начать терапию повторно, т.е. пройти начальный 2-недельный курс повышения дозировки вплоть до рекомендуемой суточной дозы. Если перерыв в приеме препарата составляет менее 14 дней подряд, прием доз можно возобновить без титрации, принимая препарат в указанной выше рекомендуемой суточной дозе.</p>	А, 1+

\*применение препарата после регистрации на территории РК



Таблица 7. Перечень дополнительных лекарственных средств:

Лекарственная группа	Международное непатентованное название ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Ингибиторы протонной помпы [39]	Омепразол	Перорально	

**4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:**

**4.1. Показания для плановой госпитализации:**

- обострение ИЛФ;
- легочные инфекции;
- проведение биопсии легких;
- подготовка к трансплантации легких;
- трансплантация легких.

**4.2. Показания для экстренной госпитализации:**

Развитие осложнений ИЛФ:

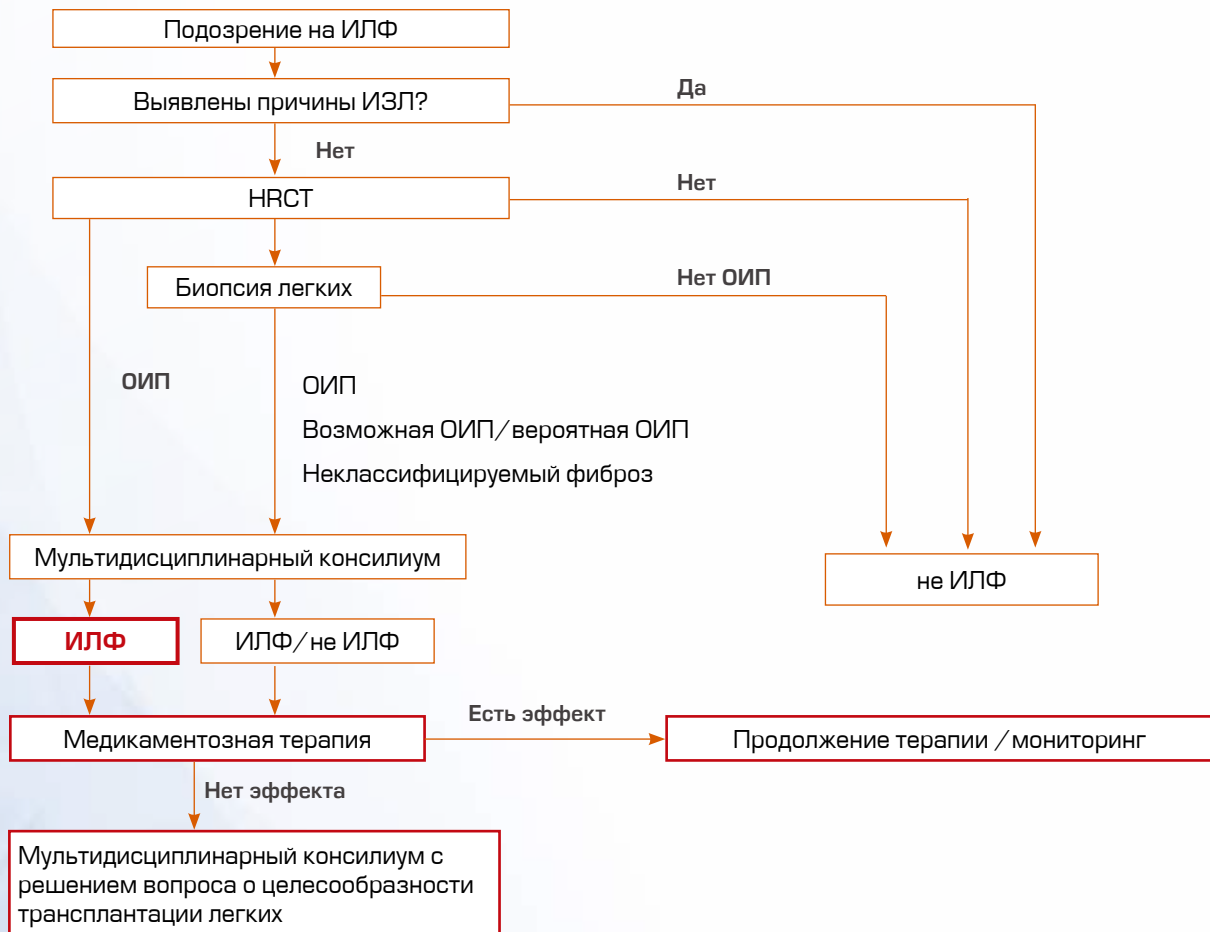
- тяжелая дыхательная недостаточность;

- ТЭЛА;
- Пневмоторакс.

**5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [36–39]:**

Пациент с подозрением на ИЛФ госпитализируется для проведения биопсии легких, морфологической верификации диагноза, подбора программы противофибротической терапии. Госпитализируется пациент при возникновении обострения ИЛФ, развития осложнений.

**5.1. Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:**



**5.2. Немедикаментозное лечение:**

- оксигенотерапия (С, 2++);
- ИВЛ у некоторых больных (С, 2++);
- НИВЛ.

### 5.3. Медикаментозное лечение:

Таблица 8. Перечень основных лекарственных средств:

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Внутриклеточный ингибитор тирозинкиназ	Нинтеданиб*	<p>150 мг (1 капсула) × 2 раза в сутки каждые 12 часов постоянно. Капсулы принимают внутрь во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не разламывая.</p> <p><i>Пропуск дозы:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Если какая-либо доза препарата нинтеданиб была пропущена, то следует продолжить прием препарата в изначально рекомендуемой дозе по расписанию следующего приема препарата. Если доза была пропущена, пациент не должен принимать дополнительную дозу препарата. Пациент не должен превышать рекомендованную максимальную суточную дозу в 300 мг.</li> </ul> <p><i>Изменение дозы в случае развития побочных реакций:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• При развитии нежелательных реакций (диарея, тошнота, рвота) в дополнение к симптоматической терапии, при необходимости, рекомендуется снижение дозы или временное прерывание лечения до тех пор, пока нежелательная реакция не снизится до уровня, который позволит возобновить терапию. Лечение препаратом нинтеданиб может быть возобновлено в полной дозе (150 мг 2 раза в день) или в сниженной дозе (100 мг 2 раза в день). Если пациент не переносит дозу препарата 100 мг 2 раза в день, лечение препаратом нинтеданиб следует прекратить.</li> <li>• В случае повышения уровня трансаминаз (АСТ или АЛТ) более чем в 3 раза выше верхней границы нормы рекомендовано прервать терапию препаратом нинтеданиб. Как только показатели вернутся к нормальному значению, лечение препаратом нинтеданиб можно возобновить в сниженной дозе (100 мг 2 раза в день), которая впоследствии может быть увеличена до полной дозы (150 мг 2 раза в день).</li> </ul>	А, 1+
Иммунодепрессант с противовоспалительным и антифибротическим эффектами	Пирфенидон	<p><i>Рекомендуемая суточная доза пирфенидона:</i> 801 мг (3 капсулы по 267 мг) × 3 раза в сутки вместе с приемом пищи (2403 мг/сут.).</p> <p>Дозу следует повышать постепенно до рекомендованного уровня в девять капсул в сутки в течение 14 дней:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• день 1–7: по одной капсуле (267 мг) × три раза в день (801 мг/сут.)</li> <li>• день 8–14: по две капсулы три раза в день (1602 мг/сут.)</li> <li>• начиная с 15-го дня: по три капсулы три раза в день (2403 мг/сут.)</li> </ul> <p>Превышение суточной дозы выше 2403 мг/сут. не рекомендовано.</p> <p>Пациенты, пропустившие прием пирфенидона в течение 14 суток подряд или более, должны начать терапию повторно, т.е. пройти начальный 2-недельный курс повышения дозировки вплоть до рекомендуемой суточной дозы.</p> <p>Если перерыв в приеме препарата составляет менее 14 дней подряд, прием доз можно возобновить без титрации, принимая препарат в указанной выше рекомендуемой суточной дозе.</p>	А, 1+

\*применение препарата после регистрации на территории РК

Таблица 9. Перечень дополнительных лекарственных средств:

Лекарственная группа	Международное непатентованное название ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Ингибиторы протонной помпы [39]	Омепразол	Перорально	
Антибактериальные препараты	С учетом чувствительности выделенной диагностически значимой микробной флоры	В/в, в/м, перорально	
СГКС		В/в, per os по индивидуальной схеме	

**5.4. Хирургическое вмешательство:**

- Биопсия легких;
- Трансплантация легких (С, 2++).

**Показания:**

Гистологический или КТ-паттерн ОИП + один из признаков:

- снижение ФЖЕЛ на  $\geq 10\%$  в течение 6 месяцев наблюдения;
- снижение  $SpO_2 < 88\%$  во время 6MWT;
- «Сотовое» легкое на КТ;
- легочная артериальная гипертензия.

**Противопоказания:**

- Злокачественные новообразования в течение последних 2-х лет;
- Некорректируемые болезни других органов и систем;
- Неизлечимая внелегочная инфекция;
- Значительная деформация позвоночника и грудной клетки;
- Документированное отсутствие приверженности пациента к медикаментозной терапии и длительному амбулаторному наблюдению;
- Психические расстройства, ассоциированные с невозможностью сотрудничества с медицинскими работниками или приверженности к медикаментозной терапии;
- Отсутствие надежной социальной поддержки;
- Психическая или физическая зависимость;
- Туберкулез;
- Ожирение ( $BMI > 35$ ).

**5.5. Дальнейшее ведение:**

- при эффективности начатой медикаментозной терапии – продолжение ее по индивидуально разработанной программе с учетом ответа на лечение и побочных эффектов терапии;
- при отсутствии эффекта от проводимой терапии и прогрессировании заболевания (с учетом индикаторов эффективности и безопасности) решение вопроса о целесообразности трансплантации легких;
- решение вопроса трудоспособности пациента с учетом степени выраженности дыхательной недостаточности;
- проводится симптоматическая терапия, реабилитация.

**6. Индикаторы эффективности лечения:**

- **Клиническое улучшение:** наличие не менее двух следующих критериев в течение двух последовательных визитов в период от 3 до 6 месяцев лечения: уменьшение степени одышки и тяжести кашля;
- **Рентгенологическое улучшение:** уменьшение паренхиматозных изменений по данным рентгенографии или КТВР;
- **Функциональное улучшение:** наличие не менее 2-х критериев:  $\geq 10\%$  увеличение TLC или ФЖЕЛ (минимум 200 мл);  $\geq 15\%$  увеличение  $DL_{CO}$  (минимум 3 мл/мин./мм Hg); значительное улучшение ( $\geq 4\%$  единиц,  $\geq 4$  мм Hg)  $SaO_2$  или  $PaO_2$ , измеренных при проведении теста с физической нагрузкой (6MWT);
- Отсутствие серьезных нежелательных эффектов проводимой терапии.

Таблица 10. Критерии (индикаторы) оценки качества медицинской помощи, оказанной пациенту с ИЛФ [36]:

Событийные критерии качества		
Определена ли тактика ведения больного, сделаны назначения	Да	Нет
Проведено ли исследование ФВД	Да	Нет
Проведена ли HRCT	Да	Нет
Проведено ли обследование больного в динамике	Да	Нет
Даны ли рекомендации по назначению ДКТ пациенту с гипоксемией ( $SpO_2 < 88\%$ , $PaO_2 < 55$ мм рт.ст.)	Да	Нет
Временные критерии качества		
Полное обследование не позднее 10 суток от обращения пациента	Да	Нет
Проведена ли пульсоксиметрия не позднее 1 суток от обращения пациента	Да	Нет
Контроль состояния пациента не реже 1 раза в 6 месяцев	Да	Нет
Результативные критерии качества		
Диагностические исследования выполнены в полном объеме	Да	Нет
Даны ли рекомендации по проведению вакцинации от гриппа или пневмококковой инфекции	Да	Нет
Даны ли рекомендации по отказу от курения	Да	Нет



## 7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

### 7.1. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Бакенова Роза Агубаевна – доктор медицинских наук, врач высшей категории, главный терапевт, пульмонолог «Медицинский Центр Управления Делами Президента Республики Казахстан».
- 2) Латыпова Наталья Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней АО «Медицинский Университет Астана».
- 3) Табаров Адлет Берикболович – начальник отдела инновационного менеджмента РГП на ПХВ «Больница медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан».

### 7.2. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

### 7.3. Рецензенты:

- 1) Сейсембеков Тельман Зейнулович – доктор медицинских наук, профессор, академик НАН РК, АО «Медицинский университет Астана».
- 2) Айнабекова Баян Алькеновна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней АО «Медицинский университет Астана».

### 7.4. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

### 7.5. Список использованной литературы:

- 1) Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011; 183: 788–824.
- 2) Raghu G., Rochweg B., Zhang Y. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: executive summary an update of the 2011 clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015; 192: e3–e19.
- 3) Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013; 188: 733–748.
- 4) ERS. *Respiratory Epidemiology: monograp.* – 2014; 65. DOI: 10.1183/2312508X.erm6514.
- 5) Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и соавт. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. – 2016: DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419.
- 6) Matsushima H., Takayanagi N., Sakamoto et al. Pathologic findings both before and after steroid therapy in a case of desquamative interstitial pneumonia [article in Japanese]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* – 2001; 39: 609–614.
- 7) Lee J.W., Lee K.S., Lee H.Y. et al. Cryptogenic organizing pneumonia: serial high-resolution CT findings in 22 patients. *Am. J. Roentgenol.* – 2010; 195: 916–922.
- 8) Grenier P., Valeyre D., Cluzel P. et al. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology.* – 1991; 179: 123–132.
- 9) Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H. et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* – 2008; 246: 697–722.
- 10) Johkoh T., Sakai F., Noma S. et al. Honeycombing on CT: its definitions, pathologic correlation, and future direction of its diagnosis. *Eur. J. Radiol.* – 2014; 83: 27–31.
- 11) Sverzellati N., Wells A.U., Tomassetti S. et al. Biopsy-proved idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of non-diagnostic thin-section CT diagnoses. *Radiology.* – 2010; 254: 957–964.
- 12) Behr J., Kreuter M., Hoepfer M.M. et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur. Respir. J.* – 2015; 46: 189–196.
- 13) Du Bois R.M., Weycker D., Albera C. et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011; 184: 1382–1389.
- 14) Nathan S.D., du Bois R.M., Albera C. et al. Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* – 2015; 109: 914–922.
- 15) Nicholson A.G. Interstitial pneumonia. In: Cagle P.T., Fraire A.E., Tomashefsky J.F. Jr., Farver C.F., eds. *Dail and Hammar's Pulmonary Pathology.* Springer Science + Business Media, LLC. – 2008; 695–721.
- 16) Agarwal R., Jindal S.K. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur. J. Intern. Med.* – 2008; 19: 227–235.
- 17) Kim D.S., Collard H.R., King T.E. Classification and natural history of the interstitial pulmonary pneumonias. *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2006; 3: 285–292.
- 18) King T.E., Tooze J.A., Schwartz M.I. et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001; 164: 1171–1181.
- 19) Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An International Working Group Report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016; 194: 265–275.
- 20) Ambrosini V., Cancellieri A., Chilosi M. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur. Respir. J.* – 2003; 22: 821–826.
- 21) Kondoh Y., Taniguchi H., Kitaichi M. et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir. Med.* – 2006; 100: 1753–1759.
- 22) Hiwatari N., Shimura S., Takishima T., Shirato K. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J. Exp. Med.* – 1994; 174: 379–386.
- 23) Kim D.S., Park J.H., Park B.K. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur. Respir. J.* – 2006; 27: 143–150.
- 24) Parambil J.G., Myers J.L., Ryu J.H. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest.* – 2005; 128: 3310–3315.
- 25) Cottin V., Nunes H., Brillet P.Y. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur. Respir. J.* – 2005; 26: 586–593.

- 26) Richeldi L., Costabel U., Selman M. et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* – 2011; 365: 1079–1087.
- 27) Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* – 2014; 370: 2071–2082.
- 28) Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis. April 2013. NICE technology appraisal guidance 282. guidance.nice.org.uk/ta282.
- 29) Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z. et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J.* – 2016 Jan; 47 (1): 243–53.
- 30) Aravena C., Labarca G., Venegas C. et al. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* – 2015; 10 (8): e0136160.
- 31) Lancaster L., Albera C., Bradford W.Z. et al. Safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: integrated analysis of cumulative data from 5 clinical trials. *BMJ Open Respir Res.* – 2016 Jan 12; 3 (1): e000105.
- 32) Spagnolo P., Del Giovane C., Luppi F. et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010 Sep 8; (9): CD003134.
- 33) Azuma A., Nukiwa T., Tsuboi E.A. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J. Respir Crit Care Med.* – 2005; 171: 1040–1047.
- 34) Gay S.E., Kazerooni E.A., Toews G.B. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 1998; 157: 1063–1072.
- 35) Flaherty K.R., Toews G.B., Lynch J.P. III et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am. J. Med.* – 2001; 110: 278–282.
- 36) Ghofrani H.A., Wiedemann R., Rose F. et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Lancet.* – 2002; 360: 895–900.
- 37) Madden B.P., Allenby M., Loke T., Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul. Pharmacol.* – 2006; 44: 372–376.
- 38) Minai O.A., Sahoo D., Chapman J.T., Mehta A.C. Vasoactive therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. *Respir. Med.* – 2008; 102: 1015–1020.
- 39) Lee J.S., Ryu J.H., Elicker B.M. et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011; 184: 1390–1394.

## Приложение 1

### ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ИЛФ [18]:

- медленно прогрессирующее течение;
- стабильное течение;
- быстро прогрессирующее течение;
- обострение.

### ПРОГНОЗ:

Неблагоприятный ввиду прогрессирующего течения с фатальным исходом.

Медиана выживаемости с момента постановки диагноза – 2–3 года [1].

Медиана выживаемости при отсутствии респираторных симптомов, сохранной легочной функции при наличии характерных КТ-изменений – 6 лет [19].

### ПРЕДИКТОРЫ ВЫСОКОГО РИСКА СМЕРТИ ПРИ ИЛФ [1]:

- усиление одышки;
- снижение ФЖЕЛ  $\geq 10\%$  в течение 6–12 мес.;
- $DL_{co} \leq 40\%$  долж. Или снижение в динамике  $\geq 15\%$ ;
- повышение  $PO_2(A-a) > 15$  мм рт.ст.;
- 6MWT: десатурация кислорода  $< 88\%$ , уменьшение пройденного расстояния, увеличение длительности восстановления ЧСС;
- Среднее давление в легочной артерии (PcрЛА)  $> 25$  мм рт.ст. в покое.

### ОБОСТРЕНИЕ ИЛФ [16–24]

У 5–15% больных ИЛФ могут развиваться обострения – острые ухудшения клинического состояния без установления причины ухудшения [16–24].

**Определение обострения ИЛФ** – острое, клинически значимое респираторное ухудшение, характеризующееся новыми, распространенными альвеолярными нарушениями.

**Факторы риска развития обострения** – не установлены. Предположительно [22, 23]:

- Торакальные хирургические вмешательства, БАЛ.
- Медикаменты (противоопухолевые, биологические препараты, интерфероны и др.).

### Критерии обострения ИЛФ [20]:

- Установленный ранее или конкурентный диагноз ИЛФ.
- Острое ухудшение или развитие одышки – типично  $< 1$  мес.

- КТ: новые билатеральные инфильтраты по типу «матового стекла» и/или консолидации на фоне картины ОИП.
- Ухудшения не могут быть объяснены сердечной недостаточностью или перегрузкой объемом, экстрапаренхиматозными причинами (пневмоторакс, плевральный выпот, ТЭЛА).

**Клинические проявления обострения ИЛФ [21, 24]:**

- усиление кашля;
- увеличение объема мокроты.

**Гистологическая картина легких при обострении ИЛФ:**

- острое диффузное альвеолярное повреждение;
- организующееся диффузное альвеолярное повреждение;
- организующаяся пневмония;
- неосложненная ОИП.

**Прогноз обострения ИЛФ:** летальность во время госпитализации – 65%, в течение 6 месяцев от начала обострения – >90% [20].

**ОСЛОЖНЕНИЯ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ИЛФ [1, 25–26]**

**Вторичная легочная артериальная гипертензия [ЛАГ].** Легочная артериальная гипертензия – повышение РсрЛА  $\geq 25$  мм рт.ст. по данным ДЭхоКГ или катетеризации правых камер сердца – наиболее частое осложнение ИЛФ (20–84%) при исключении других причин повышения РсрЛА (ТЭЛА, застойная СН). Формирование ЛАГ при ИЛФ ведет к усилению одышки, снижению толерантности к физическим нагрузкам, повышению вероятности летального исхода [1].

**ГЭРБ** – сопровождается микроаспирацией и рассматривается как фактор, ухудшающий течение ИЛФ.

**Рак легкого** – встречается при ИЛФ в 3–12% случаев [1]. ИЛФ рассматривается как фактор риска развития рака легкого за счет сходных эпигенетических aberrаций и патогенетических механизмов развития и прогрессирования (абerrантное «заживление раны» при обоих заболеваниях), положительный эффект от применения таргетных биологических препаратов. Различия между ними: противоопухолевые препараты, лучевая терапия, хирургические вмешательства ухудшают течение ИЛФ.

**Синдром CPFE – Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema** – сочетание легочного фиброза базальных сегментов легких с эмфиземой (центрилобулярная, парасептальная, буллезная), преимущественно верхних отделов. Встречается в 8–50% случаев ИЛФ, преимущественно у лиц мужского пола старше 65 лет, курильщиков или экс-курильщиков со стажем курения >40 пачка/лет.

**Клиническая особенность** синдрома CPFE – выраженная одышка при нередко нормальных спирометрических показателях [25–26].

Осложнения синдрома CPFE:

- ЛАГ (47%).
- Рак легкого (33%).

Наличие ЛАГ – плохой прогностический признак: 5-летняя выживаемость у больного ИЛФ с синдромом CPFE с ЛАГ – 25%, без ЛАГ – 75%. Формирование ЛАГ >75 мм рт.ст. у больного ИЛФ с синдромом CPFE – предиктор летального исхода. Не исключается, что синдром CPFE является независимым фактором риска развития рака легкого [26].

**МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ИЛФ [26–35]**

**Медикаментозная терапия:**

**Противофибротическая терапия:**

- Нинтеданиб (А, 1+);
- Пирфенидон (А, 1+).

**Нинтеданиб** – внутриклеточный ингибитор тирозинкиназ, воздействующих на рецепторы нескольких факторов роста – фактора роста сосудистого эндотелия (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), фактора роста фибробластов (FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3) и фактора роста тромбоцитов (PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ ), которые играют важную роль в патогенезе ИЛФ. Блокада данных рецепторов приводит к подавлению нескольких профибротических сигнальных каскадов, включая пролиферацию, миграцию и дифференцировку фибробластов, секрецию компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Антифибротическая и противовоспалительная активность *нинтеданиба* подтверждена несколькими исследованиями [26–27].

**Рекомендуемая доза нинтеданиба (Vargatef):** 150 мг (1 капсула)  $\times$  2 раза в сутки каждые 12 часов постоянно. Капсулы принимают внутрь во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не разламывая.

**Побочные эффекты:**

- Тошнота;
- Диарея.



Пропуск дозы:

- Если какая-либо доза препарата нинтеданиб была пропущена, то следует продолжить прием препарата в изначально рекомендуемой дозе по расписанию следующего приема препарата. Если доза была пропущена, пациент не должен принимать дополнительную дозу препарата. Пациент не должен превышать рекомендованную максимальную суточную дозу в 300 мг.

Изменение дозы в случае развития побочных реакций:

- При развитии нежелательных реакций, таких как диарея, тошнота и рвота в дополнение к симптоматической терапии, при необходимости, рекомендуется снижение дозы или временное прерывание лечения до тех пор, пока нежелательная реакция не снизится до уровня, который позволит возобновить терапию. Лечение препаратом нинтеданиб может быть возобновлено в полной дозе (150 мг 2 раза в день) или в сниженной дозе (100 мг 2 раза в день). Если пациент не переносит дозу препарата 100 мг 2 раза в день, лечение препаратом нинтеданиб следует прекратить.
- В случае повышения уровня трансаминаз (АСТ или АЛТ) более чем в 3 раза выше верхней границы нормы рекомендовано прервать терапию препаратом нинтеданиб. Как только показатели вернутся к нормальному значению лечение препаратом нинтеданиб можно возобновить в сниженной дозе (100 мг 2 раза в день), которая впоследствии может быть увеличена до полной дозы (150 мг 2 раза в день).

### **Пирфенидон**

Пирфенидон является иммунодепрессантом, который обладает противовоспалительным и антифибротическим эффектом. Уменьшает ответ на факторы роста, такие как трансформирующий фактор роста, бета и тромбодитарный фактор роста, подавляет пролиферацию фибробластов и угнетает продукцию ассоциированных с фиброзом белков и цитокинов [28–33].

*Рекомендуемая суточная доза пирфенидона:* 801 мг (3 капсулы по 267 мг) × 3 раза в сутки вместе с приемом пищи (2403 мг/сут.).

Дозу следует повышать постепенно до рекомендованного уровня в девять капсул в сутки в течение 14 дней:

- день 1–7: по одной капсуле (267 мг) × три раза в день (801 мг/сут.);
- день 8–14: по две капсулы три раза в день (1602 мг/сут.);
- начиная с 15-го дня: по три капсулы три раза в день (2403 мг/сут.).

Превышение суточной дозы выше 2403 мг/сут. не рекомендовано.

Пациенты, пропустившие прием пирфенидона в течение 14 суток подряд или более, должны начать терапию повторно, т.е. пройти начальный 2-недельный курс повышения дозировки вплоть до рекомендуемой суточной дозы.

Если, перерыв в приеме препарата составляет менее 14 дней подряд, прием доз можно возобновить без титрации, принимая препарат в указанной выше рекомендуемой суточной дозе.

### **Системные глюкокортикостероиды:**

Монотерапия СГКС не показана (А, 1+).

Возможно применение СГКС при обострении ИЛФ, что приводит к улучшению легочной функции [34, 35].

### **Немедикаментозная терапия:**

#### **Длительная оксигенотерапия (С, 2++):**

*Показания:*

- $SpO_2 < 88\%$ ;
- $PaO_2 < 55$  мм рт.ст.

*Мониторинг оксигенации:*

- Пульсоксиметрия исходно и в динамике в покое и при нагрузке для выявления потребности в оксигенации.
- Каждые 3–6 месяцев пульсоксиметрия + проведение 6MWT.

#### **Трансплантация легких (С, 2++)**

*Показания:*

Гистологический или КТ-паттерн ОИП + один из признаков:

- Снижение ФЖЕЛ на  $\geq 10\%$  в течение 6 месяцев наблюдения;
- Снижение  $SpO_2 < 88\%$  во время 6MWT;
- «Сотовое» легкое на КТ;
- Легочная артериальная гипертензия.

*Противопоказания:*

- Злокачественные новообразования в течение последних 2-х лет;
- Некорригируемые болезни других органов и систем;
- Неизлечимая внелегочная инфекция;
- Значительная деформация позвоночника и грудной клетки;

- Документированное отсутствие приверженности пациента к медикаментозной терапии и длительному амбулаторному наблюдению;
  - Психические расстройства, ассоциированные с невозможностью сотрудничества с медицинскими работниками или приверженности к медикаментозной терапии;
  - Отсутствие надежной социальной поддержки;
  - Психическая или физическая зависимость;
  - Туберкулез;
  - Ожирение (BMI>35).
- Легочная реабилитация (B, 1+):
- Аэробные тренировки;
  - Тренировка гибкости;
  - Обучающие лекции;
  - Нутритивная поддержка;
  - Психологическая помощь.

### ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

#### Терапия легочной гипертензии:

##### Показания:

- СрЛА >25 мм рт.ст.;
- Длительная кислородотерапия;
- Силденафил.

##### Антирефлюксная терапия при сопутствующей ГЭРБ:

- Ингибиторы протонной помпы;
- Прием пищи малыми порциями;
- Возвышенное положение головной части туловища в постели.

### МОНИТОРИНГ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

При отсутствии других причин прогрессирование ИЛФ определяется появлением любого из следующих критериев:

- прогрессирование одышки при объективной оценке;
- прогрессирующее неуклонное снижение ФЖЕЛ (в абсолютных значениях) по сравнению с исходным уровнем;
- прогрессирование фиброза или нарастание отека при HRCT по сравнению с исходным уровнем;
- обострения;
- смерть от дыхательной недостаточности.

##### Мониторинг симптомов:

- оценка одышки;
- измерение оксигенации крови (сатурации) пульсоксиметром в покое и при нагрузке каждые 3–6 месяцев;
- исключить развитие тромбоза глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА.

### КРИТЕРИИ/ИНДИКАТОРЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТУ С ИЛФ [36]

<b>Событийные критерии качества</b>		
Определена ли тактика ведения больного, сделаны назначения	Да	Нет
Проведено ли исследование ФВД	Да	Нет
Проведена ли HRCT	Да	Нет
Проведено ли обследование больного в динамике	Да	Нет
Даны ли рекомендации по назначению ДКТ пациенту с гипоксемией (SpO <sub>2</sub> <88%, PaO <sub>2</sub> <55 мм рт.ст.)	Да	Нет
<b>Временные критерии качества</b>		
Полное обследование не позднее 10 суток от обращения пациента	Да	Нет
Проведена ли пульсоксиметрия не позднее 1 суток от обращения пациента	Да	Нет
Контроль состояния пациента не реже 1 раза в 6 месяцев	Да	Нет
<b>Результативные критерии качества</b>		
Диагностические исследования выполнены в полном объеме	Да	Нет
Даны ли рекомендации по проведению вакцинации от гриппа или пневмококковой инфекции	Да	Нет
Даны ли рекомендации по отказу от курения	Да	Нет

Источник: www.rcrz.kz

УДК (616.24-036.12-085) 072

# Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений

З.Р. Айсанов<sup>1</sup> – д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической физиологии и клинических исследований, С.Н. Авдеев<sup>1</sup> – д.м.н., член-корр. Российской академии наук, профессор, руководитель клинического отдела, В.В. Архипов<sup>2</sup> – д.м.н., профессор, А.С. Белевский<sup>3</sup> – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, И.В. Лещенко<sup>4</sup> – д.м.н., профессор, С.И. Овчаренко<sup>2</sup> – д.м.н., профессор, Е.И. Шмелев<sup>5</sup> – д.м.н., профессор, заведующий отделом пульмонологии, А.Г. Чучалин<sup>1</sup> – д.м.н., профессор, академик, председатель правления, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», г. Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Екатеринбург

<sup>5</sup> ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва

**Терапия больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) – одна из наиболее важных проблем внутренней медицины вследствие высокой распространенности и смертности от этой патологии. При терапии ХОБЛ как гетерогенного заболевания требуются различные подходы в зависимости от тяжести и особенностей его течения. В последние десятилетия клинические рекомендации (руководства) стали основным документом, в котором определяются различные аспекты ведения больных ХОБЛ. Очень важным разделом клинических руководств являются алгоритмы ведения пациента и принятия клинических решений, основная проблема которых – достижение баланса между учетом различных вариантов течения заболевания, принятия клинических решений, с одной стороны, и простотой графического изображения – с другой. Важное условие применимости алгоритма в условиях реальной клинической практики – именно упрощенность подходов. В настоящей статье приводятся различные схемы терапии, предложенные экспертами разных стран и Российского респираторного общества, основанные на принципах доказательной медицины; описаны их достоинства и недостатки, а также пригодность для практического использования. Представленный отечественный алгоритм, отражающий сегодняшние взгляды на дифференцированные подходы к ведению больных ХОБЛ, составлен с учетом требований Министерства здравоохранения Российской Федерации к разработке алгоритмов действий врача и необходимости достижения оптимального баланса между максимальной информативностью схемы и простотой графического изображения.**

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, клинические рекомендации, диагностический алгоритм.

Z.R. Aisanov<sup>1</sup> – Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Clinical Physiology and Clinical Trials, S.N. Avdeev<sup>1</sup> – Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Clinical Division, V.V. Arkhipov<sup>2</sup> – Doctor of Medicine, Professor, A.S. Belevskiy<sup>3</sup> – Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, I.V. Leshchenko<sup>4</sup> – Doctor of Medicine, Professor, S.I. Ovcharenko<sup>2</sup> – Doctor of Medicine, Professor, E.I. Shmelev<sup>5</sup> – Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pulmonology, A.G. Chuchalin<sup>1</sup> – Doctor of Medicine, Professor, Academician, Director, Chairman of Russian Respiratory Society, Chief Therapist and Pulmonologist

<sup>1</sup> Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Moscow

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Moscow

<sup>4</sup> Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Ekaterinburg

<sup>5</sup> Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow



## National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm

Treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most important tasks of clinical medicine due to high prevalence of and high mortality from COPD. Treatment of COPD as a heterogeneous disease requires different approaches depending on the severity and the clinical course of COPD. Clinical guidelines have become the principal document that regulates different aspects of management of COPD patients. Algorithms of management and clinical decision making are the crucial part of guidelines because they help achieving a balance between making the decision in different clinical situations and simple graphics. The simplified approach is important for implementation the algorithm into clinical practice. Different evidence-based therapeutic schemes proposed by experts of Russian Respiratory Society and other countries have been enclosed into this article with discussion about their strengths and limitations and possibility of practical use. The Russian algorithm reflects a current view on differentiated management of COPD patients and fits the requirements of Healthcare Ministry of Russian Federation and needs of achieving the optimal balance between high informative significance and a simple graphics of the scheme.

**Keywords:** *chronic obstructive pulmonary disease, clinical guidelines, diagnostic algorithm.*

Лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в настоящее время – одна из наиболее важных проблем здравоохранения вследствие широкой распространенности данной патологии, а также высокого уровня заболеваемости и смертности [1].

В развитии ХОБЛ играют роль различные факторы риска, среди которых главным внешним фактором в индустриально развитых странах является табакокурение, в то время как в развивающихся странах большее значение приобретает фактор «сжигания биомасс» (использование топлива биологического происхождения для обогрева жилых помещений или приготовление пищи на открытом огне) [2, 3]. В современном мире невозможно представить медицинскую практику без такого важного инструмента, как клинические рекомендации (руководства). При совершенствовании и более широком внедрении клинических рекомендаций ведение больных с такой сложной патологией, как ХОБЛ, может быть улучшено [4, 5]. Существует несколько различных определений клинических рекомендаций. В некоторых из них рекомендации представлены как систематически развивающиеся документы, призванные помочь практическим врачам и пациентам принимать решения по соответствующим мероприятиям при различных клинических состояниях и/или ситуациях [6].

В последние годы в современных рекомендациях подробно

описаны вопросы методологии и отражены отличительные особенности ведущих респираторных сообществ [7–10].

Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 1998) – результат совместной инициативы Всемирной организации здравоохранения, Национального института сердца, легких и крови и Национального института здоровья США – один из наиболее важных документов, определяющих современные тенденции диагностики и лечения ХОБЛ [11]. GOLD изначально задумывалась как глобальный документ, задающий определенные стандарты, на который будут ориентироваться национальные профессиональные сообщества при создании своих собственных документов. Следует отметить, что GOLD оказалась и стимулирующим фактором, который заставил специалистов во многих странах приступить к созданию собственных руководств и регулярно их пересматривать.

Первые клинические рекомендации по ХОБЛ в Российской Федерации были опубликованы в 1999 г. и после этого неоднократно пересматривались. Наиболее важный пересмотр рекомендации претерпели в 2014 г. [12], когда Министерством здравоохранения РФ предложен типовой макет для разработки клинических рекомендаций. С этого момента клинические рекомендации стали основным документом, определяющим различные аспекты ведения больных ХОБЛ.

В настоящее время в соответствии с определением Министерства здравоохранения РФ клинические рекомендации представляют собой документ, основанный на доказанном клиническом опыте, в котором описываются действия врача при диагностике, лечении, реабилитации и профилактике заболеваний, помогающий ему принимать правильные клинические решения [13].

Основу рекомендаций составляют принципы доказательной медицины. Клинические рекомендации являются результатом длительной совместной работы специалистов, утверждаются профессиональными медицинскими обществами и предназначены для врачей и организаторов здравоохранения, которые могут их использовать для подбора оптимальной терапии, разработки критериев качества и управления лечебно-диагностическим процессом, создания типовых таблиц оснащения, непрерывного повышения квалификации врачей, формирования объемов медицинской помощи в рамках государственных гарантий [13].

### Алгоритмы ведения больных хронической обструктивной болезнью легких

Будучи гетерогенным заболеванием, ХОБЛ требует различных подходов в зависимости от тяжести и особенностей течения заболевания. Поэтому очень важным разделом клинических руководств является алгоритм ведения пациента и принятия клинических решений.

Это своего рода графическая квинтэссенция всего текстового материала, излагаемого в рекомендациях, отражающая совокупность подходов к медикаментозной и немедикаментозной терапии различных категорий пациентов.

Основной проблемой в создании алгоритмов (блок-схем) является достижение баланса между желанием охватить все варианты течения заболевания, принятия клинических решений и простотой графического изображения. Упрощенность подходов является важным условием применимости алгоритма в условиях реальной клинической практики.

Многими респираторными сообществами в различных странах предпринимались попытки создания схем терапии, основанных на принципах доказательной медицины и вместе с тем пригодных для практического использования. В качестве последних примеров можно привести наиболее удачные схемы, предложенные международным коллективом авторов и Комитетом экспертов GOLD (рис. 1, 2) [7, 11].

В одном из таких примеров (см. рис. 1) удалось избежать из-

лишнего нагромождения блок-схем и сделать алгоритм максимально простым [7]. Исходная оценка пациента построена исключительно на истории предыдущих обострений, а дальнейшая эскалация терапии рекомендуется в случае сохранения частых обострений. Варианты дальнейшего усиления терапии рассматриваются только после оценки наличия сопутствующих заболеваний и комплаенса пациента проводимой терапии. Наличие эозинофилов в крови, проявлений хронического бронхита и частых респираторных инфекций и/или бронхоэктазов определяет дальнейшую терапию с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), рофлумиласта, муколитических препаратов и макролидов.

Скорее ограничением, чем недостатком этого очень простого и удобного в практическом применении алгоритма является использование при принятии решений по лечению больных ХОБЛ только фактора обострений без учета выраженности симптомов заболевания, которые наряду с частотой обострений являются одним из

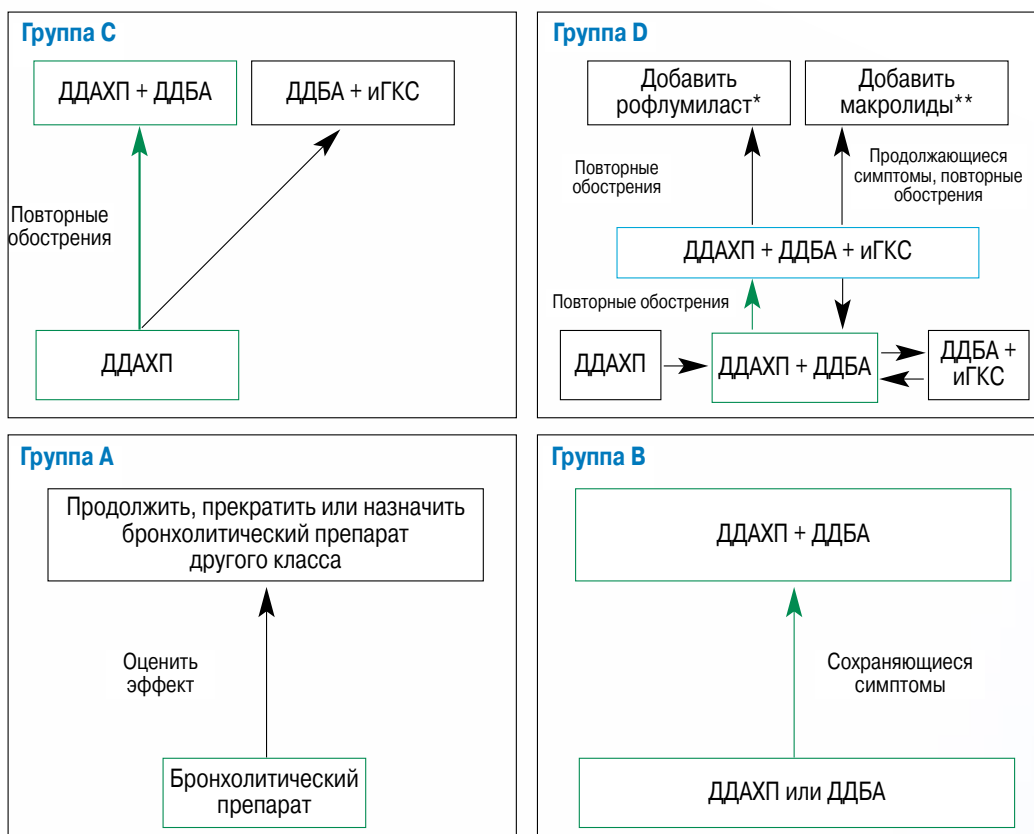
оснований для определения объема регулярной (базисной) терапии ХОБЛ. Комитетом экспертов GOLD (2017) предложена совершенно новая парадигма подходов к терапии ХОБЛ [11]. Прежде всего это касается категоризации заболевания в соответствии с симптоматикой, склонности к обострениям и роли результатов спирометрического исследования при определении терапевтической тактики. Основываясь на данных, полученных по результатам различных исследований, спирометрия перестала быть фактором, который должен учитываться при оценке склонности пациента к частым обострениям [10]. Единственным инструментом, определяющим, насколько велик у больного риск развития обострения в будущем, является история предшествующих обострений в течение последнего года.

Наиболее важными отличительными особенностями GOLD (2017) являются представленные алгоритмы динамического принятия решений в пределах каждого отдельного квадранта, соответствующего категориям А, В, С и D (рис. 2). Это инновационный



**Примечание:** ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты.

Рисунок 1. Терапевтические рекомендации по назначению фармакотерапии, основанной на фенотипе обострений [7]



Предпочтительная терапия:

\* – пациентам с  $ОФВ_1 < 50\%$  долж. и признаками хронического бронхита; \*\* – у ранее куривших пациентов.

**Примечание:** ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды;  $ОФВ_1$  – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

**Рисунок 2.** Алгоритм терапии в зависимости от категории хронической обструктивной болезни легких, основанный на выраженности симптомов и частоте обострений за предыдущий год (адаптировано из [11])

подход, который ранее не использовался. Предпочтительная исходная терапия (см. рис. 2, выделено зеленым цветом) в рамках отдельной категории имеет различные варианты продолжения (предпочтительный и альтернативный) в зависимости от результатов оценки эффекта лечения.

Такой подход вполне логичен, если его рассматривать в контексте эволюционного развития классификации ХОБЛ и алгоритма в предыдущих версиях GOLD. Следует отметить, что сама концепция стратификации всех пациентов ХОБЛ на 4 категории в соответствии с симптоматикой и риском обострений была воспринята неоднозначно. Многие профессиональные сообщества отказались от ее внедрения по разным причинам, в основном из-за сложностей использования в практической деятельности, а также из-за того,

что в рамках каждой из категорий (которые до сих пор недостаточно уверенно идентифицируются практичными врачами) появляется отдельный алгоритм, делающий данную схему чрезвычайно громоздкой и плохо применимой в реальной клинической практике.

### Национальные клинические рекомендации: алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Экспертным советом Российского респираторного общества в конце 2016 г. подготовлена новая редакция Национальных клинических рекомендаций [12], важной частью которых стал алгоритм ведения пациента с установленным диагнозом ХОБЛ (рис. 3).

При составлении данной схемы (см. рис. 3) учитывались требования Минздрава России к

разработке алгоритмов действий врача (блок-схем) для размещения в Рубрикаторе (раздел 2.1.16 «Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента») [13]. Перед экспертами стояла сложная задача – найти баланс между максимальной информативностью схемы и простотой графического изображения. Для решения этой задачи использованы следующие достаточно эффективные приемы, позволившие несколько разгрузить графологическую структуру:

1) схема представляет собой последовательность принятия клинических решений у больных ХОБЛ с уже установленным диагнозом (диагностические критерии ХОБЛ на сегодняшний день достаточно четко обозначены, поэтому отсутствовала необходимость перегружать схему указанным диагностическим этапом);



2) при создании алгоритма учтены такие важные характеристики, как выраженность симптомов и риск обострения, однако путем консенсуса принято решение не использовать в алгоритме буквенные обозначения категорий (А, В, С, D), что позволило упростить алгоритм без ущерба содержательной части;

3) независимо от тяжести течения заболевания всем без исключения больным с установленным диагнозом показаны следующие мероприятия:

- отказ от курения;
- обучение технике ингаляции и основам самоконтроля;
- назначение бронхолитических препаратов короткого действия для облегчения симптомов;
- вакцинация от гриппа и пневмококковой инфекции;
- физическая активность;
- лечение сопутствующих заболеваний.

Лаконичное изложение этих важных для каждого пациента мер в пределах одного графического элемента позволило сконцентрироваться на действительно дифференцированном подходе к фармакотерапии различных групп в зависимости от симптоматики, риска обострений и клеточных характеристик обострения.

Дифференцированный подход к терапии на 1-м этапе заключается в том, что выбор препарата производится только в зависимости от выраженности симптомов. Принципиальное отличие настоящего алгоритма в том, что даже пациентам с невыраженной симптоматикой (<2 баллов по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC)) или <10 баллов по шкале оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT)) в качестве стартовой терапии назначается длительно действующий бронходилататор (ДДБД) (см. рис. 3).

- Отказ от курения
- Обучение технике ингаляции и основам самоконтроля
- Бронхолитические препараты короткого действия для облегчения симптомов
- Вакцинация от гриппа и пневмококковой инфекции
- Побуждение к физической активности
- Лечение сопутствующих заболеваний
- Оценка необходимости кислородотерапии и неинвазивной вентиляции легких



\* Преимущественно неинфекционные обострения (при сочетании с бронхиальной астмой или эозинофильном типе воспаления).

**Примечание:** повторные обострения – на фоне проводимой терапии ≥2 обострений в год или 1 обострение, потребовавшее госпитализации; mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета; CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

**Рисунок 3.** Алгоритм ведения пациента с установленным диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких

Данное решение Экспертного совета принято путем голосования и продиктовано тем, что симптоматика является достаточно субъективной категорией, не всегда отражает тяжесть и биологическую природу заболевания и во многом обусловлена восприимчивостью индивидуума к симптомам [14]. В отличие от терапии других распространенных заболеваний (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, метаболический синдром и т.п.), в случае которых регулярная терапия активно проводится даже при отсутствии симптомов, лечение ХОБЛ достаточно консервативно. Возможно, именно по указанной причине ХОБЛ на сегодняшний день является единственной патологией, смертность от которой среди наиболее рас-

пространенных заболеваний продолжает возрастать. Возможно, при регулярной терапии ДДБД прогрессирование заболевания с момента постановки диагноза замедлится и улучшится прогноз. Предпочтение отдается длительно действующим антихолинергическим препаратам (ДДАХП) в связи с их более выраженным влиянием на риск обострений. Монотерапия ДДБД назначается также при наличии противопоказаний к одному из компонентов комбинации ДДАХП/длительно действующий β<sub>2</sub>-агонист (ДДБА) (см. рис. 3).

Следует отметить, что большинство больных ХОБЛ обращаются к врачу с выраженными симптомами – одышкой и снижением толерантности к физической нагрузке. При наличии выраженных

симптомов (mMRC  $\geq 2$  балла или SAT  $\geq 10$  баллов) требуется назначение комбинации ДДАХП/ДДБА сразу после установления диагноза ХОБЛ (см. рис. 3). Это позволяет облегчить одышку благодаря максимальной бронходилатации, увеличить переносимость физических нагрузок и улучшить качество жизни пациентов.

Сохранение симптомов (одышка и сниженная переносимость нагрузок) на фоне монотерапии ДДБД служит показанием для усиления бронхолитической терапии – перевода на комбинацию ДДАХП/ДДБА (см. рис. 3).

Назначение комбинации ДДАХП/ДДБА вместо монотерапии требуется также при повторных обострениях ( $\geq 2$  среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации) (см. рис. 3).

Комбинации, включающие иГКС, при ХОБЛ не должны использоваться в качестве препаратов первого выбора. ИГКС в составе двойной (ДДБА/иГКС) или тройной (ДДАХП/ДДБА/иГКС) терапии могут быть назначены в случаях, когда на фоне проводимой терапии ДДБД возникают повторные обострения, преимущественно неинфекционные (при сочетании с бронхиальной астмой или эозинофильном типе воспаления). На сегодняшний день пока нет консенсуса о пороговом уровне эозинофилов в крови, который позволит прогнозировать эффективность иГКС при ХОБЛ; в различных исследованиях и рекомендациях приводятся значения  $\geq 2$  или  $\geq 3\%$ , а также  $\geq 200$  или  $\geq 300$  клеток в 1 мкл.

К тройной терапии ДДАХП/ДДБА/иГКС пациент может перейти при недостаточной эффективности терапии иГКС/ДДБА, когда к лечению добавляется ДДАХП, или в случае сохраняющихся обострений и признаков эозинофильного воспаления при терапии комбинацией ДДАХП/ДДБА.

Тройная терапия в настоящее время может проводиться при использовании следующих фиксиро-

ванных комбинаций:

- ДДАХП/ДДБА и отдельного ингалятора иГКС;
- ДДБА/иГКС и отдельного ингалятора ДДАХП.

Выбор способа зависит от исходной терапии, комплаенса пациента к различным ингаляторам и доступности препаратов.

На фоне сохранения частых обострений при терапии комбинацией ДДАХП/ДДБА или тройной терапии (ДДАХП/ДДБА/иГКС) необходимо уточнить фенотип ХОБЛ и назначить фенотип-специфическую терапию (рофлумиласт, мукоактивные препараты, макролиды и др.; см. рис. 3).

Дифференцированный подход к фенотип-специфической терапии имеет ряд особенностей:

- рофлумиласт назначается при тяжелой бронхиальной обструкции (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  $< 50\%$ <sub>дож.</sub>), преимущественно бронхитическом фенотипе (персистирующий кашель и продукция мокроты) и частых обострениях;
- назначение мукоактивных препаратов (N-ацетилцистеина или карбоцистеина) предпочтительно при преимущественно бронхитическом фенотипе (персистирующий кашель и продукция мокроты) и частых обострениях (особенно если терапия иГКС не проводится);
- макролиды (азитромицин, кларитромицин) назначаются в режиме длительной терапии пациентам с бронхоэктазами и частыми инфекционными обострениями.

Алгоритм построен таким образом, что на всех этапах оценивается эффективность назначенной терапии и возможно наращивание ее объема (эскалация) в случае ее неэффективности. В некоторых ситуациях может потребоваться отмена ранее назначенных препаратов, например, в случае нежелательных эффектов (повторяющиеся эпизоды кандидоза или диарея).

Поскольку в большинстве случаев ХОБЛ является прогрессирующим заболеванием и полного возвращения функциональных показателей легких к норме в ответ на терапию не наступает, то даже в случае максимального облегчения симптомов объем бронходилатационной терапии не должен уменьшаться (за исключением случаев появления серьезных побочных эффектов).

Одним из важных и активно обсуждаемых вопросов является отмена иГКС у пациентов, которым они исходно назначены не по показаниям. В реальной практике иГКС и комбинации иГКС/ДДБА назначаются неоправданно часто [15].

Однако в настоящем алгоритме варианты отмены иГКС не представлены. Комитетом экспертов этот раздел в схему не включен, т.к. это усложнило бы саму схему и сделало бы ее более громоздкой. Другая причина в том, что на сегодняшний день недостаточно данных, которые позволили бы предложить единые критерии и обоснованный алгоритм тактики отмены иГКС – одномоментной или постепенной, хотя обе тактики в некоторых исследованиях показали свою безопасность [16, 17].

### Заключение

В данном алгоритме отражены современные взгляды на дифференцированные подходы к ведению больных ХОБЛ. В последние годы интенсивно изучается эффективность не только ряда новых препаратов и их комбинаций, но и принципиально нового класса биологических молекул для лечения ХОБЛ. Все это, безусловно, в ближайшие годы окажет влияние на сегодняшние представления о дифференцированных подходах к лечению и откроет новые возможности для персонализированной терапии больных ХОБЛ.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Список литературы находится в редакции

DOI 10.18821/1560-9529-2016-21-4-196-205  
УДК 615.281.8.015.44

## Влияние препарата Ингавирин® (имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты) на интерфероновый статус клеток в условиях вирусной инфекции



MEDIZINISCHE  
UNIVERSITÄT  
WIEN

Томас Ашахер<sup>1</sup>, Артем Крохин<sup>1</sup>, Ирина Кузнецова<sup>1</sup>, Йоханнес Ленгл<sup>1</sup>,  
Владимир Небольсин<sup>2</sup>, Андрей Егоров<sup>1</sup> – д.б.н., Михаэль Бергманн<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Отделение хирургии Медицинского университета г. Вена, Австрия

<sup>2</sup> ООО «Фарминтерпрайсез», г. Москва

**Ингавирин® (имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты) – оригинальный противовирусный препарат, который применяется в России в качестве лечебного и профилактического средства при гриппе и других острых респираторных вирусных заболеваниях. Нами установлено, что имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты (ИПК), не являясь интерференогеном, повышает синтез интерфероновых рецепторов IFNAR и способствует усилению чувствительности клеток к сигналам интерферона, которые подавляются фактором патогенности вируса гриппа – неструктурным белком NS1. ИПК способен стимулировать выработку противовирусных эффекторных белков PKR и MxA в зараженных клетках, противодействуя супрессорному действию вируса гриппа в отношении системы интерферона. Теоретическое обоснование клинической эффективности препарата Ингавирин® может быть подтверждено полученными данными о влиянии на систему врожденного иммунитета в условиях вирусной инфекции.**

**Ключевые слова:** вирус гриппа, противовирусная активность *in vitro*, противовирусный препарат, имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты, передача сигнала интерферона.

Thomas Aschacher<sup>1</sup>, Artem Krokhin<sup>1</sup>, Irina Kuznetsova<sup>1</sup>, Johannes Langle<sup>1</sup>, Vladimir Nebolsin<sup>2</sup>, Andrej Egorov<sup>1</sup> – PhD, Michael Bergmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical University of Vienna, Vienna

<sup>2</sup> LLC «Pharmenterprises», Moscow

**Effect of the antiviral drug Ingavirin® (imidazolyl ethanamide pentandioic acid) on the interferon status of cells under conditions of viral infection**

Ingavirin® (imidazolyl ethanamide pentandioic acid) is an original antiviral drug, which is used in Russia for treatment and prophylaxis of influenza and other acute viral infections. We confirmed that imidazolyl ethanamide pentandioic acid (IEPA), not being interferon inducer itself, enhances synthesis of both interferon- $\alpha/\beta$  receptors (IFNAR) to interferone and cell sensitivity to interferone signalling, which was suppressed by NS1 protein – pathogen factor of influenza virus. IEPA is able to promote antiviral effector proteins PKR and MxA in infected cells, in opposition to interferon system suppression by influenza virus. Theoretical ground of clinical efficacy of Ingavirine® could be confirmed by obtained data of influence to innate immune system during viral infection.

**Keywords:** influenza virus, antiviral activity *in vitro*, antiviral drug, imidazolyl ethanamide pentandioic acid, interferone signalling.

### Введение

Несмотря на глобальные усилия по контролю над заболеваемостью гриппом с помощью вакцинации, вирус гриппа преодолевает поствакцинальный иммунитет за счет быстрой эволюции с помощью механизмов антигенного дрейфа и шифта [1]. До тех пор пока не будет создана эффективная универсальная гриппозная вакцина, сохраняется необходимость в применении противовирусных препаратов, способных предотвра-

тить летальность и число осложнений при гриппозной инфекции. Производные амантадина в этой роли заменяются ингибиторами нейраминидазы. Однако Samson и соавт. предупреждают, что и осельтамивир и ремантадин способны провоцировать селекцию вирусных вариантов, резистентных к их действию, что находит отражение в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения по лечению вирусных заболеваний в которых штаммы, резистентные к осель-



тамивиру, выделены в отдельный раздел [2, 3]. Есть сведения о штаммах вируса, резистентных в эксперименте к занамивиру [4]. Согласно данным, полученными Tokasaki и соавт. [6], после применения ингибитора нейраминидазы осельтамивира, имеет место снижение активации факторов врожденного и адаптивного иммунитета; в связи с чем после проведенного курса лечения переболевшие гриппом могут иметь сниженные показатели выработки специфических антител: иммуноглобулинов G, секреторных IgA и Т-лимфоцитов [5]. Это подтверждается данными эпидемиологических исследований, которые показывают, что успешно проведенная терапия ингибиторами нейраминидазы в первый сезон может приводить к повторному заражению гриппозной инфекцией в последующие сезоны [6]. Разработанные в 80-х годах прошлого века препараты интерферона первого типа и индукторы их выработки могут оказывать профилактическое действие в отношении гриппозной инфекции [7, 8]. К сожалению, они менее пригодны для лечения гриппа, поскольку в момент проявления клинической картины в плазме крови больных уже присутствуют значительные концентрации интерферонов и других провоспалительных цитокинов. К тому же есть данные, свидетельствующие о том, что на пике гриппозной инфекции интерфероны первого типа могут усиливать развитие патологии легких и способствовать развитию острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) [9]. Индукция интерферогенеза врожденного иммунитета для активации синтеза внутриклеточных противовирусных белков может быть не единственным объектом для фармакологического воздействия на активацию противовирусных резервов организма.

Ингавирин® (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты) – оригинальный противовирусный препарат, разработанный в России, который воздействует на ключевые механизмы системы врожденного иммунитета, которые вирус использует для колонизации организма. Ингавирин® имеет подтвержденную в рандомизированных контролируемых исследованиях эффективность в качестве лечебного и профилактического средства в отношении гриппа и ряда других респираторных инфекций [10–12]. Серия ранних поисковых экспериментов позволила установить, что он играет важную роль в индукции синтеза противовирусных внутриклеточных белков, таких как PKR (Protein Kinase RNA-activated, протеинкиназа R) и белок MxA (Mxovirus resistance protein), обеспечивающих противовирусную защиту клеток [13]. Возможно, именно поэтому мы видим его эффективность в отношении различных респираторных вирусов, помимо гриппа. Мы изучили влияние имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (ИПК) на такие факторы врожденного иммунитета, как индукция генов интерфероновых рецепторов IFNAR, активацию белка STAT-1 (преобразователь сигналов от интерфероновых рецепторов) и синтез противовирусных эффекторных белков: протеинкиназы R (PKR) и белка MxA. Мы убе-

дились, что ИПК восстанавливает сигнальный путь интерферона во время вирусной инвазии. Это позволяет выдвинуть гипотезу о том, что ИПК способствует индукции генов противовирусной защиты и синтеза противовирусных эффекторных белков, противодействуя иммуносупрессорному действию вируса.

### Материалы и методы

В исследовании мы использовали фармакологическую субстанцию препарата Ингавирин® – имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты. Субстанцию разводили в культуральной среде и добавляли в лунки планшета с культурой клеток. В работе указаны конечные концентрации вещества в культуральной среде.

**Клетки и вирусы.** В исследовании использовались альвеолярные эпителиальные клетки человека (A549) из ANSI аккредитованного ISO сертифицированного источника; они поддерживались в специализированной питательной среде, содержащей 10% инактивированную фетальную сыворотку телят. Также использовались клетки MDCK (Madin-Darby canine kidney – линии клеток почки собаки), которые поддерживались в среде без содержания сыворотки. Культура первичных эндотелиальных клеток человека была предоставлена проф. С. Brostjan (MUV, Вена, Австрия). Культура клеток Vero поддерживалась в бессывороточной среде. Все типы клеток инкубировались при температуре 37°C во влажной атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>.

Вирусы гриппа A/PuertoRico/8/34 (H1N1) (PR8wt) и его мутант delNS1, с делецией гена NS1, были накоплены и титрованы методом бляшкообразования в культуре клеток Vero.

**Тест интерфероновой стимуляции синтеза MxA белка.** Клетки A549 обрабатывали имидазолилэтанамидом пентандиовой кислоты (1 мг/мл) за 24 или 8 ч. до лизиса клеток. Стимуляция синтеза MxA белка проводилась путем добавления в среду интерферона (ИФН-α) за 8 ч. до лизиса клеток. Клетки лизировали с помощью цвиттерионного детергента и хранили при температуре -80°C до проведения теста иммуноблота.

**Индукция PKR.** Клетки A549 заражались вирусом PR8wt или вирусом delNS1 при множественности заражения МОИ-3 и/или обрабатывались ИПК (0–10 мг/мл) за 8, 12, 16 или 24 ч. до лизиса клеток. Клетки лизировали с помощью цвиттерионного детергента и хранили при температуре -80°C до проведения иммуноблота.

**Иммуноблот.** Лизаты клеток подвергали белковому электрофорезу в градиентном полиакриламидном геле с последующим переносом на нитроцеллюлозную мембрану 0,45 мкм. Окрашивание мембраны проводили, используя мышинные поликлональные антитела к MxA белку, мышинные поликлональные антитела к фосфорилированной PKR и мышинные моноклональные антитела к β-актину (для загрузочного контроля при иммуноблоте). Визуализация специфических полос проводилась с помощью антимишинных антител,

меченных пероксидазой хрена IgG (1:1000) путем измерения хемилюминесценции мембран, используя максимально чувствительный субстрат для хемилюминесценции и соответствующий аппаратно-программный комплекс.

**Иммунофлуоресценция.** Клетки A549 выращивались на покровных стеклах в лунках 6-луночных панелей для тканевых культур. Клетки подвергались воздействию ИПК в течение 16 ч. и затем фиксировались 2% параформальдегидом в течение 10 мин. при комнатной температуре. После 3-кратной отмывки клетки обрабатывались блокирующим раствором, содержащим 0,5% бычий сывороточный альбумин и 0,3М глицином в фосфатном буферном растворе. После отмывки проводилось определение рецепторов клеток к интерферону с помощью обработки мышинными моноклональными антителами к субъединицам IFNAR-1 или IFNAR-2 в блокирующем растворе в течение 2 ч. Визуализация связывания первичных антител проводилась после 3-кратной отмывки буфером, содержащим 0,05% неионный сурфактант полисорбат 20, с помощью вторичных меченных антител, разведенных в блокирующем растворе в течение 60 мин. при комнатной температуре. Конфокальная микроскопия оценивалась с помощью прецизионной цифровой обработки изображений с высококонтрастного флуоресцентного микроскопа.

**Иммуноферментный анализ.** Концентрации белков ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$ , ИФН- $\gamma$  в клеточных супернатантах или интерлейкина-6 (ИЛ-6) определяли по протоколу ферментсвязанных иммуносорбирующих эссе.

**Экспрессия генов цитокинов в полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени**

Тотальную РНК выделяли из суспензии клеток и обрабатывали свободной от РНКаз ДНКазой. Реакцию обратной транскрипции проводили с помощью набора оптимизированных реагентов для первичного синтеза цепочки кДНК из тотальной РНК. В полученных образцах точно измеряли концентрацию кДНК. При проведении ПЦР в режиме реального времени для выявления мРНК IFNAR использовали специализированный набор реактивов на высокоточном автоматическом термоциклере. Для оценки экспрессии IFNAR проводили нормализацию по гену  $\beta$ -актина, уровень экспрессии оценивали модифицированным методом DDcT (Pfaff, 2001). Последовательности праймеров: IFNAR1: CACTGACTGTATATTGTGTGAAAGCCAGAG (прямой), CATCTATACTGGAAGAAGTTTAAGTGATG (обратный); IFNAR2: ATTTCCGGTCCATCTTATCAT (прямой), ACTGAACAACGTTGTGTTCC (обратный);  $\beta$ -актин: ACATGGAGAAAATCTGGCAC (прямой), GTAGCACAGSTTCTCCTTAATGT (обратный).

Для оценки экспрессии мРНК цитокинов клетки A549 инкубировали с вирусом и/или ИПК в течение 8, 16 и 24 ч. При проведении ПЦР в режиме реального времени 1 мкг тотальной РНК подвергали обратной транскрипции со случайных праймеров (чтобы убедиться, что синтез цепочки успешно пройдет со всеми

присутствующими вариантами молекул РНК). ПЦР проводили с использованием высокочувствительных и высокоспецифичных наборов премиксов в 384-луночных планшетах. Дизайн праймеров, использованных в реакции с асимметричным цианиновым красителем, был выполнен предварительно с помощью специализированного программного обеспечения. Валидацию ПЦР-системы проводили с помощью высокочувствительной панели культуры тканей. Последовательности праймеров: GAPDH: CGGGTCAACGGATTTGGTC (прямой), TGGCAACAATATCCACTTTACCAG (обратный); IL-1 $\beta$ : GTACCTGAGCTCGCCAGTGA (прямой), TCGGAGATTCGTAGCTGGATG (обратный); IL-6: GTACATCCTCGACGGCATCTC (прямой), GGCAAGTCTCCTCATTTGAATC (обратный); CCL2: GTCATAGCAGCCACCTTCA (прямой), ACAATGGTCTTGAAGATCACAGC (обратный); CCL5: CCCAGCAGTCGTCTTTGTCA (прямой), TGATGTACTCCCGAACCCATTT (обратный); TGF $\beta$ 1: TGGACATCAACGGGTTCACTAC (прямой), CCGGTTTCATGCCATGAATG (обратный); TNF: ATGTTGTAGCAAACCCTCAAGCT (прямой), TTGGCCAGGAGGGCATT (обратный).

Уровень флуоресценции измеряли в режиме реального времени на автоматическом оборудовании методом ПЦР с валидированным программным обеспечением. Результаты получили с использованием метода DDcT как относительное количество копий, соотношенное к контролю не стимулированных клеток и нормализованное к среднему геометрическому значению для четырех эндогенных генов EEF1A1, UBC, GAPDH, и HPRT1 20.

## Результаты

### Влияние имидазоллэтанамида пентандиовой кислоты на выработку интерферонов первого типа

Для исследования воздействия ИПК на выработку интерферонов  $\alpha/\beta$  первого типа использовались изолированные из донорской крови периферические моноядерные клетки (PBMC), первичная культура фибробластов человека или перевиваемая культура клеток легочного эпителия A549. Контрольные неинфицированные или инфицированные вирусом гриппа клетки обрабатывали ИПК в диапазоне концентраций от 10 до 10000 нг/мл. Вирусная инфекция осуществлялась штаммом PR8 или его вариантом с делетированным NS1 геном – DelNS1, известного способностью индуцировать интерферон [14, 15]. Оценку выработки интерферонов первого и третьего типов проводили через 24–48 ч. после инфекции или добавления препарата, используя метод иммуноферментного анализа. Оказалось, что ИПК не обладал способностью индуцировать выработку интерферонов  $\alpha$  и  $\beta$  в культуре клеток и не оказывал существенного влияния на интерферогенные свойства использованных вирусов ни на какой из исследованных культур клеток, независимо от концентраций препарата. На рис. 1 представлены данные о выработке интерферонов первого типа

первичными человеческими клетками. Видно, что только вирус, лишенный NS1, обладал интерферогенной активностью.

При исследовании индукции генов (количественная ПЦР) интерферонов и провоспалительных цитокинов в клетках A549 после их обработки ИПК, нами не было выявлено достоверного увеличения количества копий, соответствующих мРНК ИЛ-6, МХБ-1 (монокитарный хемоаттрактантный белок 1), ТФР-β (трансформирующий фактор роста бета) и RANTES (хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации), ИФН-α, ИФН-β, ИЛ-1β и ФНО (фактора некроза опухоли) (рис. 2).

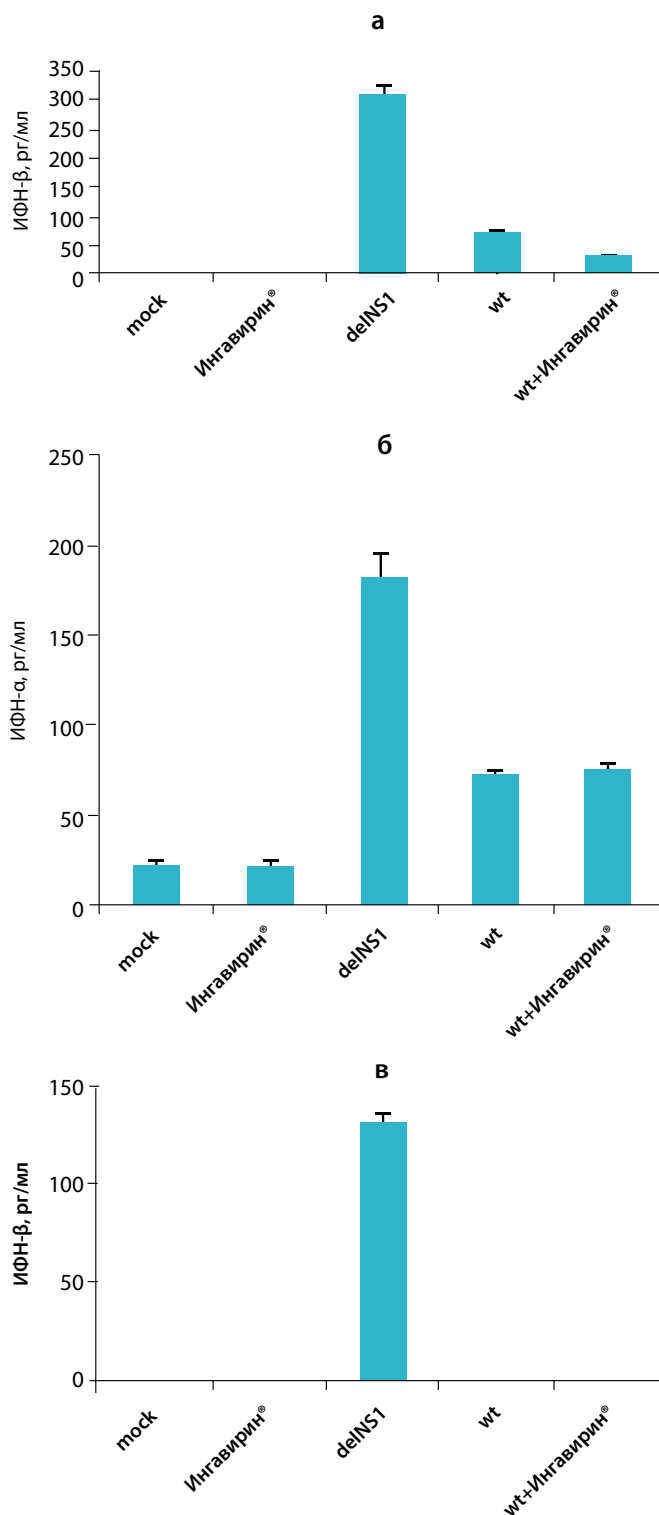
Таким образом, имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты не обладал интерферогенными свойствами в опытах *in vitro*.

#### **Влияние имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты на синтез противовирусных эффекторных белков в клеточной культуре при наличии вирусной инфекции**

Следующим этапом мы исследовали влияние ИПК на синтез и активацию внутриклеточных белков, вовлеченных в развитие противовирусного статуса клеток – белков PKR и MxA в культуре клеток при наличии вирусной инфекции.

Синтез или активация белков PKR и MxA подавляются вирусом гриппа с помощью неструктурного белка NS1 [16–18]. Поэтому в качестве контрольных вирусов использовались следующие штаммы вируса гриппа: A/PR/8/34 дикого типа (PR8wt) и его вариант с удаленным NS1 геном (DelNS1). Мутантный вирус DelNS1 не способен ингибировать систему врожденного иммунитета и поэтому является дефектным при репродукции в клетках животных, имеющих полноценную систему интерферона [19].

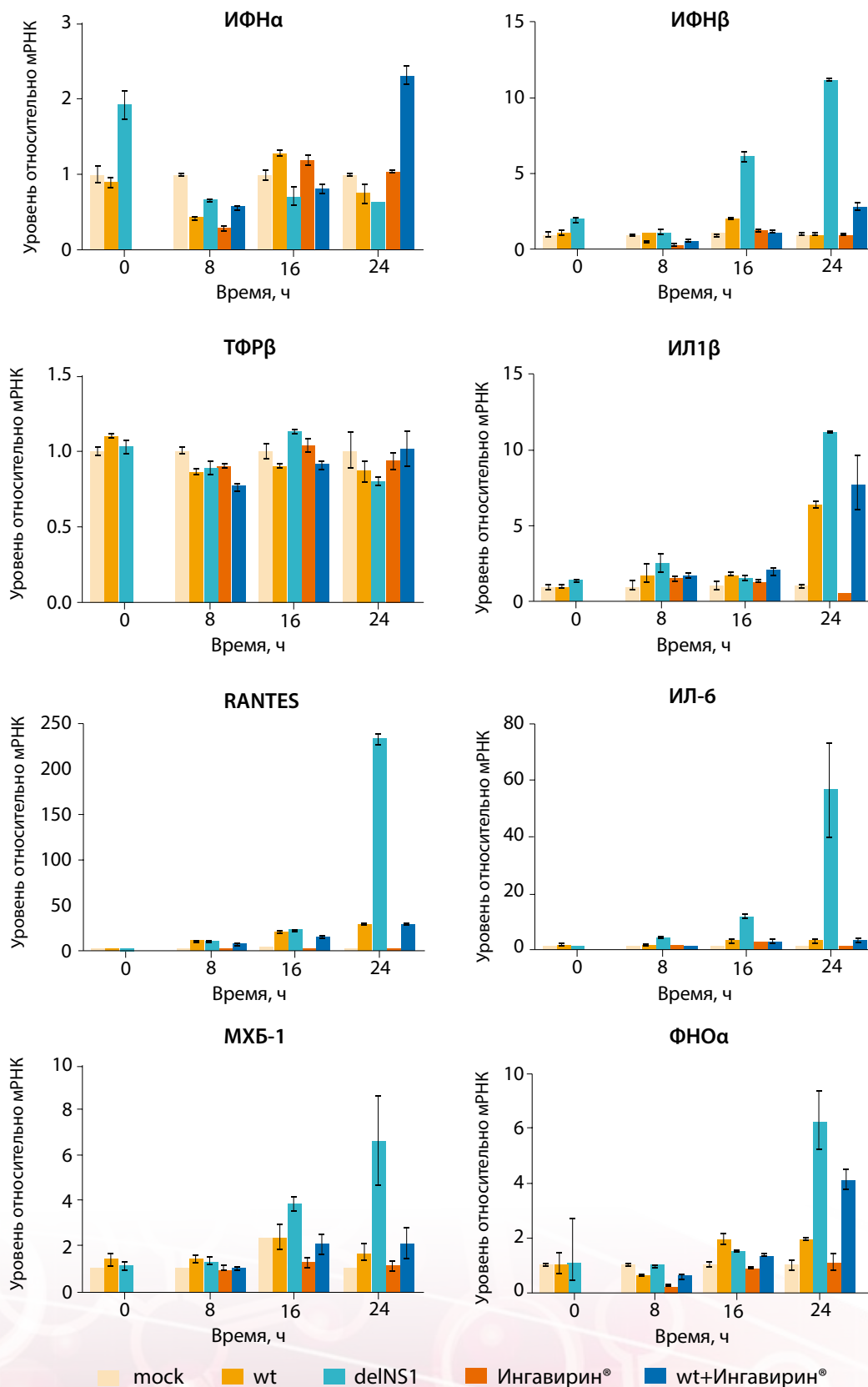
На рис. 3 и 4 представлены данные иммуноблотов (Western blot), характеризующие накопление протеинкиназы-R и белка MxA после стимуляции клеток A549. Мы наблюдали полное подавление вирусом дикого типа PR8 накопления активной (фосфорилированной) формы PKR. Мутантный вирус DelNS1, напротив, оказывал сильное стимулирующее действие на активацию PKR. В отсутствие вирусной инфекции ИПК оказывал слабое влияние на синтез фосфорилированной PKR, незначительно повышая его уровень через 24 ч. При обработке ИПК клеток, инфицированных вирусом дикого типа, происходило увеличение уровня накопления фосфорилированной PKR в вирус-инфицированных клетках до уровня, характерного для DelNS1 вируса. Таким



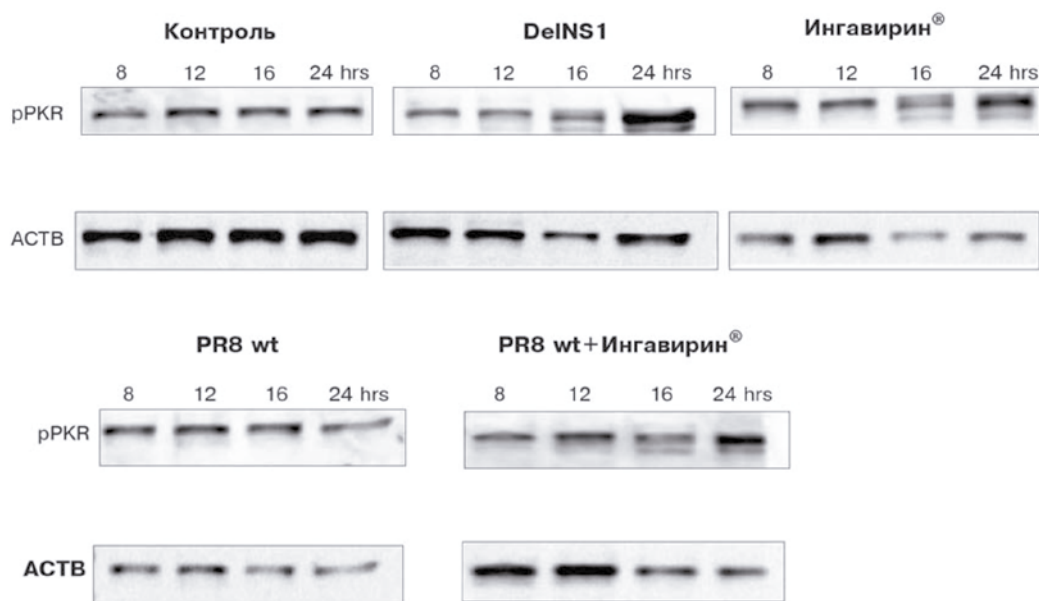
**Рисунок 1.** Выработка интерферонов первого типа при стимуляции клеток вирусами гриппа и/или имидазолилэтанамидом пентандиовой кислоты

а – выработка ИФН-β человеческими фибробластами через 12 ч. после стимуляции, б – выработка ИФН-α человеческими мононуклеарными клетками периферической крови супернатант (МКПК СН) через 8 ч. после стимуляции, в – выработка ИФН-β человеческими МКПК СН через 8 ч. после стимуляции. Вирусы: wt – вирус A/PR/8/34 дикого типа, delNS1 – вирус PR8 с удаленным NS1 геном; mock – нестимулированные клетки.





**Рисунок 2.** Влияние имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты и вирусной инфекции на экспрессию матричных РНК цитокинов в клетках А549. Группы стимуляции клеток вирусами, отдельно или в комбинации, обозначены на графике с ФНО-α. mock – нестимулированные клетки, wt – вирус А/PR/8/34 дикого типа, delNS1 – вирус PR8 с удаленным NS1 геном. Тип цитокина обозначен на каждом графике сверху. Представленные данные являются средними значениями трех независимых ПЦР



**Рисунок 3.** Индукция фосфорилированных форм PKR и  $\beta$ -актина в клетках A549 в ответ на стимуляцию имидазолилэтанамидом пентандиовой кислоты (1 мкг/л), вирусной инфекцией или их комбинацией. Молекулы факторов врожденного иммунитета PKR и  $\beta$ -актин (обозначены слева) визуализированы с помощью специфических антител. Временные точки обозначены сверху



**Рисунок 4.** Индукция синтеза MxA белка в клетках A549. Инфицированные или не инфицированные вирусом группа PR8wt клетки подвергались одновременной обработке имидазолилэтанамидом пентандиовой кислоты в указанных концентрациях. Визуализация синтеза MxA белка осуществлялась с помощью антител в иммуноблоте через 24 ч.

образом, ИПК оказывал компенсаторное действие при супрессии PKR вирусом дикого типа.

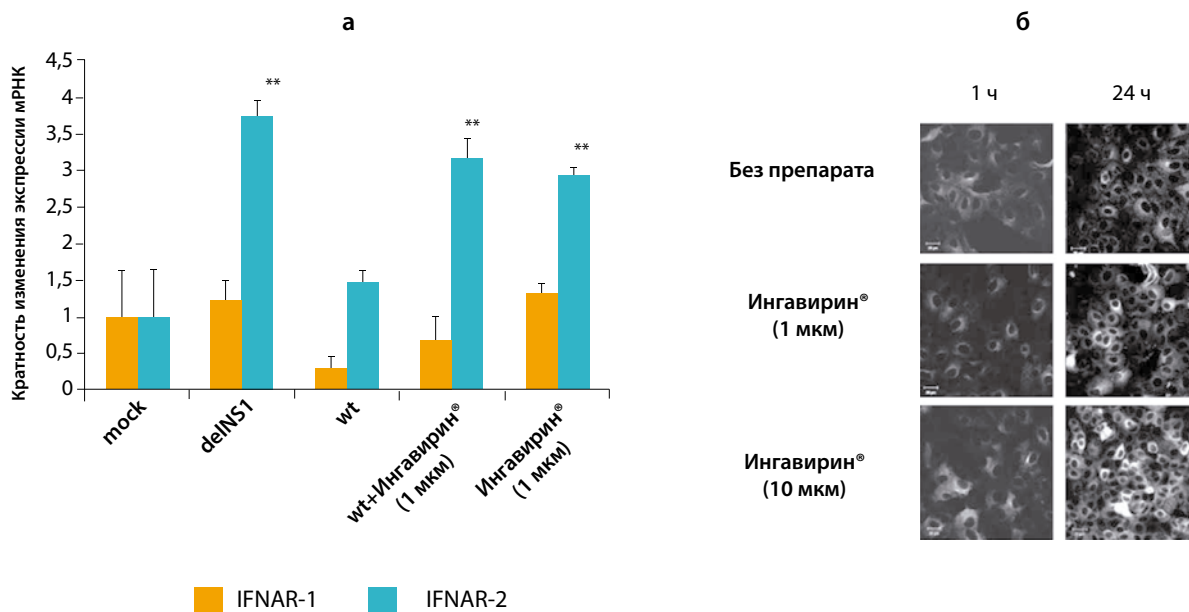
В отношении MxA белка наблюдалась схожая закономерность. Инфекция клеток вирусом дикого типа незначительно стимулировала синтез белка MxA, однако при добавлении в культуральную среду ИПК значительно увеличивался синтез MxA (рис. 4).

#### **Влияние имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты на передачу сигнала интерферона**

Индукция MxA белка всецело зависит от восприятия и проведения сигналов от поверхностных интерфероновых рецепторов в ядро клетки через систему белков Jak-STAT [20, 21]. Рецепторы интерферона состоят из двух субъединиц IFNAR-1 и IFNAR-2, которые формируют гетеродимерные молекулы [22]. Была исследована гипотеза, что Ингавирин® в начальной стадии инфекции может способствовать прохождению сигнала интерферона, ослабленного действием вируса. В качестве модели в количественной ПЦР был измерен уровень экспрессии мРНК указанных субъе-

диниц интерфероновых рецепторов под воздействием имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты в условиях вирусной инфекции и без неё. ИПК достоверно усиливал экспрессию мРНК субъединицы IFNAR-2 и компенсировал иммуносупрессорное действие вируса гриппа в отношении субъединицы IFNAR-1 (рис. 5, а). Иммунофлуоресцентный анализ экспрессии IFNAR-1 и IFNAR-2 на поверхности клеток A549 (рис. 5, б) демонстрирует увеличение плотности интерфероновых рецепторов на поверхности клеток под влиянием имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты.

На следующем этапе исследования было проведено изучение влияния ИПК на активацию (фосфорилирование) цитоплазматического белка STAT-1, являющегося ключевым передаточным звеном сигнала интерферона от рецептора к факторам транскрипции генов, стимулируемых интерфероном. На рис. 6 видно, что ИПК, в отличие от рекомбинантного интерферона в отсутствие вирусного стимула не способствовал активации STAT-1. ИПК усиливал фосфорилирование STAT-1 в клетках, инфицирован-



**Рисунок 5.** Влияние имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты на синтез субъединиц рецепторов интерферона в клетках A549

а – экспрессия мРНК субъединиц IFNAR-1 и IFNAR-2 через 16 ч. после стимуляции клеток препаратом ИПК; б – иммунофлюоресцентный анализ поверхностной экспрессии белков субъединиц IFNAR-1 и IFNAR-2 через 24 ч. после обработки клеток препаратом ИПК.

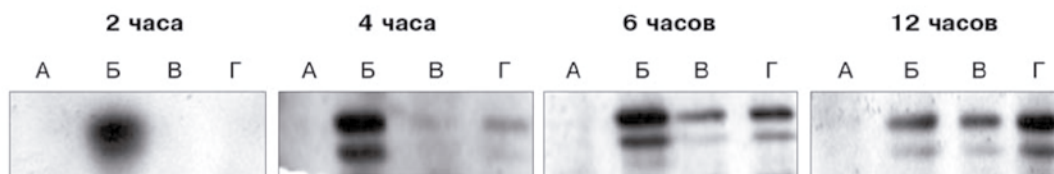
ных вирусом дикого типа по сравнению с клетками, не обработанными ИПК.

Таким образом, ИПК заметно компенсировал супрессорное действие вируса на активацию белка STAT-1.

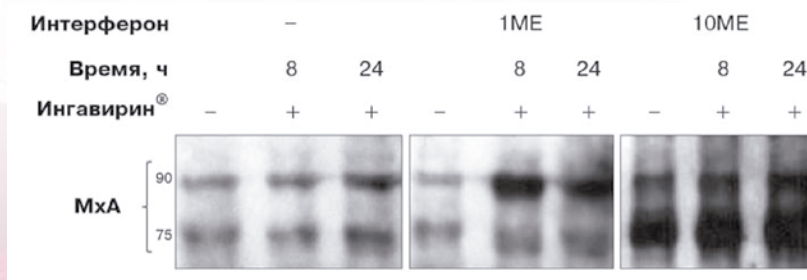
Для прямого измерения интерферонового статуса клетки A549 были обработаны низкими концентрациями ИФН-α, которые в норме не вызывают индукцию МхА. На рис. 7 показано, что обработка клеток 1 МЕ рекомбинантного интерферона-α не приводила к синтезу МхА белка. В то же время добавление в

клеточную среду 1 мкг/мл имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты способствовало появлению МхА специфических полос в иммуноблоте уже через 8 ч. после начала стимуляции.

Таким образом, в результате серии экспериментов было показано, что имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты способен усиливать трансдукцию слабого сигнала интерферона путем активации синтеза компонентов интерфероновых рецепторов, приводящую к накоплению интерферон-зависимого белка МхА.



**Рисунок 6.** Эффект имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты на фосфорилирование STAT-1. Клетки A549 были обработаны: а – только препаратом ИПК 1 мкг/мл; б – интерфероном-α 5 МЕ/мл; в – вирусом PR8wt; г – вирусом PR8wt и ИПК одновременно. Визуализация STAT-1 в иммуноблоте проводилась через 16 ч. после стимуляции клеток



**Рисунок 7.** Индукция синтеза МхА белка в клетках A549 под воздействием интерферона. Клетки обрабатывали рекомбинантным интерфероном-α в присутствии или отсутствии имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты (1 мкг/мл). Синтез МхА белка определяли в иммуноблоте через 8 или 24 ч.



## Обсуждение

Ингавирин® (имидазолилэтанами́д пентандиовой кислоты) широко применяется в России в качестве антивирусного средства при респираторных инфекциях различной этиологии [23–25].

Целью данного исследования являлось доказательство гипотезы о воздействии препарата Ингавирин® на проведение сигнала интерферона в клетках, пораженных вирусом, и компенсаторного восстановления синтеза противовирусных белков PKR и MxA. В нашем эксперименте имидазолилэтанами́д пентандиовой кислоты не приводил к экспрессии матричных РНК, провоспалительных цитокинов и хемокинов в обработанных клетках различной природы.

Действие препарата Ингавирин® *in vitro* было продемонстрировано на фоне вирусной инфекции. При заражении клеток вирусом гриппа дикого типа на ранних этапах инфекции происходит ограниченная выработка интерферонов и других факторов врожденного иммунитета ввиду иммуносупрессорного действия белка NS1, блокирующего дальнейший иммунологический ответ [16]. Добавление ИПК в культуральную среду клеток, зараженных вирусом гриппа PR8, способствовало существенному увеличению активной формы рР-KR и синтеза белка MxA, подавляемых вирусом. Накопление указанных белков в цитоплазме зараженных клеток может приводить к замедлению или остановке вирусной репродукции вследствие блокирования трансляции вирусных белков активированной PKR и нарушению транспортировки рибонуклеопротеиновых комплексов вируса при взаимодействии с MxA. Таким образом, препарат демонстрирует компенсацию иммуносупрессорного действия белка NS1

на систему интерферон-зависимых генов и белков клетки, модифицируя иммунологический ответ на вирусную инвазию.

Исследование механизма действия на стимуляцию синтеза и активацию противовирусных белков в условиях вирусной инфекции при использовании ИПК показало увеличение синтеза интерфероновых рецепторов и повышение чувствительности клеток к сигналам рекомбинантного интерферона-α. Полученные результаты свидетельствуют о том, что имидазолилэтанами́д пентандиовой кислоты повышает чувствительность клеток к сигналам системы врожденного иммунитета, какими являются интерфероны первого типа.

Полученные результаты подтвердили гипотезу о том, что введение препарата Ингавирин® усиливает ослабленную вирусом передачу интерферонового сигнала внутри клетки, что может объяснить повышение способности клеток к раннему распознаванию вирусной инфекции и формированию антивирусного статуса эпителиальных клеток, ведущему к ограничению распространения вируса во время инкубационного периода. Важной находкой является тот факт, что усиление интерферонового сигналинга происходит только в эпителиальных клетках пораженных вирусом. Избирательность и выборочность воздействия может объяснить высокий профиль безопасности и хорошую переносимость препарата Ингавирин® в клинике. Избирательность действия гарантирует эффективность, высокий профиль безопасности и хорошую переносимость препарата Ингавирин®.

Дальнейшие исследования помогут определить другие возможные эффекты препарата Ингавирин® на фоне развернутой клинической картины респираторной вирусной инфекции. ■

## Список литературы

1. Bouvier N.M., Palese P. The biology of influenza viruses. *Vaccine*. – 2008; 26 (Suppl. 4): D49–53. PubMed PMID: 19230160; PubMed Central PMCID: PMC3074182.
2. Samson M., Pizzorno A., Abed Y., Boivin G. Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. *Antiviral Res.* – 2013; 98 (2): 174–85. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.03.014. PubMed PMID: 23523943.
3. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and Other Influenza Viruses. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva. – 2010.
4. Little K. et al. Zanamivir-resistant influenza viruses with Q136K or Q136R neuraminidase residue mutations can arise during MDCK cell culture creating challenges for antiviral susceptibility monitoring. *Euro Surveill.* – 2015; 20 (45). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30060
5. Takahashi E., Kataoka K., Fujii K., Chida J., Mizuno D., Fukui M. et al. Attenuation of inducible respiratory immune responses by oseltamivir treatment in mice infected with influenza A virus. *Microbes Infect.* – 2010; 12 (10): 778–83. doi: 10.1016/j.micinf.2010.04.013. PubMed PMID: 20452454.
6. Shinahara W., Takahashi E., Sawabuchi T., Arai M., Hirotsu N., Takasaki Y. et al. Immunomodulator clarithromycin enhances mucosal and systemic immune responses and reduces reinfection rate in pediatric patients with influenza treated with antiviral neuraminidase inhibitors: a retrospective analysis. *PLoS One.* – 2013; 8 (7): e70060. doi: 10.1371/journal.pone.0070060. PubMed PMID: 23875018; PubMed Central PMCID: PMC3714257.
7. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях. *Вопр. вирусол.* – 2015; 60 (2): 5–10.
8. Trinchieri G. Type I interferon: friend or foe? *J. Exp. Med.* – 2010; 207 (10): 2053–63. doi: 10.1084/jem.20101664. PubMed PMID: 20837696; PubMed Central PMCID: PMC302947062.
9. Davidson S., Crotta S., McCabe T.M., Wack A. Pathogenic potential of interferon alpha in acute influenza infection. *Nat. Commun.* – 2014; 5: 3864. doi: 10.1038/ncomms4864. PubMed PMID: 24844667; PubMed Central PMCID: PMC304033792.

10. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Кузнецов В.И., Зрячкин Н.И., Ситников И.Г., Перминова О.А. и др. Новые возможности терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Вопросы практической педиатрии. – 2015; 10 (5): 21–8.
11. Геппе Н.А., Рейхарт Д.В., Небольсин В.Е., Голубев А.В., Арнаутов В.С. Оценка эффективности и безопасности препарата Ингавирин®: клинические результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, в суточной дозе 60 мг, однократно, для лечения гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 7–12 лет. Участковый педиатр. – 2015; (4).
12. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Григорян С.С., Щелканов М.Ю., Оспельникова Т.П., Гусева О.А. и др. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых. Справочник поликлинического врача. – 2010; (9).
13. Levy D.E., Garcia-Sastre A. The virus battles: IFN induction of the antiviral state and mechanisms of viral evasion. Cytokine Growth Factor Rev. – 2001; 12 (2–3): 143–56. PubMed PMID: 11325598.
14. Ferko B., Stasakova J., Romanova J., Kittel C., Sereinig S., Katinger H. et al. Immunogenicity and protection efficacy of replication-deficient influenza A viruses with altered NS1 genes. J. Virol. – 2004; 78 (23): 13037–45. doi: 10.1128/JVI.78.23.13037-13045.2004. PubMed PMID: 15542655; PubMed Central PMCID: PMC524997.
15. Stasakova J., Ferko B., Kittel C., Sereinig S., Romanova J., Katinger H. et al. Influenza A mutant viruses with altered NS1 protein function provoke caspase-1 activation in primary human macrophages, resulting in fast apoptosis and release of high levels of interleukins 1beta and 18. J. Gen. Virol. – 2005; 86 (Pt. 1): 185–95. doi: 10.1099/vir.0.80422-0. PubMed PMID: 15604446.
16. Hale B.G., Randall R.E., Ortin J., Jackson D. The multifunctional NS1 protein of influenza A viruses. J. Gen. Virol. – 2008; 89 (Pt. 10): 2359–76. doi: 10.1099/vir.0.2008/004606-0. PubMed PMID: 18796704.
17. Geiss G.K., Salvatore M., Tumpey T.M., Carter V.S., Wang X., Basler C.F. et al. Cellular transcriptional profiling in influenza A virus-infected lung epithelial cells: the role of the nonstructural NS1 protein in the evasion of the host innate defense and its potential contribution to pandemic influenza. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002; 99 (16): 10736–41. doi: 10.1073/pnas.112338099. PubMed PMID: 12149435; PubMed Central PMCID: PMC125029.
18. Egorov A., Brandt S., Sereinig S., Romanova J., Ferko B., Katinger D. et al. Transfectant influenza A viruses with long deletions in the NS1 protein grow efficiently in Vero cells. J. Virol. – 1998; 72 (8): 6437–41. PubMed PMID: 9658085; PubMed Central PMCID: PMC109801.
19. Garcia-Sastre A., Egorov A., Matassov D., Brandt S., Levy D.E., Durbin J.E. et al. Influenza A virus lacking the NS1 gene replicates in interferon-deficient systems. Virology. – 1998; 252 (2): 324–30. PubMed PMID: 9878611.
20. Haller O., Kochs G. Human MxA protein: an interferon-induced dynamin-like GTPase with broad antiviral activity. J. Interferon Cytokine Res. – 2011; 31 (1): 79–87. doi: 10.1089/jir.2010.0076. PubMed PMID: 21166595.
21. Horvath C.M. The Jak-STAT pathway stimulated by interferon alpha or interferon beta. Sci. STKE. – 2004; 2004 (260): tr10. doi: 10.1126/stke.2602004tr10. PubMed PMID: 15561979.
22. de Weerd N.A., Samarajiwa S.A., Hertzog P.J. Type I interferon receptors: biochemistry and biological functions. J. Biol. Chem. – 2007; 282 (28): 20053–7. doi: 10.1074/jbc.R700006200. PubMed PMID: 17502368.
23. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю., Бурцева Е.И., Лаврищева В.В., Самохвалов Е.И. и др. Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжелых форм заболевания. Тер. арх. – 2011; (9): 48–53.
24. Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Меркулова Л.Н., Базарова М.В., Бурцева Е.И., Самохвалов Е.И. и др. Этиотропная терапия гриппа: уроки последней пандемии. Вестн. РАМН. – 2011; (5): 35–40.
25. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Кузнецов В.И. Современные принципы химиопрофилактики острых респираторных вирусных инфекций. Тер. арх. – 2013; (11): 27–33.

Впервые опубликовано в журнале «Эпидемиология и инфекционные болезни», №21 (4), 2016 г., стр. 196–205.





# Ингавирин®

## ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ГРИППА И ДРУГИХ ОРВИ



УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ<sup>1</sup> С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ<sup>2</sup>



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДТВЕРЖДЕНА В РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ<sup>3</sup>



ВЫСОКИЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ<sup>2</sup>



ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ:  
1 КАПСУЛА В ДЕНЬ, 1 УПАКОВКА, 1 НЕДЕЛЯ<sup>2</sup>



1. Томас Ашахер, Крохин Артем, Ирина Кузнецова, Йоханнес Ленгль, Владимир Небольсин, Андрей Егоров, Михаэль Бергманн. Влияние препарата Ингавирин®(имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты) на интерфероновый статус клеток в условиях вирусной инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016; 21(4) стр.194-203

2. Инструкция лекарственного препарата Ингавирин® для медицинского применения

3. Л.В.Колобухина, Л.Н.Меркулова, С.С.Григорян, М.Ю.Шелканов, Т.П.Оспельникова, О.А.Гусева, Е.И.Бурцева, Е.И.Исаева, С.Н.Орлова, В.М.Борзунов, В.М.Волжанин, А.А.Шульдяков, О.А.Сугойчикова, Н.А.Мальшев, А.Г.Чучалин, Д.К.Львов. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых.



ТОО «ВАЛЕНТА АЗИЯ»  
РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН, 050009, Г. АЛМАТЫ,  
ПР. АБАЯ, УГ. УЛ. РАДОСТОВЦА, Д.151/115, ОФ.1102  
ТЕЛ./ФАКС: (727) 334 15 52

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ  
ПРЕПАРАТА ИНГАВИРИН® 90МГ:  
РК-ЛС-5 N014881 от 03.03.2014  
РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ  
ПРЕПАРАТА ИНГАВИРИН® 60МГ:  
РК-ЛС-5 N022444 от 31.10.2016

Ингавирин®  
WWW.INGAVIRIN.RU

Перед назначением и применением внимательно прочитайте инструкцию по медицинскому применению!



# Роль гипофизарно–гонадной системы в патогенезе бронхиальной астмы у мужчин

М.В. Куандыкова<sup>1</sup> – к.м.н., зам. главного врача,

М.А. Рассулова<sup>2</sup> – д.м.н., профессор, первый зам. директора

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница №45» Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>2</sup> ГАУЗ «Московский научно–практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения г. Москвы

**Половые гормоны оказывают влияние на проходимость дыхательных путей как прямым путем, так и опосредованно, через различные органы и системы, в том числе за счет иммунных механизмов. В статье рассматривается влияние половых гормонов, в частности тестостерона, на риск возникновения и течение бронхиальной астмы у мужчин.**

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, гипофизарно-гонадная система, тестостерон, мужской пол.

M.V. Kuandykova, M.A. Rassulova

## The Role of Pituitary–Gonadal System in Pathogenesis of Asthma in Men

Sex hormones affect airway patency both directly and indirectly through various organs and systems, including immune mechanisms. The article discusses the role of sex hormones, in particular testosterone, in the onset and course of asthma in men.

**Keywords:** asthma, pituitary-gonadal system, testosterone, male gender.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое прогрессирующее заболевание, которое оказывает негативное влияние на все стороны человеческой жизни и остается одной из «болезней цивилизации». По крайней мере 300 млн. пациентов во всем мире страдают БА. К 2025 г., по мнению экспертов, эта цифра увеличится до 400 млн. В нашей стране, по данным недавно проведенного эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков – примерно 10% [1–3]. Абсолютное и относительное количество женщин, страдающих БА, стабильно большее, чем количество мужчин, но показатель распространенности при расчете на 1000 мужчин и 1000 женщин контингента выше среди пациентов мужского пола [4].

Среди механизмов развития БА помимо иммунных и нейрогенных выделяют эндокринные. В настоящее время не вызывает сомнений

роль половых и гонадотропных гормонов в патогенезе БА у женщин.

Детальный анализ степени выраженности и сроков возникновения бронхообструктивного синдрома в зависимости от пола пациентов с БА позволяет выявить любопытные закономерности. У женщин выраженность бронхоконстрикции достоверно большая, несмотря на то, что средняя длительность заболевания у них, как правило, меньше. Вероятно, это объясняется противоположным влиянием женских и мужских половых гормонов на эволюцию БА: эстрогены оказывают отрицательное действие, а андрогены – положительное.

Среди клинико-патогенетических вариантов БА ряд авторов выделяют дизовариальный механизм развития заболевания [5, 6]. Вместе с тем нарушение метаболизма половых гормонов имеет патогенетическое значение в формировании БА и у мужчин.

Тестостерон (ТС), предположительно, оказывает благоприятное влияние на течение БА. Изменения в половой сфере влияют на течение, а в ряде случаев и на возникновение БА, что подтверждают данные об уменьшении заболеваемости БА у мужчин в 27-летнем возрасте в сравнении с детской возрастной группой (5–10 лет) и возвращении к исходному ее уровню у лиц пожилого возраста [7]. Склонность к спонтанным ремиссиям БА у юношей в пубертатном периоде объясняется повышением уровня ТС, стимулирующего функцию симпатoadренальной системы [8].

Интеграцию и координацию половых и соматических клеток яичек с организмом в целом осуществляет гипоталамо-гипофизарный комплекс, формирующий совместно с гонадами нейроэндокринную гипоталамо-гипофизарно-гонадную цепь взаимосвязей [9, 10]. Под влиянием нейротрансмиттеров клетки гипоталамуса секретируют

гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), который поступает в гипофиз через порталные сосуды и стимулирует синтез гонадотропинов – лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Фолликулостимулирующий гормон способствует созреванию сперматогенного эпителия и, по всей вероятности, усиливает реактивность клеток Лейдига по отношению к ЛГ, индуцируя появление ЛГ-рецепторов на клеточных мембранах. Лютеинизирующий гормон стимулирует дифференцировку и созревание клеток Лейдига, а также секрецию половых гормонов. Лютеинизирующий гормон и ФСГ, взаимодействуя со специфическими рецепторами на мембранах клеток Лейдига и Сертоли, активируют аденилатциклазу, что приводит к повышению содержания в них циклического аденозинмонофосфата, который активирует фосфорилирование различных клеточных белков. Интенсивность образования гонадотропинов в гипофизе, в свою очередь, зависит от функционального состояния гонад, поскольку в регуляции тесткулярных функций важнейшее значение имеют обратные связи, замыкающиеся на различных уровнях.

При изучении функционального состояния половых желез у мужчин при хроническом бронхите и БА тяжелой степени тяжести было выявлено, что развитие обструктивных изменений вентилиции сопровождалось снижением половой функции на фоне подавления инкреторной активности гонад [11–13]. Уменьшение содержания ТС по принципу обратной связи приводит к гиперфункции гипофиза, что проявляется прежде всего увеличением синтеза ЛГ. Предполагается, что развивающиеся при легочной патологии признаки гипогонадизма имеют первичный характер, что способствует, в свою очередь, ухудшению течения заболевания. Тем не менее, в отличие от истинного первичного гипогонадизма,

секреция ЛГ не выходит за пределы физиологических значений, что свидетельствует о нарушении механизмов обратной связи при таком варианте гипогонадизма, а также о функциональных нарушениях в секреции ГнРГ и гонадотропинов.

Известно, что периферическая конверсия половых стероидов приводит к увеличению уровня эстрогенов. В литературе имеются данные об антиандрогенном действии эстрогенов, основанном на подавлении секреции гонадотропинов и ингибировании системы 5 $\alpha$ -редуктазы. Вместе с тем эстрогены способствуют развитию бронхоконстрикции за счет ингибирования активности холинэстеразы, стимулируя, таким образом, активность реакций со стороны блуждающего нерва [5, 6]. У больных БА мужчин выявлено снижение концентрации ТС в крови на фоне существенного увеличения экскреции биологически активных эстрогенов. У мужчин с ночными симптомами БА установлено смещение максимальной секреции эстрадиола с дневных часов на ночные, что на фоне гипопрогестеронемии, гипоандрогенемии, абсолютной и относительной недостаточности глюкокортикоидной функции коры надпочечников может способствовать усилению бронхоспазма. При этом отмечено положительное влияние перорального приема синтетического прогестерона на проходимость бронхов [14].

Однако в других работах на фоне андрогенодефицита выявлялась гипоэстрадиолемия. У пациентов с тяжелой БА в возрастной группе 20–44 лет уровень эстрадиола был достоверно ниже, чем в контрольной группе [13]. У мужчин с БА старших возрастных групп также имело место значительное угнетение эстрогенной активности в сравнении с возрастными нормами, преимущественно за счет эстрадиола и эстрона [11].

В исследовании В.В. Вытрищак у мужчин с БА при нормальной

гонадотропной функции гипофиза и физиологическом содержании в плазме крови эстрогенов наблюдалось существенное компенсаторное повышение уровня прогестерона, что, по мнению автора, обуславливало его значительное преобладание относительно эстрогенов и у 53% мужчин с БА способствовало развитию андрогенной недостаточности [15].

На гормональные механизмы регуляции репродуктивной системы у больных БА неблагоприятное воздействие оказывают выраженность бронхообструкции и гипоксия. Так, при экспериментальном устойчивом бронхоспазме в семенниках у морских свинок выявлены признаки выраженных микрососудистых нарушений, снижение гистофункциональной активности эндокринного аппарата, нарастающие прямо пропорционально длительности и степени выраженности бронхоспазма и имеющие тесную корреляционную взаимосвязь со структурными изменениями в бронхах. Установлена корреляционная взаимосвязь между выраженностью эндокринных проявлений гипогонадизма у мужчин с БА и парциальным давлением кислорода в артериальной крови, степенью дыхательной недостаточности и изменениями микроциркуляции, а также повышение уровня общего и свободного ТС с улучшением сексуальной функции на фоне оксигенотерапии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких [16–18].

В итоге можно констатировать, что у мужчин с обструктивными заболеваниями легких имеется четкая взаимосвязь между данными спирометрии, насыщением крови кислородом и концентрацией половых гормонов. Ухудшение легочной функции сопровождается снижением уровня общего и свободного ТС. Этот факт объясняется нарушением гипоталамо-гипофизарно-тесткулярного ответа.

При обследовании 702 беременных женщин с БА было выяв-

лено, что функция легких у пациентов, вынашивавших мальчиков, была на 10% лучше, чем у пациентов, вынашивавших девочек. Ученые считают, что плод мужского пола начиная с 8-й недели беременности выделяет мужской половой гормон ТС, который способствует расслаблению мышц бронхов, что приводит к улучшению вентиляции легких [19].

Имеются сведения о влиянии ТС на гемопоэз, которое проявляется стимуляцией синтеза эритроцитов и гемоглобина и угнетением эозинофилопоэза. В эксперименте кастрация самцов морских свинок приводила к увеличению содержания эозинофилов и более выраженной аллергической реакции при антигенной стимуляции [20]. Нельзя исключить воздействие половых гормонов и на иммунную систему, хотя роль эндогенных половых гормонов в реализации иммунных процессов изучена явно недостаточно. В некоторых работах имеются сведения о наличии рецепторов андрогенов в тимусе, который является одним из центральных лимфоидных органов иммунной системы и в этом качестве служит ареной дифференцировки и клональной селекции Т-лимфоцитов. В настоящее время накоплены экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что на макрофагах имеются рецепторы к андрогенам, причем у мужчин их примерно в 4 раза больше, чем у женщин [21].

Кроме того, ТС вызывает значительное и длительное уменьшение количества антитело-образующих клеток в селезенке, что сопровождается снижением выхода из костного мозга В-лимфоцитов и угнетением процессов их дифференцировки, пролиферации и миграции.

В свою очередь, ряд авторов продемонстрировали наличие тесной корреляционной связи между уровнями различных цитокинов и содержанием ТС у мужчин. Так, по данным М. Maggio et al., у мужчин старше 65 лет выявляется статистически значимая отрицатель-

ная корреляционная связь между уровнем интерлейкина-6 (IL-6) и содержанием как общего, так и свободного ТС [7]. В проведенном в Китае (2002–2004 годы) исследовании было отмечено, что уровни С-реактивного белка, IL-6, IL-8, а также маркеров sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1 – растворимая межклеточная молекула адгезии-1) и sVCAM-1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1 – растворимая молекула адгезии клеток сосудов-1) достоверно более высокие у мужчин с андрогенным дефицитом [22].

Проведен ряд экспериментальных исследований, в которых выявлено снижение уровней воспалительных маркеров (фактора некроза опухоли  $\alpha$ , IL-6, IL-1,  $\gamma$ -интерферона) при введении андрогенов.

Биогенез стероидных гормонов различных рядов может осуществляться по сходным или даже идентичным путям, а одни стероидные гормоны могут являться естественными предшественниками других в процессе их биосинтеза, что обусловлено общностью полициклического  $C_{17}$ -стеранового (циклопентанпергидрофенантенового) скелета. Существует мнение, что снижение экскреции андрогенов у больных БА тяжелого течения в условиях аллергической перестройки организма и повышенной потребности в глюкокортикостероидах является следствием переключения андрогенной функции надпочечников на глюкокортикостероидную.

Выяснено также, что кортизол, играющий ключевую роль в патогенезе БА, значительно медленнее выводится из организма в присутствии анаболических андрогенных стероидов. Причиной задержки кортизола в организме, по всей видимости, служит конкуренция анаболических андрогенных стероидов с кортизолом за фермент  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу и глюкуроновую кислоту при образовании конъюгата [23].

НО-синтетаза – фермент, ответственный за синтез оксида

азота, играет значимую роль в легочной бронхо- и вазодилатации. Вместе с тем в последние годы обнаружено, что этот фермент является андрогензависимым [24]. Тестостерон оказывает значительный стимулирующий эффект на активность АТФ-зависимых (АТФ – аденозинтрифосфат)  $K^+$ -каналов. Когда специфический агент активирует АТФ-зависимые  $K^+$ -каналы в гладкомышечных клетках, мембрана гиперполяризуется и угнетается вход кальция через кальциевые каналы [25].

При изучении параметров гемореологии у больных БА выявлены нарушения деформируемости эритроцитов, повышение агрегации тромбоцитов, возрастание уровня растворимых комплексов фибрин-мономера. Все эти изменения приводят к формированию гипервязкости крови, дисфункции эндотелия и усугублению легочной вазоконстрикции.

В то же время данные литературы указывают, что ТС способствует снижению уровня фибриногена. Доказательством этому факту служат результаты исследования, проведенного у 32 мужчин, у которых высокие дозы ТС использовались в целях контрацепции. Через 1 год лечения уровень фибриногена оказался сниженным на 20% [21]. В то же время у мужчин с гипогонадизмом уровень ингибитора активатора плазминогена-1 оказался повышенным. Одновременно с этим у андрогенов были выявлены проагрегационные свойства в отношении тромбоцитов, реализующиеся через снижение активности циклооксигеназы, и в результате – снижение антиагрегационного эффекта простагландинов.

Таким образом, половые гормоны принимают участие в формировании нормальной и измененной бронхиальной проходимости, регулируя этот процесс как прямым путем, так и опосредованно, через различные органы и системы, включая иммунокомпетентную, и воздействуя на активность Т- и В- звеньев иммунитета. ■



## Список литературы

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Update 2018. Available from: <http://www.ginasthma.org/> Aooessed 2018 Oct 02.
2. Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы. Под ред. Чучалина А.Г., сост. Трофимов В.И. – М.: НТЦ КВАНТ, 2005. – 51 с.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы 2016. – М.: Российское респираторное общество, 2016. – 55 с.
4. Ушакова Д.В., Никонов Е.Л. Эпидемиология бронхиальной астмы. *Терапия*, 2018; 2: 90–5.
5. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. – СПб.: Нордмедиздат, 2006. – 308 с.
6. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Нарушение баланса половых гормонов в формировании обструкции бронхов. В кн.: *Механизмы обструкции бронхов*. Под ред. Федосеева Г.Б. – СПб.: МИА, 1995. – С. 185–7.
7. Maggio M., Basaria S., Ble A., Lauretani F., Bandinelli S., Ceda G.P., Valenti G., Ling S.M., Ferrucci L. Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006 Jan; 91 (1): 345–7.
8. Ахмедов В.А., Шевченко А.А. Роль гормональных механизмов в формировании и течении бронхиальной астмы. *Медицинский совет*, 2015; 16: 108–12.
9. Мужская репродуктивная функция. В кн.: *Физиология эндокринной системы*. Под ред. Г.Д.Гриффина, С. Охеды Пер. с англ. – М.: Бином, 2008. – С. 277–304.
10. Устинкина Т.И. Эндокринология мужской половой системы. – СПб.: Элби-СПб., 2007. – 60 с.
11. Алексеев В.Г. Бронхиальная астма в старших возрастных группах (вопросы клиники, диагностики и лечения): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1986. – 32 с.
12. Ландышев Ю.С. Функциональное состояние эндокринной системы у больных бронхиальной астмой. В сб.: 6-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Новосибирск, 01–04 июля 1996 г. – Новосибирск: КВАТ, 1996. – 563.
13. Мишук В.П. Функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы у мужчин при хроническом бронхите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1989. – 24 с.
14. Мишук В.П., Саяпин С.Р. Эндокринные механизмы патогенеза ночной астмы. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. – 2005; 8: 57–60.
15. Вытрищак В.В. Эндокринные и иммунные аспекты формирования клинических вариантов бронхиальной астмы, возможности рациональной терапии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – СПб., 1993. – 34 с.
16. Макаров И.Ю., Григоренко А.А., Меньщикова Н.В. Зависимость структурно-функциональных изменений в семенниках и бронхах у морских свинок при экспериментальном устойчивом бронхоспазме. В сб.: 6-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Новосибирск, 01–04 июля 1996 г. – Новосибирск: КВАТ, 1996. – 564.
17. Semple P.D., Beastall G.H., Watson W.S., Hume R. Serum testosterone depression associated with hypoxia in respiratory failure. *Clinical Science (London, UK)* 1979 Jan; 58 (1): 105–6.
18. Aasebo U., Gyltnes A., Bremnes R.M., Aakvaag A., Slordal L. Reversal of sexual impotence in male patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypoxemia with long-term oxygen therapy. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1993 Dec; 46 (6): 799–803.
19. Svartberg J., Summer H., Medbo A., Melbye H., Aasebo U. Reduced pulmonary function is associated with lower levels of endogenous total and free testosterone. The Tromso study. *European Journal of Epidemiology* 2007; 22 (2): 107–12.
20. Трофимов В.И. Участие половых гормонов в развитии и обострениях воспалительного процесса. В кн.: *Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия*. Под ред. Федосеева Г.Б. – СПб.: Нордмедиздат, 1998. – С. 403–4.
21. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. – М.: Практическая медицина, 2006. – 240 с.
22. Аринина Е.Н., Моргунов Л.Ю., Кондрашкина О.В., Ермачек Е.А., Хайбулина Э.Т. Тестостерон и неэндокринные заболевания. *Терапевт* 2006; 6: 69–74.
23. Рогозкин В.А. Метаболизм анаболических андрогенных стероидов. – Л.: Наука, 1988. – 155 с.
24. Baba K., Yajima M., Carrier S., Morgan D.M., Nunes L., Lue T.F., Iwamoto T. Delayed testosterone replacement restores nitric oxide synthase-containing nerve fibres and the erectile response in rat penis. *BJU International* 2000 May; 85 (7): 953–8.
25. Clapp L.H., Gurney A.M. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels regulate resting potential of pulmonary arterial smooth muscle cells. *The American Journal of Physiology* 1992 Mar; 262 (3 Pt 2): 916–20.

DOI: 10.15690/vramn855

## Эффективность паливизумаба в снижении частоты госпитализации детей с РСВ инфекцией в группах высокого риска: проспективное наблюдательное многоцентровое исследование

А.И. Чубарова<sup>1,2</sup> – д.м.н., профессор, главный врач, И.В. Давыдова<sup>3</sup> – д.м.н., профессор, зав. отделением, И.В. Виноградова<sup>4</sup> – д.м.н., профессор, главный врач, Е.А. Дегтярёва<sup>2,5,6</sup> – д.м.н., профессор, главный врач, Е.С. Кешишян<sup>7</sup> – д.м.н., профессор, руководитель Центра, А.И. Сафина<sup>8</sup> – д.м.н., профессор, зав. кафедрой, Э.В. Нестеренко<sup>9</sup> – заместитель главного врача

<sup>1</sup> Детская городская клиническая больница №13 имени Н.Ф. Филатова, г. Москва

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва

<sup>3</sup> Национальный научно-практический центр здоровья детей, г. Москва

<sup>4</sup> Президентский перинатальный центр, г. Щелково

<sup>5</sup> Детская инфекционная клиническая больница №6, г. Москва

<sup>6</sup> Российский университет дружбы народов, г. Москва

<sup>7</sup> Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, г. Москва

<sup>8</sup> Казанская государственная медицинская академия, г. Казань

<sup>9</sup> Городской клинический перинатальный центр, г. Омск

**Обоснование.** Паливизумаб предназначен для профилактики тяжелых форм респираторной синцитиальной вирусной (РСВ) инфекции у детей групп высокого риска. Цель исследования – оценка эффективности и безопасности паливизумаба в повседневной клинической практике при применении у детей с высоким риском развития тяжелой РСВ инфекции в эпидемический сезон 2014–2015 гг. в Российской Федерации. **Методы.** Проведено проспективное наблюдательное многоцентровое когортное исследование с участием детей грудного и раннего детского возраста групп высокого риска по развитию тяжелой РСВ инфекции: дети с гестационным возрастом при рождении  $\leq 35$  нед.; дети в возрасте  $\leq 24$  мес. с бронхолегочной дисплазией (БЛД) или врожденным пороком сердца (ВПС), которым в рамках рутинной клинической практики была назначена иммунопрофилактика паливизумабом. Работа выполнена на базе 16 исследовательских центров, расположенных в европейской части России и Западной Сибири. **Результаты.** Всего в исследовании были включены 359 (180 мальчиков и 179 девочек) детей раннего детского возраста, из них 148 (41,2%) имели БЛД, 45 (12,5%) – гемодинамически значимый ВПС, 166 (46,2%) относились к группе высокого риска тяжелого течения РСВ инфекции по причине недоношенности. Большинство детей (86,9%) получили три и более инъекции препарата. Из 359 детей, включенных в исследование, были госпитализированы по причине развития инфекции нижних дыхательных путей 11 (3,1%; 95% ДИ 1,5–5,4). Диагностический тест на РСВ был выполнен у 9 детей, РСВ инфекция подтверждена у 1 ребенка. Таким образом, частота РСВ-ассоциированной госпитализации составила 0,3% (95% ДИ 0,0–1,5). **Заключение.** Исследование продемонстрировало низкую частоту РСВ-ассоциированной госпитализации при проведении иммунопрофилактики паливизумабом. Терапия препаратом хорошо переносилась и показала благоприятный профиль риск/польза.

**Ключевые слова:** паливизумаб, иммунопрофилактика, респираторный синцитиальный вирус, дети грудного возраста из групп высокого риска тяжелого течения РСВ инфекции.

A.I. Chubarova<sup>1,2</sup>, I.V. Davydova<sup>3</sup>, I.V. Vinogradova<sup>4</sup>, E.A. Degtiareva<sup>2,5,6</sup>, E.S. Keshishyan<sup>7</sup>, A.I. Safina<sup>8</sup>, E.V. Nesterenko<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Children's City Clinical Hospital №13 named after N.F. Filatov, Moscow

<sup>2</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

<sup>3</sup> National Scientific and Practical Center of Children Health, Moscow

<sup>4</sup> Presidential Perinatal Center, Shchelkovo

<sup>5</sup> Pediatric Infectious Clinical Hospital №6, Moscow

<sup>6</sup> RUDN University, Moscow

<sup>7</sup> Science Research Clinical Institute of Pediatrics named after U.E. Veltishev, Moscow

<sup>8</sup> Kazan State Medical Academy, Kazan

<sup>9</sup> City Clinical Perinatal Center, Omsk

## Effectiveness of Palivizumab in Preventing RSV Hospitalization in High-Risk Children: A Prospective Observational Multicenter Study

**Background:** Palivizumab is indicated for the prevention of serious respiratory syncytial virus (RSV) disease in high-risk infants. **Aims:** The purpose of the study was to assess the real-world effectiveness and safety of palivizumab in children at high risk for serious RSV disease during the 2014–2015 RSV season in the Russian Federation. **Methods:** A prospective, observational, multicentre, cohort study was conducted in a population of infants at high-risk for serious RSV illness: infants born  $\leq 35$  weeks of gestation and infants  $\leq 24$  months with bronchopulmonary dysplasia (BDP) or congenital heart disease (CHD), who were administered palivizumab immunoprophylaxis in routine clinical settings. The study was conducted at 16 investigational sites of European Russia and Western Siberia. **Results:** A total of 359 infants were enrolled (180 boys and 179 girls). Of them, 148 (41,2%) infants had BDP, 45 (12,5%) infants had hemodynamically significant CHD, and 166 (46,2%) children of prematurity were at the risk of RSV. The majority of infants (86,9%) received three or more injections during the course of study. Of the 359 participants enrolled, 11 (3,1%; 95% CI 1,5–5,4) patients were hospitalized for lower respiratory tract infection. A RSV diagnostic test was performed in 9 infants, and RSV was detected in one patient giving an overall incidence of RSV hospitalization as 0,3% (95% CI 0,0–1,5). **Conclusions:** This study showed that immunoprophylaxis with palivizumab was associated with a low rate of RSV hospitalization. Overall, therapy with palivizumab was well-tolerated and showed a favourable benefit-risk profile. **Keywords:** *palivizumab, immunoprophylaxis, respiratory syncytial virus, high-risk infants.*

### Обоснование

Респираторный синцитиальный вирус (РСВ) является наиболее частой причиной развития инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) у детей раннего возраста. Приблизительно у 70% детей грудного возраста заражение РСВ происходит в первый год жизни, и практически все дети переносят данную инфекцию к 2 годам жизни хотя бы один раз [1]. РСВ инфекция у детей является причиной госпитализаций по поводу бронхоиолита в 50–90% случаев, по поводу пневмонии – в 5–40%, по поводу трахеобронхита – в 10–30%. Бронхоиолит и пневмония, вызванные РСВ, приводят к летальному исходу в 25% случаев у ВИЧ-инфицированных детей, в 37% при пороках сердца и ~73% при легочной гипертензии [2, 3].

Оценка среднегодовых показателей смертности по причине гриппа и РСВ инфекции среди различных возрастных групп, проведенная Национальным центром статистики в области здравоохранения США (US National Center for Health Statistics, NCHS) в эпидемические сезоны 1990–1999 гг., показала, что для детей младше 1 года относительный риск (Relative risk, RR) смертности от РСВ инфекции по сравнению с гриппом составил 9,5 (95% ДИ 5,4–16,9) для летальных исходов по причине пневмонии, вызванной РСВ, и 8,1 (95%

ДИ 5,4–12,2) для летальных исходов в связи с сопутствующим заболеванием органов дыхания и кровообращения [4]. Согласно данным исследования «Глобальное бремя болезней, травм и факторов риска 2010» (Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010), в 2010 г. РСВ инфекция являлась основной причиной постнеонатальной смертности (дети от 28 до 364 дней жизни) в связи с ИНДП [5]. В соответствии с результатами мета-анализа глобальной заболеваемости детей младше 5 лет, в 2005 г. во всем мире было зарегистрировано приблизительно 33,8 млн. случаев развития острых ИНДП, вызванных РСВ (22% всех случаев развития острой ИНДП), при этом 3,4 млн. случаев развития тяжелой острой ИНДП, вызванной РСВ, требовали госпитализации [6].

Недавнее проспективное наблюдательное исследование, проведенное в центральном, северо-западном и восточном регионах Российской Федерации во время эпидемического сезона РСВ инфекции 2008/2009 г., показало, что из 519 детей в возрасте  $\leq 2$  лет, госпитализированных по причине ИНДП, у 38% обнаружен респираторный синцитиальный вирус [7]. Пик заболеваемости РСВ инфекцией приходился на март-апрель. Факторы риска госпитализации в связи с РСВ были схожи с таковы-

ми, зарегистрированными в рамках других исследований, проведенных в развитых странах [8–11]. К числу детей с высоким риском развития тяжелой РСВ инфекции относились недоношенные дети грудного возраста, а также дети с заболеваниями сердца и легких, включая врожденный порок сердца (ВПС) и бронхолегочную дисплазию (БЛД). Факторами риска госпитализации являлись мужской пол, малый вес при рождении ( $< 10$ -го перцентиля), наличие домашнего контакта с детьми школьного возраста, посещение учреждений с дневным пребыванием, отказ от грудного вскармливания после 2 мес., воздействие сигаретного дыма, проживание вместе с большим количеством людей и хронологический возраст  $< 6$  мес. в момент заражения РСВ [7].

Ретроспективное исследование заболеваемости гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями, проведенное на базе 49 исследовательских центров в Российской Федерации с 2009 по 2013 г., показало, что РСВ инфекция являлась наиболее распространенной респираторной инфекцией у детей в возрасте от 0 до 2 лет. Из 10 089 детей с острой респираторной вирусной инфекцией у 31% был обнаружен РСВ. Кроме того, РСВ инфекция являлась основной причиной госпитализации как в течение всего года (вирус обнару-



жен у 39% госпитализированных пациентов), так и во время сезонной эпидемии гриппа (у 51%) [12].

Госпитализация детей раннего возраста из групп высокого риска требует использования значительных ресурсов здравоохранения и связана с серьезными денежными затратами. Существенная доля детей из групп высокого риска, госпитализированных в связи с РСВ, требует размещения в отделении интенсивной терапии и применения искусственной вентиляции легких. Дополнительные денежные затраты связаны с амбулаторными приемами, последующим наблюдением, а также снижением производительности труда, поскольку родители вынуждены прерывать работу на период ухода за больными детьми [13].

В случае инфицирования количество вариантов лечения ограничено. Профилактика РСВ инфекции путем 283 пассивной иммунизации является основной процедурой, которая может применяться у детей групп высокого риска с целью предотвращения развития тяжелых форм заболевания.

Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG1) к гликопротеину F на поверхности РСВ [14]. Безопасность и эффективность препарата в качестве средства профилактики тяжелой РСВ инфекции была подтверждена в ряде клинических исследований и наблюдательных программ [15, 16]. В рандомизированных исследованиях с участием недоношенных детей грудного возраста, а также детей с ВПС, БЛД или хроническим заболеванием легких паливизумаб снижал РСВ-ассоциированную госпитализацию на 39–78%, а также демонстрировал благоприятный профиль безопасности и переносимости [17, 18]. Наблюдательные исследования (регистры), проведенные в Дании [19], Германии [20], Франции [21], США [22] и Канаде [23, 24], показали низкую частоту госпитализаций в связи с РСВ инфекцией среди детей раннего возраста из групп высокого риска,

которым проводилась иммунопрофилактика паливизумабом.

Мировой опыт иммунопрофилактики тяжелых заболеваний, связанных с РСВ инфекцией, насчитывает более 15 лет. В настоящий момент паливизумаб одобрен для использования более чем в 85 странах мира. В Российской Федерации паливизумаб был одобрен для медицинского применения в феврале 2010 г. Сегодня иммунопрофилактика паливизумабом рекомендована действующими локальными стандартами оказания первичной и специализированной медицинской помощи, а также рядом 284 клинических протоколов, подготовленных и одобренных российскими профессиональными ассоциациями медицинских работников. В частности, о профилактике паливизумабом говорится в Клинических рекомендациях по диагностике и лечению острых респираторных заболеваний (ОРЗ); лечению пневмонии у детей (Союз педиатров России и Ассоциация медицинских обществ по качеству, 2014), а также в Федеральных клинических рекомендациях по иммунопрофилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей (Союз педиатров России, 2015), одобренных Союзом педиатров России и представленных в Министерство здравоохранения Российской Федерации. Кроме того, паливизумаб включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, что позволяет финансировать проведение иммунопрофилактики в рамках региональных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. На сегодняшний день 56 российских регионов имеют опыт проведения иммунопрофилактики РСВ инфекции с применением паливизумаба.

**Цель исследования** – оценить эффективность и безопасность паливизумаба при применении в повседневной клинической практике у детей групп высокого риска по развитию тяжелой РСВ инфекции

в эпидемический сезон 2014/2015 г. в Российской Федерации.

## Методы

### Дизайн исследования

Проведено многоцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование в популяции детей раннего возраста из групп высокого риска развития тяжелой РСВ инфекции, которым в повседневной клинической практике назначалась иммунопрофилактика препаратом паливизумаб. Исследование проводилось в Российской Федерации; планируемый период сбора данных включал эпидемический сезон РСВ инфекции с октября 2014 г. по апрель 2015 г.

График визитов был составлен с учетом повседневной клинической практики и назначения инъекций паливизумаба лечащим врачом. Протоколом исследования было запланировано проведение 3–5 наблюдательных визитов в течение периода лечения и 1 визит в период последующего наблюдения (примерно через 1 мес. от последнего визита в период лечения). Получение согласия на участие в исследовании являлось основанием к сбору исходных данных пациента, включая демографические, анамнез, информацию о течении неонатального периода, а также к сбору подробных сведений о назначении паливизумаба. Другие собираемые исходные характеристики включали данные о течении беременности у матери и семейный анамнез (демографические данные родителей, информация о курении, уровне образования, демографические данные братьев и сестер, условия проживания). На визитах после включения пациента в исследование осуществлялся сбор данных об инъекциях паливизумаба, госпитализации в связи с ИНДП и нежелательных явлениях.

### Критерии соответствия

В исследование включали детей раннего возраста из групп высокого риска развития тяжелой РСВ инфекции, которым либо была запланирована иммунопрофилактика паливизумабом, либо выполне-

на первая инъекция препарата не позднее чем за 60 дней до включения в исследование.

#### **Критерии включения:**

- дети с гестационным возрастом при рождении  $\leq 35$  нед. и в возрасте  $\leq 6$  мес. на момент начала эпидемического сезона РСВ инфекции;
- дети в возрасте  $\leq 24$  мес. с установленным диагнозом БЛД (потребность в кислороде в 36 нед. скорректированного гестационного возраста);
- дети в возрасте  $\leq 24$  мес. с гемодинамически значимым неоперированным или частично скорректированным ВПС.

#### **Критерии исключения**

В исследование не включались дети, соответствующие хотя бы одному из следующих критериев:

- клинически значимый врожденный порок развития помимо ВПС;
- хроническое заболевание легких помимо БЛД;
- любая острая инфекция;
- противопоказания к назначению паливизумаба в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата;
- лечение препаратом, потенциально содержащим нейтрализующие антитела к РСВ, в течение 30 дней до включения в исследование или текущий прием такого препарата (например, гипериммуноглобулина против РСВ, поликлонального внутривенного иммуноглобулина, гипериммуноглобулина против цитомегаловируса, гипериммуноглобулина против ветряной оспы);
- пациенты, ранее участвовавшие в данном исследовании.

#### **Условия проведения**

Исследовательские центры выбирались в различных географических регионах и на основе следующих критериев: национальные или региональные центры/больницы, специализирующиеся в педиатрии

и неонатологии и осуществляющие медицинское обслуживание детей раннего возраста, соответствующие критериям отбора в исследование, а также выполняющие в повседневной практике лабораторные диагностические тесты на РСВ инфекцию у детей с ИНДП.

Работа была проведена на базе 16 исследовательских центров, расположенных в 9 городах России – Москве, Оренбурге, Казани, Калининграде, Омске, Иркутске, Челябинске, Чебоксарах, Мытищах.

#### **Продолжительность исследования**

Пациенты включались в исследование в период с 22 октября 2014 г. по 20 февраля 2015 г.

#### **Описание медицинского вмешательства**

Иммунопрофилактика паливизумабом назначалась всем участникам исследования их лечащим врачом в соответствии с повседневной клинической практикой и локальной инструкцией по медицинскому применению, согласно которой рекомендуется выполнять 5 внутримышечных инъекций препарата в разовой дозе 15 мг/кг с интервалом 1 мес., при этом первую инъекцию следует проводить перед началом сезонного подъема заболеваемости. Предполагалось, что участникам исследования будет выполнено от 3 до 5 инъекций паливизумаба с интервалом 1 мес. и отклонением от схемы назначения не более чем  $\pm 10$  дней.

#### **Исходы исследования**

##### **Основной исход исследования**

Доля детей раннего возраста, госпитализированных в связи с ИНДП и имеющих положительный результат теста на РСВ инфекцию, или умерших по причине РСВ инфекции, подтвержденной результатами аутопсии или данными истории заболевания и вирусологическими исследованиями.

##### **Дополнительные исходы исследования**

Продолжительность госпитализации и пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ); доля

пациентов, поступивших в ОИТ; доля пациентов, получавших дополнительный кислород или искусственную вентиляцию легких (для данных пациентов также оценивалась продолжительность пребывания в ОИТ и искусственной вентиляции легких); частота сопутствующих заболеваний в период госпитализации; соблюдение режима терапии паливизумабом.

#### **Методы регистрации исходов**

Сбор данных проводился путем опроса родителей или опекунов/законных представителей ребенка и анализа первичной документации в исследовательском центре. К первичной документации относились оригиналы документов, включающие медицинские карты, истории болезни, данные/сведения о лабораторных обследованиях или оценочные анкеты, аптечные записи, сделанные при выдаче препарата, и т.д.

#### **Этическая экспертиза**

Данное исследование было одобрено центральным Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований. Перед включением пациентов в исследование от их родителей или законных представителей было получено информированное согласие на сбор данных.

#### **Статистический анализ**

##### **Принципы расчета размера выборки**

Обоснование размера выборки было основано на данных, опубликованных исследовательской группой IMrapт-RSV, а также исходя из предположения, что доля госпитализированных детей раннего возраста с положительным результатом на РСВ инфекцию составит около 4,8% [17]. Размер выборки – 323 пациента – позволял достичь 2,5% точности оценки с помощью точного (Клоппер-Пирсон) двустороннего 95% доверительного интервала (ДИ) для одной доли. Учитывая возможное досрочное выбывание ~10% пациентов, всего в исследование было запланировано включить 359 участников.

### Методы статистического анализа данных

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета SAS (версия 9.3). Данное исследование является наблюдательным, поэтому для анализа использовались методы описательной статистики. Демографические данные и исходные характеристики, а также основной исход (критерий) исследования анализировались в популяции безопасности (Safety analysis set), включавшей всех пациентов, для которых было получено подписанное информированное согласие и по которым были получены какие-либо данные. Исследование вторичных критериев оценки проводилось для полного анализа (Full analysis set) в популяции, которая включала пациентов с подписанным информированным согласием, госпитализированных по поводу ИНДП с положительным результатом лабораторного диагностического теста на РСВ. В данной популяции для анализа учитывались только госпитализации, произошедшие в ходе терапии согласно установленной схеме лечения (отсутствие более чем 10-дневных отклонений в проведении иммунопрофилактики). Для оцениваемых долей рассчитывались точные двухсторонние 95% ДИ по методу Клоппера-Пирсона.

### Результаты

#### Объекты (участники) исследования

Соответствовали критериям отбора и были включены в исследование 359 детей раннего возраста с высоким риском развития тяжелой РСВ инфекции, из них 148 (41,2%) имели БЛД, 45 (12,5%) – гемодинамически значимый ВПС, 166 (46,2%) детей относились к группе высокого риска по причине недоношенности. Медиана хронологического возраста детей составляла 2,0 (диапазон от 0 до 21) месяца. В основном дети были европеоидной расы (93,6%),

соотношение полов было практически равным (180 мальчиков и 179 девочек).

Включенные в исследование дети были рождены на 22–40-й нед. гестации (средний гестационный возраст 29,4 нед.), среднее значение веса при рождении составило 1,29 кг. Использование вспомогательных репродуктивных технологий было зарегистрировано в 11,1% случаев, многоплодные роды – в 21,7%. Более половины детей (55,7%) родились путем внепланового кесарева сечения, остальные дети – после естественных родов (22,3%), планового кесарева сечения (15,6%) и влагалищной родоразрешающей операции (6,4%). Аспирация мекония наблюдалась в 2,2% случаев. Большинство детей нуждались во вспомогательной вентиляции легких (95,8%) и назначении сурфактанта (73,8%). Только 130/359 (36,2%) детей находились на грудном вскармливании. Согласно данным о течении беременности, у большинства матерей наблюдался гестоз или угроза невынашивания беременности (у 55,4 и 71,6% соответственно), 42,3% женщин имели инфекционное заболевание во время беременности.

Чаще всего дети проживали в доме с двумя взрослыми (68,8% семей). Почти у половины семей (46,0%) были другие дети в возрасте до 18 лет, в большинстве случаев – старше 3 лет (39,2% семей). У большинства семей были хорошие условия проживания: 1–2 отдельные спальные комнаты имелись в 72,7% случаев, а 3 и более – в 22,2%.

Шерстистые домашние животные были в 40,4% семей. Почти у половины детей (45,1%) отмечался хотя бы один курящий член семьи, но только у 9,2% детей матери курили во время беременности.

Анализ данных исследования показал, что 206 (57,4%) детей досрочно прекратили иммунопрофилактику и участие в исследовании<sup>1</sup>. Причины досрочного прекраще-

ния участия включали отзыв согласия (2/206; 1,0%), смерть (4/206; 1,9%), недоступность для последующего наблюдения (15/206; 7,3%), а также другие причины, среди которых самой распространенной было отсутствие препарата (185/206; 89,8%). Ни для одного из пациентов участие в исследовании не было прекращено по причине нежелательного явления.

### Иммунопрофилактика

Всем участникам исследования была введена как минимум 1 доза паливизумаба. Большинство пациентов (86,9%) в период эпидемического сезона РСВ инфекции получили 3 и более инъекции препарата: 115/359 (32,0%) детей – 3 инъекции, 97/359 (27,0%) – 4 инъекции, 99/359 (27,6%) – 5 инъекций, 1/359 (0,3%) ребенку было выполнено 6 инъекций. У 299/359 (83,3%) детей три и более инъекции препарата были назначены в соответствии с установленной схемой профилактики, без пропуска или 286 задержки введения.

### Основные результаты исследования

Из 359 детей, включенных в исследование, были госпитализированы по причине развития инфекции нижних дыхательных путей 11 (3,1%, 95% ДИ 1,5–5,4) человек, из них 1 пациент был госпитализирован дважды: таким образом, всего за период исследования было зарегистрировано 12 случаев госпитализации. Диагностические тесты на РСВ были проведены у 9 детей: 8 тестов выполнены с использованием экспресс-анализа на антиген РСВ, 1 тест – иммунохроматографическим методом.

Положительный результат на РСВ инфекцию был зарегистрирован у 1 пациента (анализ был выполнен иммунохроматографическим экспресс-тестом). Таким образом, доля госпитализированных детей с подтвержденной РСВ инфекцией составила 0,3% (95% ДИ 0,0–1,5). Данным пациентом

<sup>1</sup> Согласно инструкции к применению препарата и Федеральным клиническим рекомендациям по ведению данной категории пациентов, в течение эпидемического сезона респираторной синцитиальной вирусной инфекции необходимо введение от 3 до 5 инъекций паливизумаба. Одной из причин невыполнения полного курса иммунизации была проблема с лекарственным обеспечением.



являлся мальчик с БЛД, родившийся преждевременно – на 27-й нед. беременности, возраст ребенка на момент включения в исследование составлял 2 мес. (исследовательский центр в Челябинске). Иммунопрофилактика данному пациенту проводилась с декабря 2014 г.: ребенок получил 3 инъекции паливизумаба, при этом последняя доза была введена за 15 дней до госпитализации. Общая продолжительность госпитализации составила 46 дней, 35 из которых пациент провел в отделении интенсивной терапии; дополнительный кислород подавался в течение 30 дней. Искусственная вентиляция легких данному ребенку не проводилась. После лечения пневмония, вызванная РСВ инфекцией, разрешилась.

#### **Нежелательные явления**

В ходе исследования нежелательные явления наблюдались у 19/359 (5,3%) детей; всего в период от начала иммунопрофилактики был зарегистрирован 41 случай побочных эффектов. Наиболее часто регистрировались нежелательные явления из группы инфекционных и паразитарных заболеваний (17 пациентов; 4,7%), среди которых преобладали вирусная инфекция дыхательных путей (у 7), пневмония и бронхит (5 пациентов в каждой нозологии), ринит (у 3), бронхиальная пневмония, острый отит, острый пиелонефрит и вирусная инфекция (2 пациента в каждой нозологии). Второй по распространенности группой нежелательных явлений были нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (4 пациента; 1,1%), включая 2 случая бронхолегочной дисплазии. У 3 (0,8%) пациентов отмечались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и у такого же числа детей – нарушения со стороны нервной системы.

Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 17/359 (4,7%) пациентов; всего указанным критериям соответствовало 31 нежелательное явление из 41, наблюдавшегося за весь

период исследования. Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями были вирусная инфекция дыхательных путей (6 пациентов; 1,7%), пневмония и бронхит (5 пациентов, 1,4% в каждой из двух нозологий). Четверо (1,1%) пациентов умерли во время исследования: у двух из них была зарегистрирована пневмония, у одного – острый панкреонекроз, у другого – гипоксически-ишемическая энцефалопатия. Ни один из летальных исходов не был связан с РСВ инфекцией.

Девять случаев побочных эффектов были расценены как связанные с применением паливизумаба, из них 8 отнесены к серьезным нежелательным явлениям (все нижеперечисленные за исключением апноэ). Всего связанные с препаратом нежелательные явления были зарегистрированы в 3/359 (0,8%) случаях: у 1 пациента наблюдались пневмония и бронхит, у 1 – вирусная инфекция дыхательных путей, БЛД, кашель, одышка, снижение аппетита и летаргия, у 1 – апноэ. Ни одно из нежелательных явлений, связанных с применением препарата, не привело к летальному исходу.

#### **Обсуждение**

##### **Резюме основного результата исследования**

На фоне профилактического назначения паливизумаба детям раннего возраста из групп высокого риска по развитию тяжелой инфекции наблюдалась низкая частота госпитализаций с подтвержденным диагнозом РСВ инфекции. Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость.

##### **Обсуждение основного результата исследования**

Целью данного исследования являлась оценка влияния иммунопрофилактики паливизумабом на частоту госпитализаций и смертность в связи с РСВ-ассоциированной ИНДП, продолжительность госпитализации и пребывания в отделении

ОИТ, потребность в дополнительном кислороде и искусственной вентиляции легких, развитие сопутствующих заболеваний, а также изучение приверженности рекомендуемой схеме назначения препарата в реальной клинической практике. Исследование проводилось в период эпидемического сезона РСВ с октября 2014 г. по февраль 2015 г. в исследовательских центрах, расположенных в европейской части России и Западной Сибири. Из 359 детей раннего возраста, включенных в исследование, большинство получали иммунопрофилактику паливизумабом в связи с недоношенностью (46,3%) или бронхолегочной дисплазией (41,2%), меньшая доля детей (12,5%) – в связи с гемодинамически значимым ВПС.

Данное исследование в повседневной клинической практике продемонстрировало низкую приверженность рекомендуемой схеме профилактического назначения паливизумаба. Более чем для половины пациентов (206/359; 57,4%) иммунопрофилактика паливизумабом была досрочно прекращена в связи с тем, что указанное в протоколе исследования минимальное количество доз, равное 3, было истолковано как требуемое общее количество доз. У 80/359 (22,3%) детей как минимум одна инъекция паливизумаба была выполнена с нарушением графика введения (пропуск введения или задержка более чем 10 дней). Вместе с тем большинство пациентов (86,9%) в течение эпидемического сезона РСВ инфекции получили три или более инъекции препарата.

В целом, по причине развития ИНДП за период исследования были госпитализированы 11 детей (3,1%; 95% ДИ 1,5–5,4). Из 9 выполненных лабораторных анализов на РСВ положительный результат был зарегистрирован у 1 пациента, и, соответственно, частота госпитализаций в связи с подтвержденной РСВ инфекцией составила 0,3% (1/359), что ниже, чем в исследовании IMpact-RSV (4,8%) [17] и публикации T. Feltes и соавт.

(5,3%) [18]. Вместе с тем результаты исследования были сопоставимы с данными, полученными в рамках других клинических исследований. Так, частота РСВ-ассоциированной госпитализации варьировала от 0 до 5,3% в рандомизированных исследованиях и от 0 до 7,6% в проспективных несравнительных исследованиях и наблюдательных программах (регистрах) [16]. Кроме того, недавний обзор эффективности и безопасности паливизумаба по результатам трех клинических исследований, выполненных в российских исследовательских центрах во время эпидемических сезонов РСВ 2005–2010 гг., показал, что среди 176 пациентов, включенных в число участников, не было зарегистрировано ни одного случая госпитализации в связи с РСВ инфекцией [25].

Единственным пациентом, госпитализированным в связи с подтвержденной РСВ инфекцией, был преждевременно рожденный мальчик с бронхолегочной дисплазией, которому было выполнено 3 инъекции паливизумаба. Продолжительность госпитализации данного пациента составила 46 дней, 35 из которых он провел в ОИТ. Искусственная вентиляция легких для пациента не применялась, а дополнительный кислород подавался в течение 30 дней. Наблюдательный характер данного исследования не позволяет провести сравнительный анализ, однако в ранее выполненных исследованиях была показана тенденция к сокращению сроков госпитализации и снижению потребности в дополнительном кислороде, а также необходимости пребывания в ОИТ и/или искусственной вентиляции легких у пациентов, получавших паливизумаб, по сравнению с пациентами, которым назначали плацебо.

В целом иммунопрофилактика паливизумабом хорошо переносилась участниками исследования. Всего в ходе исследования нежелательные явления были зарегистрированы в 19/359 (5,3%) случаях; не отмечалось нежелательных явлений, превышающих по частоте

5%. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были вирусная инфекция дыхательных путей, пневмония, бронхит и ринит. Эти данные схожи с результатами по безопасности, полученными в рамках других исследований паливизумаба. В ходе исследования не наблюдалось нежелательных явлений, приводящих к преждевременному прекращению иммунопрофилактики препаратом. Из 41 зарегистрированного нежелательного явления 33 были признаны серьезными, из них 8 – связанными с применением изучаемого препарата.

В период исследования зарегистрированы 4 летальных исхода, ни один из которых не был связан с применением препарата или РСВ инфекцией. Доля детей, у которых, по мнению исследователя, нежелательные явления были связаны с применением паливизумаба, составила 0,8% (3 ребенка), что ниже, чем по итогам базовых зарубежных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (11% в исследовании IMpract-RSV [17] и 7,2% в исследовании T. Feltes и соавт. [18]).

#### **Ограничения исследования**

Следует отметить, что данное исследование имеет ряд ограничений. Так, приблизительно у 57% детей наблюдалось досрочное прекращение иммунопрофилактики паливизумабом. В то же время примерно 87% из них получили три или более инъекции и около 84% не имели прерываний или более чем 10-дневных задержек в назначении препарата. Учитывая, что протоколом исследования рекомендовалось выполнение как минимум трех инъекций паливизумаба, предполагается, что вышеописанный фактор не оказал существенного влияния на результаты исследования. Однако стоит отметить, что ретроспективные исследования показали более высокий риск РСВ-ассоциированной госпитализации среди детей с частичным соблюдением рекомендуемой схемы иммунопрофилактики паливизумабом

по сравнению с детьми, которые получили полный курс препарата [26, 27]. В связи с тем, что данное исследование являлось наблюдательным и не включало группу контроля, не представлялось возможным провести сравнительный анализ эффективности препарата. Вместе с тем в рандомизированных клинических исследованиях было показано, что частота РСВ-ассоциированной госпитализации при назначении плацебо составляла от 4,7 до 10,6%, что значительно выше значения 0,3%, полученного для паливизумаба в представленной работе. Другим ограничением были особенности лабораторно-диагностического обследования в ходе исследования. Только у 9 из 11 госпитализированных детей были выполнены диагностические тесты на РСВ инфекцию. Наиболее распространенным методом анализа являлся экспресс-тест на антигены РСВ, чувствительность которого оценивается как умеренная. Кроме того, применение паливизумаба может влиять на результаты диагностических иммунологических тестов на РСВ, таких как тесты, основанные на определении антигена.

Два данных фактора могли стать причиной получения ложноотрицательных результатов. Поскольку данное исследование являлось наблюдательным, процедуры забора образцов и проведения анализа на РСВ не были стандартизированы. В результате значения, полученные в рамках представленной работы, могут быть заниженными по сравнению с реальной частотой госпитализации в связи с РСВ инфекцией.

#### **Заключение**

Данное наблюдательное проспективное исследование с участием детей групп высокого риска развития тяжелой РСВ инфекции (грудные дети в возрасте  $\leq 6$  мес., рожденные на  $\leq 35$ -й нед. беременности, и дети раннего возраста  $\leq 24$  мес. с БЛД или ВПС) продемонстрировало низкую частоту РСВ-ассоциированной госпитализации

(1/359; 0,3%) при иммунопрофилактике паливизумабом. Терапия препаратом хорошо переносилась и имела благоприятный профиль польза/риск, однако отмечалась низкая приверженность рекомендуемой схеме профилактического назначения паливизумаба. Необходимы дальнейшие проспектив-

ные исследования с целью оценки эффективности препарата в повседневной клинической практике у детей групп высокого риска с другими медицинскими состояниями.

#### Источник финансирования

Дизайн, проведение и финансовая поддержка исследования обе-

спечивались компанией AbbVie Inc. Компания AbbVie Inc. участвовала в интерпретации данных, их проверке и одобрении данной статьи.

#### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить. ■

#### Список литературы

1. Glezen W.P., Taber L.H., Frank A.L., Kasel J.A. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J. Dis Child.* – 1986; 140 (6): 543–546. doi: 10.1001/archpedi.1986.02140200053026.
2. Hall C.B. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *New Engl J. Med.* – 2001; 344 (25): 1917–1928. doi: 10.1056/NEJM200106213442507.
3. Yanney M., Vyas H. The treatment of bronchiolitis. *Arch Dis Child.* – 2008; 93 (9): 793–798. doi: 10.1136/adc.2007.128736.
4. Thompson W.W., Shay D.K., Weintraub E., et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA.* – 2003; 289 (2): 179–186. doi: 10.1001/jama.289.2.179.
5. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* – 2012; 380 (9859): 2095–2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
6. Nair H., Nokes D.J., Gessner B.D., et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* – 2010; 375 (9725): 1545–1555. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60206-1.
7. Tatochenko V., Uchaikin V., Gorelov A., et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children  $\leq 2$  years of age hospitalized with lower respiratory tract infections in the Russian Federation: a prospective, multicenter study. *Clin Epidemiol.* – 2010; 2: 221–227. doi: 10.2147/CLEP.S12279.
8. Law B.J., Carbonell-Estrany X., Simoes E.A. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective. *Respir Med.* – 2002; 96 (Suppl B): S1–S7. doi: 10.1053/rmed.2002.1294.
9. Simoes E.A. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet.* – 1999; 354 (9181): 847–852. doi: 10.1016/S0140-6736(99)80040-3.
10. Figueras-Aloy J., Carbonell-Estrany X., Quero J; IRIS Study Group. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33–35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* – 2004; 23 (9): 815–820. doi: 10.1097/01.inf.0000136869.21397.6b.
11. Law B.J., Langley J.M., Allen U., et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J.* – 2004; 23 (9): 806–814.
12. Цыбалова Л.М., Смородинцева Е.А., Карпова Л.С. и др. Значение РС-вирусной инфекции в эпидемиологии и этиологии ОРВИ у детей младшего возраста // *Лечащий врач.* – 2015. – №4. – С. 56. [Cybalova L.M., Smorodintseva E.A., Karpova L.S., et al. The role of RSV disease in the epidemiology and etiology of acute respiratory viral infections in young children. *Practitioner.* – 2015; (4): 56. (In Russ).]
13. Kamal-Bahl S., Doshi J., Campbell J. Economic analyses of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* – 2002; 156 (10): 1034–1041. doi: 10.1001/archpedi.156.10.1034.
14. Johnson S., Oliver C., Prince G.A., et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent *in vitro* and *in vivo* activity against respiratory syncytial virus. *J. Infect Dis.* – 1997; 176 (5): 1215–1224. doi: 10.1086/514115.
15. Checchia P.A., Nalysnyk L., Fernandes A.W., et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med.* – 2011; 12 (5): 580–588. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182070990.
16. Wegzyn C., Toh L.K., Notario G., et al. Safety and effectiveness of palivizumab in children at high risk of serious disease due to respiratory syncytial virus infection: a systematic review. *Infect Dis Ther.* – 2014; 3 (2): 133–158. doi: 10.1007/s40121-014-0046-6.
17. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics.* – 1998; 102 (3 Pt 1): 531–537. doi: 10.1542/peds.102.3.531.
18. Feltes T.F., Cabalka A.K., Meissner H.C., et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J. Pediatr.* – 2003; 143 (4): 532–540. doi: 10.1067/S0022-3476(03)00454-2.



19. Pedersen O., Herskind A.M., Kamper J., et al. Rehospitalization for respiratory syncytial virus infection in infants with extremely low gestational age or birthweight in Denmark. *Acta Paediatr.* – 2003; 92 (2): 240–242. doi: 10.1111/j.1651-2227.2003.tb00533.x.
20. Simon A., Ammann R.A., Wilkesmann A., et al. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur J. Pediatr.* – 2007; 166 (12): 1273–1283. doi: 10.1007/s00431-007-0426-y.
21. Lacaze-Masmonteil T., Roze J.C., Fauroux B. Incidence of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in high-risk children: follow-up of a national cohort of infants treated with Palivizumab as RSV prophylaxis. *Pediatr Pulmonol.* – 2002; 34 (3): 181–188. doi: 10.1002/ppul.10175.
22. Frogel M., Nerwen C., Cohen A., et al. Prevention of hospitalization due to respiratory syncytial virus: results from the Palivizumab Outcomes Registry. *J. Perinatol.* – 2008; 28 (7): 511–517. doi: 10.1038/jp.2008.28.
23. Oh P.I., Lanctôt K.L., Yoon A., et al. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes. *Pediatr Infect Dis J.* – 2002; 21 (6): 512–518. doi: 10.1097/00006454-200206000-00007.
24. Mitchell I., Paes B., Li A., Lanctot K.L.; CARESS investigators. CARESS: the Canadian registry of palivizumab. *Pediatr Infect Dis J.* – 2011; 30 (8): 651–655. doi: 10.1097/INF.0b013e31821146f7.
25. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Кешишян Е.С. и др. Безопасность и эффективность применения паливизумаба у детей с высоким риском тяжелой респираторно-синцитиальной вирусной инфекции в Российской Федерации // *Фарматека.* – 2016. – №1. – С. 43–50. [Namazova-Baranova L.S., Turti T.V., Keshishyan E.S., et al. Safety and efficacy of use of palivizumab in children with high risk of severe respiratory syncytial viral infection in the Russian Federation. *Farmateka.* – 2016; (1): 43–50. (In Russ).]
26. Krilov L.R., Masaquel A.S., Weiner L.B., et al. Partial palivizumab prophylaxis and increased risk of hospitalization due to respiratory syncytial in a Medicaid population: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatr.* – 2014; 14: 261. doi: 10.1186/1471-2431-14-261.
27. Stewart D.L., Ryan K.J., Seare J.G., et al. Association of RSV-related hospitalization and non-compliance with palivizumab among commercially insured infants: a retrospective claim analysis. *BMC Infect Dis.* – 2013; 13: 334. doi: 10.1186/1471-2334-13-334.

# Роль экспресс-диагностики в выборе рациональной терапии инфекций, вызванных стрептококками группы А у детей



**У.А. Ахметова** – магистрант 2 года обучения,  
М.А. Моренко – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой, научный руководитель,  
Р.И. Розенсон – д.м.н., профессор кафедры, консультант  
АО «Медицинский университет Астана», кафедра «Детские болезни №1», г. Астана

**Острые респираторные инфекции (ОРИ) по-прежнему доминируют в общей структуре инфекционной заболеваемости среди детей, показатели которых ежегодно остаются высокими и не имеют тенденции к снижению [1, 2]. Среди них острый тонзиллофарингит является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. В большинстве случаев этиология фарингита вирусная. Распространенным возбудителем, при выделении которого в 100% случаев необходима антибактериальная терапия, является  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (БГСА). Поэтому вопрос установления этиологии фарингита/тонзиллита является крайне важным. «Золотым стандартом» диагностики наиболее распространенной формы стрептококковой инфекции – острого тонзиллофарингита – остается микробиологическое исследование [3]. Однако его относительная сложность, высокая стоимость, недостаточная доступность и отсроченность получения результата ограничивают его использование в регулярной практике врачей. В последние десятилетия широко применяются методы экспресс-диагностики, основанные на прямом выявлении стрептококкового антигена в мазках с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки, позволяющие получить результат через 5–6 минут с высокой специфичностью и чувствительностью (более 95%). Во многих странах Европы использование экспресс-тестов в амбулаторной практике является рутинным методом диагностики. Статья посвящена проблеме распространенности (БГСА) инфекции у детей, и рассмотрены перспективы использования подобных методов в Казахстане.**

**Ключевые слова:** острый тонзиллофарингит, дети,  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А, экспресс-тест.

U.A. Akhmetova – the 2-year master's student, M.A. Morenko – D.M.S., Professor, Head of the department, Scientific adviser, R.I. Rozenson – D.M.S., Professor of the department, consultant  
JSC Medical University Astana, Department of Childhood Illness №1, Astana

## **The role of rapid diagnosis in the choice of rational treatment of infections caused by group A streptococci in children**

Acute respiratory infections (ARI) still dominate the overall structure of infectious morbidity among children, whose rates remain high each year and do not tend to decrease. Among them, acute tonsillopharyngitis is one of the most frequent causes of seeking medical help. In most cases, the etiology of pharyngitis is viral. A common causative agent, in which, in 100% of cases, antibacterial therapy is necessary,  $\beta$ -hemolytic streptococcus of group A (BHSA) is required. Therefore, the question of establishing the etiology of pharyngitis/tonsillitis is extremely important. The «gold standard» for diagnosing the most common form of streptococcal infection, acute tonsillopharyngitis, is microbiological research. However, its relative complexity, high cost, lack of accessibility and delay in obtaining a result, limit its use in the regular practice of doctors. In recent decades, rapid diagnostic methods based on direct detection of streptococcal antigen in smears from the surface of the tonsils and/or the posterior pharyngeal wall have been widely used, resulting in 5–6 minutes with high specificity and sensitivity (over 95%). In many European countries, the use of rapid tests in ambulatory practice is a routine diagnostic method. The article is devoted to the problem of prevalence (BHSA) infection in children, and the prospects for using such methods in Kazakhstan are considered.

У.А. Ахметова – 2-ші жыл магистранты, М.А. Моренко – м.ғ.д., профессор, кафедра менгерушісі, ғылыми жетекшісі, Р.И. Розенсон – м.ғ.д., кафедра профессоры, кеңесші

«Астана Медициналық Университеті» А.Қ., №1 балалар аурулар кафедрасы, Астана

### **Балалардағы А тобы стрептококкынан туындаған инфекциялардың ұтымды емін таңдауда тез диагностиканың рөлі**

Балалардың арасында инфекциялық аурудың жалпы құрылымы өткір респираторлы жұқпалы аурулардың (ЖРИ) бұрынғысынша басым болып келеді, олардың саны жыл сайын жоғары болып келеді және төмендеу үрдісі байқалмайды. Олардың ішінде жедел тонзиллофарингит – медициналық көмекке барудың ең көп тараған себептерінің бірі. Көп жағдайда фарингит этиологиясы вирустық болып табылады. 100% жағдайларда бактерияға қарсы терапия қажет болатын әдеттегі қоздырушы агент, А тобындағы β-гемолитикалық стрептококк қажет (АБГС). Сондықтан фарингит/тонзиллит этиологиясы мәселесі өте маңызды. Стрептококк инфекциясының, өткір тонзиллофарингиттің ең таралған формасын диагностикалауға арналған «алтын стандарт» микробиологиялық зерттеулер болып табылады. Дегенмен, оның салыстырмалы күрделілігі, жоғары құны, қол жетімділіктің жоқтығы және нәтижені алудың кешігуі дәрігерлердің тұрақты тәжірибесінде пайдалануды шектейді. Соңғы онжылдықта стрептококктық антигеннің беткейлері мен/немесе артқы қабырғасының қабырғасынан бетінде тікелей анықталатын жылдам диагностикалық әдістер кеңінен пайдаланылды, соның нәтижесінде 5–6 минут жоғары ерекшелік пен сезімталдық (95% астам). Көптеген еуропалық елдерде амбулаторлық тәжірибеде жедел сынақтарды қолдану – бұл күнделікті диагностикалық әдіс. Мақалада балалардағы таралу (АБГС) инфекциясының проблемасына арналған және Қазақстанда мұндай әдістерді қолдану перспективалары қарастырылады.

Острое воспаление слизистой оболочки глотки – фарингит и небных миндалин – тонзиллит является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. В соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра, выделяются стрептококковый фарингит (J02.0) и стрептококковый тонзиллит (J03.0). При описании инфекции ротоглотки в ведущих зарубежных изданиях широко используются взаимозаменяемые термины тонзиллофарингит и фарингит, причем под первым зачастую понимается поражение как слизистой глотки, так и миндалин [4].

Ежегодно в США врачами общей практики и педиатрами осуществляется до 15 млн. консультаций в связи с подобной жалобой [5, 6]. Тонзиллофарингит клиническими проявлениями напоминает типичную картину инфекционного мононуклеоза, вызываемого EBV [7]. Реже, 30% случаев заболевания у детей и 10% у взрослых составляют бактериальные фарингиты, наиболее важный и частый возбудитель среди которых – β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*) [8]. Некоторые авторы считают значимым этиологическим фактором долю других бактериальных возбудителей, таких как: β-гемолитический стрептококков групп С и G, *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.*, атипичных возбудителей – *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* [8, 9]. Нередко этиология заболевания остается не-

выясненной [10]. Следует отметить, что под терминами стрептококковый тонзиллофарингит, стрептококковый фарингит в научной литературе подразумевается только заболевание, вызванное БГСА.

Инфекционные заболевания, вызванные БГСА, требуют обязательного назначения системной антибактериальной терапии. Следовательно, крайне важным является вопрос установления этиологии фарингита/тонзиллита, что связано с опасностью развития серьезных осложнений. К ранним гнойным осложнениям относятся: паратонзиллярный абсцесс, абсцесс окологлоточного пространства, флегмона шеи и др., тогда как к поздним относятся такие иммунологически опосредованные осложнения, как: острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) и гломерулонефрит. Данные Кокрановского систематического обзора, включавшего 27 доказательных исследований, опубликованных в 1966–2006 гг., показывают, что назначение антибиотиков при боли в горле существенно снижает вероятность как поздних негнойных (острая ревматическая лихорадка), так и ранних гнойных (средний синусит, паратонзиллярный абсцесс) осложнений [11]. В то же время антибактериальную терапию проводят большинству пациентов с синдромом острого тонзиллофарингита, который занимает лидирующую позицию по необоснованному назначению противомикробных средств в мире, поскольку

не предупреждает развитие бактериальных осложнений, ведет к бессознательному увеличению стоимости лечения, способствует развитию нежелательных лекарственных реакций [12, 13]. По данным фармакоэпидемиологических исследований антимикробной химиотерапии, в Турции пациентам с клинической картиной острого тонзиллофарингита в 95% случаев назначают антибактериальные препараты [14]. В Российской Федерации получены аналогичные данные – 95% [15], и лишь немного отличаются – в США и Испании 73% и 80,9%, соответственно [16, 17]. Избыточная антибактериальная нагрузка ведет к росту резистентности бактерий к антибиотикам, к риску возникновения нежелательных реакций на антибиотики и повышению затрат на лечение в каждом частном случае. Наряду с этим, выбор антибактериальных препаратов для терапии фарингита не является рациональным, и в 71% случаев назначаются антибиотики, которые не рекомендуются для терапии стафилококкового фарингита [18].

Масштабность проблемы обусловлена объективными сложностями дифференциальной диагностики синдрома острого тонзиллофарингита по этиологическому признаку. Тем не менее, налеты на небных миндалинах могут быть в равной степени симптомом как стрептококкового тонзиллофарингита, так и многих острых респираторных вирусных инфекций, инфекционного мононукле-



оза, орофарингеального кандидоза. В нескольких крупных отечественных и зарубежных исследованиях было убедительно продемонстрировано, что ни клиническая картина, включающая наличие налетов на небных миндалинах и лихорадку, ни уровень маркеров воспаления таких как: лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево, концентрация С-реактивного белка и прокальцитонина, не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных тонзиллитов, соответственно не могут быть достаточным основанием для назначения антибактериальной терапии [19, 20].

Невысокая диагностическая ценность отдельных симптомов и лабораторных показателей привела к созданию ряда ориентировочных клинических шкал (Walsh, 1975; Breese, 1977; Centor, 1981; McIsaac, 1998), которые позволяют определить вероятность стрептококковой (БГСА) этиологии тонзиллофарингита по сочетанию клинических признаков [21]. Применение данных шкал в клинической практике действительно уменьшило назначение антибактериальных препаратов по поводу острого тонзиллофарингита во многих странах. В повседневной практике наиболее распространенной в применении является шкала Сентора в модификации Мак-Айзека, которая приведена в таблице 1. Шкала включает 4 клинических критерия, каждый из которых оценивается в 1 балл:

- температура тела >38°C;
- отсутствие кашля;
- увеличение и болезненность шейных лимфоузлов;
- отечность миндалин и наличие в них экссудата.

Также шкала содержит возрастной критерий: возраст от 3 до 14 лет оценивается в 1 балл, от 15 до 44 лет – в 0 баллов, при возрасте пациента 45 лет и более от суммы отнимается 1 балл. Вероятность стрептококкового тонзиллофарингита менее 10% составляет при суммарной оценке в 1 балл. При повышении суммы баллов данная вероятность также уве-

Таблица 1. Шкала Мак-Айзека

Критерий		Оценка
Температура тела >38°C		1
Отсутствие кашля		1
Увеличение и болезненность лимфоузлов		1
Отечность миндалин и наличие экссудата		1
Возраст, лет		
3–14		1
15–44		0
45 и более		-1
Баллы	Риск БГСА-инфекции, %	Тактика
0	1–2	Нет необходимости в дальнейшем обследовании и лечении
1	5–10	Бактериологическое исследование мазка, антибиотик при положительном результате
2	11–17	
3	28–35	
≥4	51–53	Эмпирическое лечение (при высокой лихорадке, плохом общем состоянии и недавнем начале) и бактериологическое исследование

личивается, но даже при оценке в 4–5 баллов она составляет около 52% [21]. Для регулярной клинической практики шкала Сентора в модификации Мак-Айзека весьма удобна, однако ее диагностическая ценность невысока. Поэтому на сегодняшний день верификация БГСА является наиболее обоснованным показанием для назначения антибактериального препарата при остром тонзиллофарингите. С целью избежания гиподиагностики метод определения БГСА в ротоглотке должен одновременно обладать максимальной чувствительностью и, как следствие, развития осложнений иметь высокую специфичность для уменьшения необоснованной лекарственной нагрузки.

Традиционным методом верификации данного заболевания является бактериологическое исследование, позволяющее выявить не только БГСА, но и других возможных бактериальных возбудителей болезни, а также определить чувствительность бактерий к антибиотикам. Проведение бактериологического исследования сопряжено с рядом объективных трудностей: биоматериал для анализа в течение

двух часов необходимо доставить в специализированную лабораторию, в случаях нарушения правил его забора либо транспортировки, диагностическая ценность исследования существенно снижается. Необходимо учитывать, что окончательный результат может быть получен не ранее чем через двое суток [22]. Срок ожидания результата бактериологического исследования в действительности зачастую превышает и эти сроки, а забор материала производится на следующее после визита врача утро, когда пациенту уже назначен антибиотик. Из-за перечисленных недостатков и относительно высокой стоимости культуральное исследование выполняется в лишь в 2% случаев [23]. В ряде европейских стран имеются аналогичные тенденции. Так, в Хорватии бактериологический анализ назначают 54% больных, а проводят лишь 4,2% [24]. При невозможности выполнения культурального исследования риск бактериальной этиологии процесса «компенсируется» назначением антибиотиков, как уже было сказано выше, и в большинстве случаев оказывается нерациональным [25].

Ранняя диагностика стрептококковой этиологии тонзиллофарингита имеет большое клиническое значение, которое позволяет в самом начале заболевания назначить обоснованную антибактериальную терапию. Это ведет к уменьшению длительности болезни, существенному уменьшению риска ранних осложнений и значительному сокращению периода заразности пациента, что, в свою очередь, снижает вероятность распространения стрептококковой инфекции. Идентификация стрептококкового тонзиллофарингита остается актуальной и в том случае, если она не была проведена на раннем этапе. Отмечено, что даже отсроченное назначение антибактериальной терапии, вплоть до 9-го дня от начала болезни значительно уменьшает риск развития наиболее опасного осложнения – острой ревматической лихорадки [26]. На позднем этапе заболевания верификация возбудителя и назначение терапии могут иметь эпидемиологическое значение, так как предотвращают формирование носительства БГСА.

В связи с этим, в случае если пациент с острым тонзиллофарингитом обратился к врачу в период реконвалесценции, целесообразно как можно раньше провести микробиологическое исследование.

Основное преимущество экспресс-диагностики в сравнении со стандартным бактериологическим методом – это скорость получения результатов и возможность его выполнения «прямо у постели больного». Большинство методов основано на экстракции группоспецифического карбогидратного антигена стрептококка группы А из стрептококков, находящихся в образце. В настоящее время помимо латекс-агглютинации разработаны новые технологии

с выделением группы А стрептококк-специфической rRNA последовательности. Чувствительность таких тестов колеблется от 77 до 95%, а специфичность – от 86 до 100% [27]. Мета-анализ исследований диагностической ценности экспресс-тестов на БГСА за период с 2000 по 2009 г. показал, что чувствительность метода колеблется от 65,6 до 96,4%, специфичность – от 68,7 до 99,3%, а прогностичность положительного и отрицательного результата – в пределах 59,4–97,4 и 87,8–98%, соответственно [28].

Зарегистрированный в России экспресс-тест «Streptatest» («Biosynex S.A.», Франция), отличается высокой достоверностью: чувствительность – 96,8%, специфичность – 94,7%, прогностичность положительного результата – 98,9%, прогностичность отрицательного результата – 98,9%. Именно этот экспресс-тест был рекомендован Управлением по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA) к рутинному использованию для диагностики стафилококкового фарингита в США, а во Франции он вошел в систему государственного возмещения затрат при их использовании. По данным испытания с участием 525 пациентов, общая корреляция с культуральным бактериологическим исследованием составила 95,2% (при  $p=0,95$ ) [29]. В сравнении с показателями, описанными выше в мета-анализе, можно с уверенностью утверждать о высоком качестве данного метода экспресс-диагностики. «Streptatest» занял 2-е место в британском сравнительном анализе 5 тестовых систем, опередив конкурентов по стабильности

читаемого результата и продолжительности хранения. Лидирующая позиция экспресс-теста по ценовой политике, охарактеризованная как превосходная, является особенно актуальной на сегодняшний день в условиях развития отечественного здравоохранения [30]. В случае отрицательного результата экспресс-диагностики, направленной на выявление БГСА, рекомендуется проведение симптоматической терапии. При этом необходимо учитывать, что возбудителями острого тонзиллофарингита могут быть другие бактерии, грибы, а также вирусно-бактериальные ассоциации. В подобных случаях возможно отказаться от использования системных антибиотиков и назначить в качестве этиотропной терапии местные антимикробные препараты [31]. STREPTATEST является ценным диагностическим индикатором в работе педиатров с остро заболевшими детьми в этиологической диагностике тонзиллита. Расширение знаний практических врачей о современных возможностях качественной и доступной экспресс-диагностики стрептококковой инфекции является посылкой данной публикации. Экспресс-метод диагностики стрептококкового тонзиллита применяется во многих странах мира и позволяет за несколько мин получить результат, обладающий высокими диагностическими характеристиками. К сожалению, несмотря на доступность, данный метод экспресс-диагностики до сих пор не получил широкого распространения в нашей стране. Учитывая высокие значения специфичности и чувствительности экспресс-тестов для выявления БГСА-инфекции в сравнении с традиционным культуральным методом, не вызывает сомнений, что для рационального выбора терапии при остром тонзиллофарингите у детей прежде всего целесообразно рекомендовать повсеместное внедрение таких тестов, главным образом на уровне амбулаторной службы, в практику семейного врача, а также в приемные и инфекционные отделения стационаров. ■



## Список литературы

1. Смирнова Г.И. Часто болеющие дети – профилактика и реабилитация // Москва, 2012–2013.
2. Краснов В.В. Острые респираторные инфекции у детей (рациональная терапия) // Пособие для врачей / под ред. В.В. Краснова. – М., 2011. – С. 37–91.
3. Дарманян А.С., Малахова А.Е., Старовойтова Е.В. и др. Экспресс-диагностика острого стрептококкового тонзиллита. Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012; 4 (1): 53–56.
4. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (J00–J06) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://xn-10-9cd8bl.com/J00-J99/J00-J06> (дата обращения 20.05.2018).
5. Белов Б.С. Современные подходы к антибактериальной терапии А-стрептококкового тонзиллита. Consillium medicum. Инфекции и антимикробная терапия. – 2000; 2 (2): 164–168.
6. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., Kaplan E.L., Lee G., Martin J.M., van Beneden C. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. Adv. Access published September 9, 2012.
7. Ebell M.H. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis // Am. Fam. Physician. – 2004. – Vol. 70. – №7. – P. 1279–1287.
8. Antibiotic treatment of children with sore throat / J.A. Linder [et al.] // JAMA. – 2005. – Vol. 294. – №18. – P. 2315–2322.
9. Bisno A.L. Acute pharyngitis // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – №3. – P. 205–211.
10. Brook I., Dohar J.E. Management of group A beta-haemolytic streptococcal pharyngotonsillitis in children. J. Fam. Pract. – 2006; 55 (12): 1–11.
11. Del Mar C.B. Antibiotics for sore throat / C.B. Del Mar, P.P. Glasziou, A.B. Spinks // Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – Vol. 18. – №4. CD000023.
12. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике: практические рекомендации / А.А. Баранов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикроб. химиотерапия. – Т. 9. – №3. – С. 200–210.
13. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections / D.R. Nash [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2002. – Vol. 156. – №11. – P. 1114–1119.
14. Козлов С.Н., Страчунский Л.С., Рачина С.А. Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Тер. архив. – 2004; 5: 45–51.
15. Leblebicioglu H., Canbaz S., Peksen Y., Gunaydin M. Physicians' antibiotic prescribing habits for upper respiratory tract infections in Turkey. J. Chemother. – 2002; 14 (2): 181–184.
16. Linder J.A., Stafford R.S. Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians: a national survey, 1989–1999. JAMA. – 2001; 286 (10): 1181–1186.
17. Ochoa Sangrador C., Vilela Fernandez M., Cueto Baelo M., Eiros Bouza J.M., Inglada Galiana L. Appropriateness of treatment of acute pharyngotonsillitis according to the scientific evidence. Ann. Pediatr. (Barc.). – 2003; 59 (1): 31–40.
18. Vital and health statistics. From the Center for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics. Ambulatory health-care visits by children: principal diagnosis and place of visit. Series 13, No.137. Available from URL: <http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr13/sr13137.pdf>.
19. Дарманян А.С. Совершенствование методов диагностики и лечения острых тонзиллитов у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010.
20. Voccazzi A., Garotta M., Pontari S., Agostoni C.V. Streptococcal tonsillopharyngitis: clinical vs. microbiological diagnosis. Infez. Med. – 2011; 19 (2): 100–105.
21. Шпынев К.В. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита / К.В. Шпынев, В.А. Кречиков // Клиническая микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2007. – Т. 9. – №1. – С. 20–33.
22. Отвагин И.В. Современные аспекты диагностики инфекций, вызванных стрептококками группы А / И.В. Отвагин, Н.С. Соколов // Клиническая микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2011. – Т. 13. – №3. – С. 223–230.
23. Antibiotic treatment of children with sore throat / J.A. Linder [et al.] // JAMA. – 2005. – Vol. 294. – №18. – P. 2315–2322.
24. Maizia A. Diagnostic strategies for acute tonsillitis in France: a costeffectiveness study / A. Maizia, L. Letrillart, C. Colin // Presse Med. – 2012. – Vol. 41. – №4. – P. 195–203.
25. Portier H. New strategies for angina case management in France / H. Portier, M. Grappin, P. Chavanet // Bull. Acad. Natl. Med. – 2003. – Vol. – 187. – №6. – P. 1107–1116.
26. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American heart association rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease committee of the Council on cardiovascular disease in the young, the Interdisciplinary council on functional genomics and translational biology, and the Interdisciplinary council on quality of care and outcomes research: endorsed by the American academy of pediatrics / M.A. Gerber [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 119. – №11. – P. 1541–1551.
27. Балабанова Р.М., Гришаева Т.П. Диагностика и антибактериальная терапия острого стрептококкового тонзиллита // Consillium Medicum. Справочник поликлинического врача. Оториноларингология. – 2005; 3 (2): 2–4.
28. Ruiz-Aragon J., Rodriguez Lopez R., Molina Linde J.M. Evaluation of rapid methods for detecting *Streptococcus pyogenes*. Systematic review and meta-analysis. Ann. Pediatr. (Barc.). – 2010; 72 (6): 391–402.
29. Регистрационные многоцентровые исследования FDA: [www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHReports](http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHReports).
30. Lasseter G.M., McNulty C.A., Richard Hobbs F.D., Mant D., Little P. *In vitro* evaluation of five rapid antigen detection tests for group A beta-haemolytic streptococcal sore throat infections. Fam. Pract. – 2009; 26 (6): 437–444.
31. Этиопатогенетическая терапия острых фарингитов: методические рекомендации / Сост. С.В. Рязанцев. – СПб., 2007. – 40 с.



УДК 616.24-002-085.33

## Эффективность и безопасность джозамицина при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии в рутинной клинической практике: результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы

А.Г. Чучалин<sup>1</sup> – д.м.н., профессор, академик РАН, директор, председатель правления РРО, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог, А.С. Белевский<sup>1</sup> – д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-пульмонолог, Я.В. Семко<sup>2</sup> – врач-пульмонолог, Е.Н. Чуприна<sup>3</sup> – врач-пульмонолог, М.А. Карнаушкина<sup>4</sup> – к.м.н., врач-пульмонолог, И.В. Бердзенадзе<sup>5</sup> – врач-пульмонолог, Н.Е. Волкова<sup>6</sup> – врач-пульмонолог, Е.И. Чарикова<sup>7</sup> – к.м.н., врач-пульмонолог, Н.М. Кочеткова<sup>8</sup> – врач-пульмонолог, Е.Г. Шуганов<sup>9</sup> – д.м.н., профессор, врач-пульмонолог, Л.А. Кронина<sup>10</sup> – к.м.н., врач-пульмонолог, А.М. Матишева<sup>11</sup> – врач-пульмонолог

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская поликлиника №130» Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>3</sup> ГБУЗ «Городская поликлиника №4» Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>4</sup> ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России», филиал №2, г. Москва

<sup>5</sup> ГБУЗ «Диагностический центр №3» Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>6</sup> ГБУЗ «Диагностический центр №5» Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>7</sup> ГБУЗ «Городская поликлиника №180» Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>8</sup> ГБУЗ «Городская поликлиника №187» Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>9</sup> ГБУЗ «Клинико-диагностический центр №4» Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>10</sup> МБУЗ «Домодедовская центральная городская больница» «Городская детская поликлиника» Филиал №1, Московская обл., г. Домодедово

<sup>11</sup> ГБУЗ «Городская поликлиника №131» Департамента здравоохранения г. Москвы

**С целью изучения эффективности и безопасности препарата джозамицин при лечении пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией (ВП) в рутинной клинической практике реализована неинтервенционная проспективная многоцентровая наблюдательная программа. Пациентам (n=104) с рентгенологически подтвержденным диагнозом ВП в качестве антибактериального препарата назначался джозамицин (Вильпрафен® Солютаб®, таблетки диспергируемые 1000 мг). По данным оценки клинической эффективности терапии у 95,6% пациентов отмечалось полное выздоровление, у 3,3% – клинически значимое улучшение, отсутствие эффекта от проводимой терапии – лишь в 1 (1,1%) случае. При контрольном рентгенологическом обследовании отрицательной динамики не выявлено ни у одного пациента. По результатам наблюдательной программы при лечении пациентов с нетяжелой ВП в амбулаторных условиях показаны высокая эффективность (>95%) и хороший профиль безопасности препарата.**

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, джозамицин, диспергируемые таблетки, Вильпрафен® Солютаб®, рутинная клиническая практика, антибиотикотерапия.

A.G. Chuchalin<sup>1</sup>, A.S. Belevskiy<sup>1</sup>, Ya.V. Semko<sup>2</sup>, E.N. Chuprina<sup>3</sup>, M.A. Karnaukhina<sup>4</sup>, I.V. Berdzenadze<sup>5</sup>, N.E. Volkova<sup>6</sup>, E.I. Charikova<sup>7</sup>, N.M. Kochetkova<sup>8</sup>, E.G. Shuganov<sup>9</sup>, L.A. Kronina<sup>10</sup>, A.M. Matisheva<sup>11</sup>

<sup>1</sup> Federal institution «Pulmonology Research Institute», Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

<sup>2</sup> State Institution «The City Outpatient Clinic N130», Moscow Healthcare Department, Moscow

<sup>3</sup> State Institution «The City Outpatient Clinic N4», Moscow Healthcare Department, Moscow

<sup>4</sup> Federal Institution «Therapeutic and Rehabilitational Center of the Ministry of Economic Development and Trade, branch N2, Moscow

<sup>5</sup> State Institution «The Diagnostic Center N3», Moscow Healthcare Department, Moscow

<sup>6</sup> State Institution «The Diagnostic Center N5», Moscow Healthcare Department, Moscow

<sup>7</sup> State Institution «The City Outpatient Clinic N180», Moscow Healthcare Department, Moscow

<sup>8</sup> State Institution «The City Outpatient Clinic N187», Moscow Healthcare Department, Moscow

<sup>9</sup> State Institution «The Clinical and Diagnostic Center N4», Moscow Healthcare Department, Moscow

<sup>10</sup> Municipal Institution «Domodedovo Central City Hospital» and «The City Pediatric Outpatient Clinic, branch N1», Domodedovo, Moscow region

<sup>11</sup> State Institution «The City Outpatient Clinic N131», Moscow Healthcare Department, Moscow

### **Efficacy and safety of josamycin in patients with non-severe community-acquired pneumonia in routine clinical practice: results of a prospective multicenter observational program**

**Aim.** A goal of this non-interventional prospective multicenter observational program was to evaluate efficacy and safety of josamycin in patients with non-severe community-acquired pneumonia (CAP) in routine clinical practice. **Methods.** Patients (n=104) with radiological signs of pneumonia were treated with josamycin (Wilprafen® Solutab®, dispersible tablets 1000 mg). Complete resolution of CAP was achieved in 95,6% of patients, a clinically significant improvement was seen in 3,3% of patients and a lack of effect was seen in 1 (1,1%) patient. Radiological follow-up did not reveal worsening in any patients. **The results** of this study have demonstrated that josamycin was highly effective (>95%) and had a good safety profile in outpatients with non-severe CAP.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, josamycin, dispersible tablets, Wilprafen® Solutab®, routine clinical practice, antibacterial therapy.

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее распространенным заболеваниям и считается одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней. По приблизительным статистическим подсчетам заболеваемость ВП в Российской Федерации достигает 14–15%, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн. [1, 2]. При этом при нетяжелом течении ВП и своевременном начале рациональной антибиотикотерапии возможно амбулаторное лечение пациентов с существенным уменьшением (приблизительно в 20 раз) расходов на лечение за счет сокращения количества госпитализаций и сроков нетрудоспособности [3].

Согласно рекомендациям Российского респираторного общества и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, при рутинной микробиологической диагностике в амбулаторных условиях не оказывается существенного влияния на выбор антимикробного препарата, и ее проведение необязательно (категория доказательности В). Выбор стратегии эмпирического назначения антибактериальных средств в амбулаторных условиях в первую очередь основывается на наличии или отсутствии сопутствующих заболеваний и предшествующей антибактериальной терапии. Больным без сопутствующих заболеваний, не принимавшим в последние 3 мес. антимикробных препаратов, рекомендован пероральный прием амоксициллина или макролидов,

а у пациентов с сопутствующими заболеваниями или принимавших в последние 3 мес. (внутри) антимикробные препараты следует рассмотреть целесообразность сочетанного приема аминопенициллина/ингибитора β-лактамаз с макролидом или новым фторхинолоном [1, 4–6].

На сегодняшний день одним из наиболее перспективных препаратов из группы макролидов считается джозамицин, обладающий высокой активностью в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *S. pyogenes* (в т.ч. ряда штаммов, устойчивых к эритро-, кларитро-, рокситро- и азитромицину), а также атипичных микроорганизмов (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) [6–8]. Согласно последним данным, в Российской Федерации, к сожалению, отмечается неуклонный рост уровня резистентности основного возбудителя инфекций дыхательных путей – пневмококка – к макролидам в целом. Однако наибольшее значение данный показатель проявил по отношению к 14- и 15-членным представителям данной группы антибактериальных препаратов (азитромицин и кларитромицин) и достиг таких значений, когда использование данных препаратов (наиболее часто применяемых в амбулаторных условиях) эмпирически становится нерациональным. В то же время это пока не касается 16-членных представителей макролидов, поэтому джозамицин может рутинно использоваться при

лечении инфекций дыхательных путей при оказании амбулаторно-поликлинической помощи [9]. Известно, что препарат обладает хорошими фармакокинетическими свойствами, проявляющимися в виде тропности к фагоцитирующим клеткам – макрофагам, фибробластам, полиморфно-ядерным гранулоцитам, с которыми джозамицин транспортируется в очаг воспаления, создавая там эффективный уровень концентрации [10].

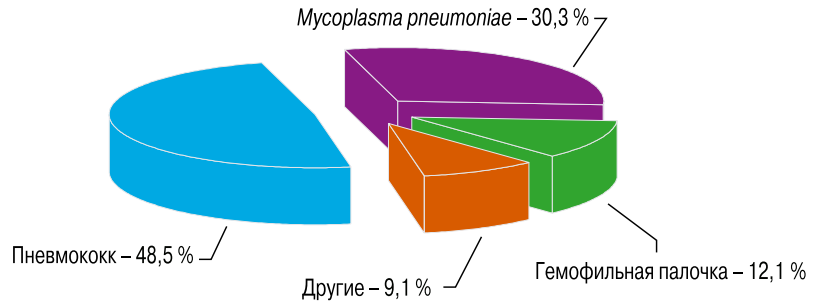
В ряду оральных форм антибактериальных препаратов заслуженную популярность завоевала форма джозамицина в виде диспергируемых таблеток – Вильпрафен® Солютаб®. Особенностью данной формы является заключение активного вещества в микрогранулы, защищающие его от неблагоприятного воздействия агрессивных компонентов желудочного сока. При этом абсорбция действующего вещества происходит в щелочной среде двенадцатиперстной кишки и верхнего отдела тощей кишки, что гарантирует стабильную биодоступность препарата при пероральном приеме и практически обеспечивает «инъекционную эффективность» в таблетированной форме [11–13]. Указанными уникальными свойствами данной формы – диспергируемой таблетки, наряду с другими достоинствами джозамицина (создание высоких концентраций в бронхолегочной ткани, низкая частота лекарственных взаимодействий, а также хороший профиль

безопасности и эффективность), проверенными 30-летним опытом, определяются преимущества его применения при ВП, особенно у амбулаторных пациентов [14].

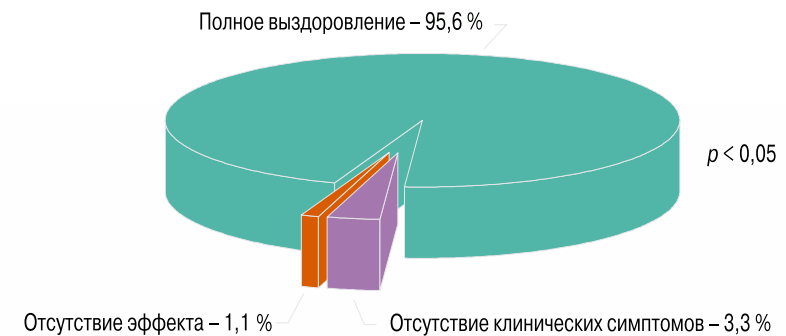
Целью данного исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения джозамицина в рутинной клинической практике у пациентов с ВП легкой и средней степени тяжести.

**Материалы и методы**

В период с января по июнь 2014 г. на базе 10 амбулаторных лечебных учреждений (Москва) была проведена неинтервенционная проспективная многоцентровая наблюдательная программа, в которую после подписания информированного согласия были включены пациенты с ВП (n=104; средний возраст – 46,8±13,5 года). Легкая степень ВП установлена у 84 (80,8%) больных, средняя – у 20 (19,2%). Клинический диагноз был подтвержден результатами рентгенографии органов грудной клетки, после чего пациенту рекомендован прием джозамицина в форме диспергируемых таблеток 1000 мг. В соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению препарата продолжительность лечения джозамицином составляет от 5 до 21 дня в зависимости от характера и тяжести инфекции [8]. Как указано в Национальном клиническом обзоре по диагностике, лечению и профилактике ВП, средняя длительность терапии составляет 7 дней [1]. Критериями исключения из программы являлись: невозможность приема препарата внутрь; наличие противопоказаний к применению джозамицина в соответствии с утвержденной инструкцией о медицинском применении препарата; беременность; участие в других клинических исследованиях. При сборе данных для реализации программы предусматривалось 3 визита в клинику: визит включения в исследование и начала терапии (1-й), визит завершения лечения (2-й) и визит последующего наблюдения через 7±2 дня



**Рисунок 1.** Оценка частоты выявления определенного типа возбудителя ВП в мокроте пациентов с моноинфекцией



**Рисунок 2.** Оценка клинической эффективности терапии ВП джозамицином в рамках 2-го визита (n=90)

после завершения терапии (3-й). В рамках данной наблюдательной программы проводились диагностические и лечебные процедуры, входящие в обычную клиническую практику при ведении пациентов с ВП.

Ко всем регистрируемым показателям применялась описательная статистика, включая частоту и проценты для качественных показателей, минимальное и максимальное значения, среднее арифметическое и стандартное отклонение (SD) для количественных показателей. Статистический анализ выполнялся в системе SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows XP).

**Результаты и обсуждение**

У всех пациентов перед включением в исследование клинически и рентгенологически был верифицирован диагноз ВП легкой или средней степени тяжести. При выполнявшемся по показаниям микробиологическом исследовании у 38 (36,5%) больных выявлен характерный бактериальный возбу-

дитель ВП в образцах мокроты. При этом у 33 (86,8%) пациентов был обнаружен только 1 возбудитель (в порядке убывания частоты обнаружения: пневмококк, *Mycoplasma pneumoniae*, гемофильная палочка и др.), а у 5 (13,2%) – сочетание нескольких возбудителей (чаще всего пневмококка и гемофильной палочки). Подробный этиологический спектр возбудителей ВП продемонстрирован на рис. 1.

Несмотря на то, что по данным анамнеза, у 16,4% пациентов в течение 1 мес. до включения в исследование был установлен эпизод антибиотикотерапии (пенициллины, макролиды или цефалоспорины; длительность в среднем – 5–6 дней), обнаруженные в образцах мокроты штаммы микроорганизмов в 100% случаев не проявили антибиотикорезистентности к перечисленным препаратам.

Оценка эффективности проводимой терапии джозамицином производилась на основании анализа результатов анкетирования врачей-исследователей и изучения динамики показателей клиниче-



Таблица. Динамика клинико-лабораторных показателей

Показатель*	1-й визит	2-й визит
ЧСС в минуту, М±m	83,9±8,0	72,0±6,2
ЧДД ≥20 в минуту, n	34	11
Температура ≥37,5°C, n	87	1

**Примечание:** ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; \* –  $p < 0,05$ .

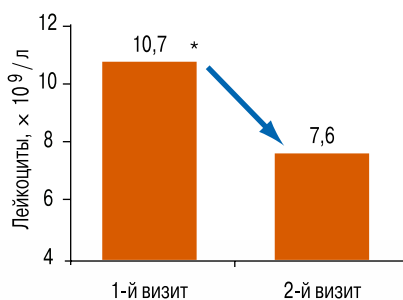
ской и рентгенографической симптоматики ВП.

Согласно данным общей оценки клинического ответа, по окончании курса терапии джозамицином ( $n=90$ ) полное выздоровление пациентов наступило в 86 (95,6%) случаях, разрешение клинических симптомов – в 3 (3,3%) случаях, отсутствие эффекта проводимой терапии выявлено только в 1 (1,1%) случае, в котором потребовалась замена антибактериального препарата (рис. 2). При анализе клинического ответа на исследуемую терапию в зависимости от возраста, а также от возбудителя ВП показано, что выздоровление зафиксировано в большинстве случаев, вне зависимости от возрастных особенностей и выявленного возбудителя ВП.

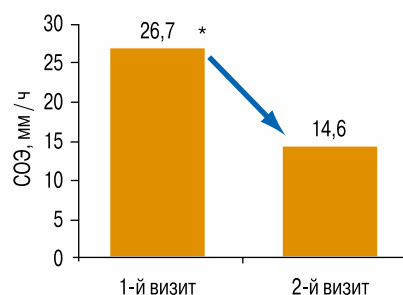
По результатам оценки рентгенологического обследования пациентов, проведенного в конце терапевтического курса, отрицательной динамики не выявлено ни у одного пациента, что позволяет сделать вывод о благоприятном профиле эффективности исследуемой терапии препаратом джозамицин.

Наряду с рентгенологическими данными, доказательством высокой эффективности проводимого лечения служила достоверная положительная динамика клинико-лабораторных показателей (см. таблицу; рис. 3, 4).

У 86 из 87 пациентов ко 2-му визиту отмечены нормализация температуры тела и полное устранение интоксикационного синдрома. По результатам контрольного лабораторного обследования по завершении антибактериальной терапии джозамицином выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровня лейкоцитов (у 60% – полное уstra-



**Рисунок 3.** Динамика среднего значения уровня лейкоцитов в крови после курса антибактериальной терапии джозамицином; \* –  $p < 0,05$



**Рисунок 4.** Динамика среднего значения показателя СО₂ после курса антибактериальной терапии джозамицином; \* –  $p < 0,05$

нение лейкоцитоза) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Помимо высокой эффективности, отмечена хорошая переносимость джозамицина. Так, в 78 (84,8%) случаев лечение переносилось очень хорошо, в 12 (13%) – удовлетворительно. В ходе исследования было зафиксировано 2 нежелательных явления в виде легкой тошноты, связь с приемом препарата была расценена как возможная. Отмены препарата и назначения дополнительной лекарственной терапии не потребовалось.

Помимо показателей безопасности и эффективности терапии,

большое значение имеет удобство приема лекарственного средства, которое влияет на приверженность проводимой терапии. Комплаентность к приему джозамицина в форме диспергируемой таблетки на протяжении данного исследования составила 100%.

Важнейшим шагом при ВП после постановки диагноза является выбор наиболее подходящего с точки зрения эффективности и безопасности антибактериального препарата, который практически всегда назначается эмпирически, особенно в амбулаторных условиях. В связи с этим проведение подобных неинтервенционных проспективных многоцентровых наблюдательных программ имеет большое значение при мониторинге эффективности медикаментозной терапии в рутинной клинической практике.

Основными факторами, определяющими клиническую эффективность антибактериальных препаратов, являются спектр их действия, фармакокинетические свойства и уровень резистентности возбудителей. Выявленные в данном исследовании возбудители и их сочетание соответствуют ранее представленным описаниям этиологической структуры ВП в Москве [1, 7].

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение джозамицина в качестве эмпирической терапии ВП способствует выздоровлению в подавляющем большинстве случаев благодаря эффективной эрадикации возбудителя. Подобная высокая эффективность обусловлена 2 важными факторами: с одной стороны, в сравнении с 14-, 15-членными макролидами, для джозамицина характерен меньший уровень резистентности

наиболее частого возбудителя – *S. pneumoniae*, высокая активность по отношению к атипичной флоре, а также значительно менее выраженная способность индуцировать антибиотикорезистентность; с другой стороны, уникальной лекарственной формой джозамицина (диспергируемая таблетка) определяется стабильная биодоступность препарата при пероральном приеме, когда в тканях быстро создаются высокие концентрации, необходимые для эрадикации возбудителей ВП. Сохранение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам имеет огромное социально-экономическое значение, т.к. улучшаются

прогнозы здоровья и жизни населения, снижаются экономические затраты на оказание медицинской помощи.

Расширяющаяся доказательная база клинической эффективности на фоне сохраняющегося уровня микробиологической активности джозамицина (в отличие от 14- и 15-членных макролидов) и более чем 30-летний опыт применения позволяют рассматривать его в качестве надежного и безопасного препарата 1-й линии при терапии ВП нетяжелого течения [15–17].

### Заключение

На основании результатов наблюдательной программы, прове-

денной в амбулаторно-поликлинических учреждениях Москвы, сделано заключение, что применение препарата Вильпрафен® Солютаб®, таблетки диспергируемые 1000 мг («Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Нидерланды) высокоэффективно (>95%) при лечении пациентов с диагностированной нетяжелой ВП в амбулаторных условиях. Продемонстрирован благоприятный профиль переносимости и безопасности джозамицина, а нежелательные явления, связанные с его приемом, соответствовали имеющимся сведениям о безопасности препарата и в настоящем исследовании являлись ожидаемыми. ■

### Список литературы

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей. – Москва; 2010.
2. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., Сон И.М. Основные итоги развития специализированной медицинской помощи больным пульмонологического профиля на территории Российской Федерации за период 2004–2010 гг. Пульмонология. – 2012; 3: 5–16.
3. Лещенко И.В. Макролиды и внебольничная пневмония. Право выбора за врачом. Практическая пульмонология. – 2014; 1: 15–21.
4. Синопальников А.И. Внебольничная пневмония у взрослых. Consilium Medicum. – 2007; 9 (3): 516.
5. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A. et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. – 2011; 52 (4): e56–93.
6. Прохорович Е.А. Внебольничная пневмония. Медицинский совет. – 2012; 1: 12–19.
7. Карагодина Ю.Я., Захарова Н.К., Холод О.Л. и др. Безопасность и эффективность новой формы джозамицина при инфекциях дыхательных путей у взрослых: Результаты проспективного наблюдательного исследования. Пульмонология. – 2009; 5: 98–106.
8. Белоусов Ю.Б., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Эффективность и безопасность джозамицина при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии: Результаты многоцентрового клинического исследования. Клини. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2007; 9 (1): 48–56.
9. Malhotra-Kumar S., Lammens C., Coenen S. et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. – 2007; 369 (9560): 482–490.
10. Сидоренко С.В., Волкова М.О., Калиногорская О.С. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae*: клиническое значение и тенденции распространения. Вестник практического врача. – 2014; 2 (3): 9–15.
11. Rollins D., Good J. Jr, Martin R. The role of atypical infections and macrolide therapy in patients with asthma. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2014; 2 (5): 511–517.
12. Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. – 2014; 6: 4–6.
13. Таточенко В.К. Джозамицин в педиатрической практике. Педиатрия. – 2011; 90 (5): 124–128.
14. Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации. – Москва: Престо принт; 2014.
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен® Солютаб® (Wilprafen® Solutab®). Регистрационный номер препарата: ЛС-001632-020811.
16. Lovmar M., Vimberg V., Lukk E. et al. Cisacting resistance peptides reveal dual ribosome inhibitory action of the macrolide josamycin. Biochimie. – 2009; 91 (8): 989–995.
17. Zhao Z., Jin L., Xu Y. et al. Synthesis and antibacterial activity of a series of novel 9-O-acetyl-4'-substituted 16-membered macrolides derived from josamycin. Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2014; 24 (2): 480–484.

Впервые опубликовано в журнале «Пульмонология», №5, 2014 г., стр. 57–61.

# Вильпрафен Солютаб

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета фармации  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
№\_N019264 от 11.01.2019 г.

## Торговое название

Вильпрафен Солютаб

## Международное непатентованное название

Джозамицин

## Лекарственная форма

Таблетки диспергируемые 1000 мг

## Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – джозамицин 1000.0 мг (эквивалентно джозамицину пропионату 1067.66 мг), вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза (L.M.), натрия докунат, аспартам, кремний диоксид коллоидный безводный, ароматизатор клубничный 052311 AP 0551, магния стеарат.

## Описание

Белые или белые с желтоватым оттенком, продолговатой формы таблетки, сладкие, с запахом клубники, с надписью "IOSA" и риской на одной стороне и надписью «1000» - на другой.

## Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного применения. Антибактериальные препараты для системного применения Макролиды, линкозамиды и стрептограмин. Макролиды. Джозамицин. Код АТХ J01FA07

## Фармакологические свойства

### Фармакокинетика

#### Всасывание

После приема внутрь джозамицин быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, прием пищи не влияет на биодоступность.

#### Распределение

Максимальная концентрация джозамицина в сыворотке достигается через 1-4 ч после приема внутрь. Около 15% джозамицина связывается с белками плазмы. Особенно высокие концентрации вещества обнаруживаются в лицевых пазухах, миндалинах, бронхиальном секрете, легких, слюне, поте и слезной жидкости. Концентрация в мокроте превышает концентрацию в плазме в 8-9 раз. Накапливается в костной ткани. Проходит плацентарный барьер, секретируется в грудное молоко.

#### Биотрансформация

Биотрансформация происходит в печени и затрагивает только 40-50% принятого джозамицина. 2 основных метаболита, которые являются гидроксильрованными метаболитами, сохраняют такую же бактериологическую активность с точки зрения качества.

#### Выведение

Период полувыведения составляет порядка 2 часов. Джозамицин метаболизируется в печени до менее активных метаболитов и экскретируется, главным образом, с желчью и калом (около 90%). Экскреция препарата происходит через желудочно-кишечный тракт, с мочой менее 20%.

#### Фармакодинамика

Джозамицин – антибиотик группы макролидов, применяется для лечения бактериальных инфекций; его бактериостатическая активность обусловлена ингибированием синтеза белка бактерий. При создании в очаге инфекции высоких концентраций оказывает бактерицидное действие. Антибактериальный спектр препарата включает грамположительные и грамотрицательные бактерии, в том числе анаэробы. Действует так же на микоплазмы и хламидии.

Незначительно влияет на энтеробактерии, поэтому мало изменяет естественную бактериальную флору желудочно-кишечного тракта. Может быть эффективен при резистентности к эритромицину. Резистентность к джозамицину развивается реже, чем к другим антибиотикам из группы макролидов.

## Показания к применению

Острые и хронические инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- тонзиллит, вызванный бета-гемолитическим стрептококком типа А, в качестве альтернативы бета-лактамам антибиотикам, особенно когда они не могут быть использованы
- острый синусит
- острый бронхит, обострение хронического бронхита
- внебольничная пневмония нетяжелого течения у пациентов, без факторов риска, в отсутствие клинических данных, указывающих на пневмококковую этиологию

В случае подозрения на атипичную пневмонию, макролиды показаны независимо от степени тяжести заболевания.

- инфекции кожи и мягких тканей (дерматозы, осложненные дерматозы, стрептококковая пиодермия, инфекционный дерматит, в частности, рожа, эритразма
- одонтогенные инфекции
- негонококковые инфекции половых органов
- пациентам с аллергией на пенициллины
- носителей инфекций, чувствительных к джозамицину

Следует принимать во внимание официальные клинические рекомендации по рациональной антибактериальной терапии.

## Способ применения и дозы

Диспергируемые таблетки Вильпрафен Солютаб, непосредственно перед приемом, добавьте таблетку в стакан с водой и тщательно перемешайте (минимум 50 мл). Полученную смесь необходимо принять сразу после приготовления. Рекомендуется принимать препарат между приемами пищи.

Рекомендуемая суточная доза для взрослых и детей с массой тела  $\geq 40$  кг составляет от 1 г до 2 г препарата, разделенная на два приема, в зависимости от массы тела и степени тяжести инфекции. В случае необходимости доза может быть увеличена до 3 г в сутки. Суточная доза для детей от 12 до 18 лет от 1 г до 2 г препарата.

Лечение должно быть продолжено в течение более чем 48 часов после прекращения симптомов заболевания и нормализации температуры тела.

## Побочные действия

### Желудочно-кишечные расстройства

Тошнота, рвота, гастралгия, диарея, боль в животе, псевдомембранозный колит

### Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Эритематозная или макулопапулезная сыпь, мультиформная эритема, буллезный дерматоз, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла.

### Нарушения иммунной системы

Реакции гиперчувствительности, такие как зуд, крапивница, отек лица, ангиодистрофия, одышка, реакция и анафилактический шок, сывороточная болезнь

### Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Повышение трансаминазы и щелочные фосфатазы, желтуха, холестатический гепатит или цитолитический гепатит

### Сосудистые расстройства

Пурпура, кожный васкулит

### Метаболизм и расстройства питания

Снижение аппетита (частота неизвестна)

## Отчетность о предполагаемых побочных реакциях

Важное значение имеет сообщение о подозрительных побочных реакциях после авторизации препарата. Это позволяет постоянно контролировать соотношение пользы и риска препарата. Специалисты в области здравоохранения должны сообщать о любой предполагаемой неблагоприятной реакции через национальную систему отчетности.

## Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или вспомогательным веществам, а также к антибиотикам макролидам
- тяжелые нарушения функции печени

## Лекарственные взаимодействия

### Джозамицин / алкалоиды спорыньи

Имеются индивидуальные сообщения об усилении вазоконстрикции после совместного назначения алкалоидов спорыньи и антибиотиков группы макролидов. Поэтому совместное применение джозамицина и эрготамина должно сопровождаться соответствующим контролем состояния больных.



#### *Джозамицин/Цизаприд, пимозид, галофантрин*

Более высокий риск развития желудочковых аритмий, особенно нарушения ритма сердца типа «пируэт» (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия или *torsades de pointes*). Если возможно, необходимо прекратить использование джозамицина. Если нельзя избежать совместного применения, необходим предварительный контроль QT и мониторинг ЭКГ

#### *Джозамицин/Ивабрадин*

Джозамицин повышает концентрацию ивабрадина в плазме крови и, следовательно, увеличивает его побочные эффекты (ингибирование его метаболизма в печени с помощью джозамицина).

*Джозамицин/Колхицин* (повышенное неблагоприятное воздействие колхицина с потенциально смертельными последствиями).

*Джозамицин / Дизопирамид* (риск расширения побочных эффектов: тяжелой гипогликемии, удлинения интервала QT и тяжелых желудочковых аритмий, особенно типа «пируэт» (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия или *torsades de pointes*)).

Необходимо проводить регулярный клинический, биологический и электрокардиографический мониторинг.

#### *Джозамицин / антигистаминные препараты*

После совместного назначения препарата и препаратов, содержащих терфенадин и астемизол, может отмечаться замедление выведения терфенадина или астемизола, что в свою очередь может приводить к развитию угрожающих жизни сердечных аритмий, обусловленных удлинением интервала QT.

#### *Джозамицин / ксантины*

Некоторые представители антибиотиков группы макролидов замедляют элиминацию ксантинов (теофиллина), что может привести к возможной интоксикации. Клинико-экспериментальные исследования указывают на то, что джозамицин оказывает меньшее влияние на выделение теофиллина, чем другие антибиотики группы макролидов.

#### *Джозамицин / триазолам*

Джозамицин может увеличивать эффект триазолама и вызывать сонливость. В случае передозировки триазолама рекомендуется временно приостановить лечение препаратом.

#### *Джозамицин / циклоспорин / такролимус*

Совместное назначение джозамицина и циклоспорина может вызывать повышение уровня циклоспорина/такролимуса в плазме крови и создание нефротоксической концентрации циклоспорина/такролимуса в крови. Следует регулярно контролировать концентрацию циклоспорина/такролимуса в плазме.

#### *Джозамицин / бромокриптин*

Джозамицин может увеличивать действие бромокриптина мезилата и вызывать сонливость, головокружение, атаксию. В случае применения бромокриптина мезилата рекомендуется временно приостановить лечение препаратом.

*Джозамицин* в незначительной степени влияет на систему цитохрома P450, подавляя метаболизм и повышая концентрацию в плазме крови непрямых антикоагулянтов, карбамазипина, вальпроевой кислоты, дизопирамида.

#### *Джозамицин/ Карбамазепин*

Джозамицин вызывает повышение концентрации карбамазепина в плазме с признаками передозировки из-за снижения метаболизма в печени. Необходим клинический мониторинг и, при необходимости сокращение дозировки карбамазепина.

#### *Джозамицин / пероральные антикоагулянты*

Джозамицин может усилить действие пероральных антикоагулянтов, подавляя синтез витамина К кишечными бактериями. При кровотечении, рекомендуется приостановить лечение джозамицином и/или пероральными антикоагулянтами, и назначить витамин К в зависимости от тяжести кровотечения или степени коагулопатии на основании протромбинового времени INR.

#### *Джозамицин / Силденафил*

При совместном применении силденафила и джозамицина может повышаться концентрация силденафила в плазме крови с риском развития гипотензии. Начните лечение силденафилом при самой низкой дозе в сочетании с джозамицином.

### **Особые указания**

У пациентов с заболеваниями печени может повыситься концентрация препарата в плазме крови. Таким пациентам препарат назначают с осторожностью. При лечении пациентов с гепатобилиарной недостаточностью более 15 дней, следует проводить исследование функции печени.

Сообщалось о случаях развития псевдомембранозного колита при применении джозамицина, поэтому важно обсудить этот диагноз у пациентов с тяжелой диареей во время или после лечения джозамицином. В этой ситуации адекватные терапевтические меры должны быть начаты незамедлительно. Препараты, которые ингибируют перистальтику кишечника, противопоказаны в этой ситуации.

Джозамицин обычно не рекомендуется в сочетании со следующими препаратами: эбастин, алкалоиды спорыньи (бромокриптин, каберголин, лизурид, перголид), триазолам, галофантрин, дизопирамид, такролимус.

Применение джозамицина должно быть осторожным у пациентов с известной гиперчувствительностью к эритромицину или другим макролидными антибиотикам.

Наблюдается перекрестная резистентность к другим антибиотикам класса макролидов.

Следует учитывать возможность перекрестной устойчивости к различным макролидам.

Одновременное назначение джозамицина и антигистаминных препаратов, содержащих терфенадин или астемизол, следует проводить с осторожностью, так как джозамицин задерживает выведение этих препаратов, что может привести к сердечной аритмии.

#### *Беременность и лактация*

Имеются ограниченные данные об использовании джозамицина во время беременности. Джозамицин проникает в грудное молоко. Применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания может быть назначено если потенциальная польза превышает риск.

Большинство макролидов проникает в грудное молоко. Концентрация джозамицина в молоке, равна или превышает концентрацию в плазме. Однако, количество, принимаемое новорожденным, остается минимальным по сравнению с педиатрическими дозами. Основным риском является изменение кишечной флоры ребенка. В результате возможно грудное вскармливание. В случае возникновения расстройств пищеварения у младенца (кишечный кандидоз, диарея) необходимо прерывать грудное вскармливание (или приём препарата).

В случае использования цизаприда у новорожденных или грудных детей, применение антибиотика-макролида матерью противопоказано в качестве меры предосторожности из-за возможности возникновения лекарственного взаимодействия у детей в виде нарушения ритма сердца типа «пируэт» (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия или *torsades de pointes*).

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*  
Препарат не влияет на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами.

### **Передозировка**

*Симптомы:* усиление побочных эффектов (тошнота, диарея).

*Лечение:* поддерживающая и симптоматическая терапия. Обеспечение достаточного поступления жидкости в организм.

### **Форма выпуска и упаковка**

По 5 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилдихлоридной и фольги алюминиевой.

По 2 контурных ячейковых упаковки 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**

3 года. Не использовать по истечении срока годности!

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **Наименование и страна организации-производителя**

Фамар Лион, 29 авеню Шарль де Голль, 69230 Сен-Жени-Лаваль, Франция

### **Наименование и страна держателя**

#### **регистрационного удостоверения**

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

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

ТОО Астеллас Фарма

050059, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Аль-Фараби 15,

БЦ «Нурлы Тау», корпус 4В, офис 19-4В-10

Телефон/факс +7 727 311 13 88/89/90

Pharmacovigilance.KZ@astellas.com

# Уровень активности ренина плазмы у пациентов с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии



Е.Л. Селезнева, Т.В. Жданова – д.м.н., профессор, Л.А. Маслова – к.м.н.,  
Е.В. Кузнецова – к.м.н.  
ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ, г. Екатеринбург

**Хроническая обструктивная болезнь (ХОБЛ) легких часто сочетается с артериальной гипертензией (АГ). Одним из общих факторов развития этой патологии является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Изучена активность ренина плазмы у больных с сочетанием ХОБЛ и АГ и у больных с АГ; в группе больных с сочетанием ХОБЛ и АГ, разделенных по типу структурных изменений легочной ткани, и больных с АГ.**

**Ключевые слова:** активность ренина плазмы, артериальная гипертензия, бронхопульмонология, лор-заболевания, сердечно-сосудистая патология, симпозиум, хроническая обструктивная болезнь легких, кардиология, ЛОР-патология.

E.L. Selezneva, T.V. Zhdanova, L.A. Maslova, E.V. Kuznetsova

## The level of plasma renin activity in patients with combination of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is often combined with hypertension (AH). One of the common factors in the development of this pathology is the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. Plasma renin activity in patients with combination of COPD and AH and patients with AH; in patients in groups with a combination of COPD and AH, separated by structural changes in lung tissue and patients with AH was studied.

**Keywords:** plasma renin activity, arterial hypertension, bronchopulmonary, ENT-diseases, cardiovascular pathology, chronic obstructive pulmonary disease, cardiology, ENT pathology.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является распространенным заболеванием с легочными и системными проявлениями. Нередко ХОБЛ ассоциирована с сердечно-сосудистой патологией, которую можно рассматривать в качестве системного проявления хронической обструктивной болезни легких. Частота артериальной гипертензии (АГ) у больных ХОБЛ достаточно высока [1–3]. Нейрогуморальная регуляция, в частности активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), является важнейшим общим патогенетическим фактором развития АГ и ХОБЛ [4–6]. Проявляется активация данной системы преимущественно за счет повышения ангиотензина II и альдостерона. Повышение уровня данных гормонов приводит к вазо-

констрикции, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, увеличению объема циркулирующей крови, появлению и росту провоспалительных медиаторов в крови, что инициирует или усугубляет ремоделирование сосудов большого и малого кругов кровообращения [7]. Применение различных групп лекарственных средств, подавляющих активность РААС, способствует различным положительным эффектам со стороны дыхательной системы, среди которых: улучшение функции внешнего дыхания и дыхательной мускулатуры, уменьшение легочного воспаления, замедление склеротических и фибротических процессов в сосудах легких и т.д. [8, 9]. С другой стороны, назначение всем пациентам с ХОБЛ препаратов, блокирующих элементы РААС, зачастую приво-

дит к нежелательным эффектам, таким как кашель, гипотензия, гиперкалиемия и т.д. [10]. В разных клинических ситуациях при наличии множества симптомов у пациента сложно выделить наиболее значимые в определении тяжести заболевания и тактики ведения. В исследовании изучался уровень активности ренина плазмы у пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ, больных с АГ и в группах больных с сочетанием ХОБЛ и АГ, разделенных по типу структурных изменений легочной ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

**Целью** настоящего исследования было сравнить уровень активности ренина плазмы пациентов с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии, пациентов

с артериальной гипертензией и в группах больных с сочетанием ХОБЛ и АГ, разделенных по типу структурных изменений легочной ткани по данным МСКТ.

### Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе пульмонологического отделения ОКБ №1 г. Екатеринбурга. В работу были включены 86 пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ, средний возраст  $62,50 \pm 4,02$  года, и 23 пациента с АГ в контрольной группе, средний возраст  $62,43 \pm 1,25$  года. Диагноз хронической обструктивной болезни легких был установлен в соответствии с «Глобальной стратегией диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» от 2014 г. Всем пациентам определяли уровень активности ренина плазмы. Больным с ХОБЛ проводилось рентгенологическое исследование легких с помощью МСКТ. Пациенты с сочетанием ХОБЛ и АГ были поделены на группы в соответствии со структурными изменениями легочной ткани по данным МСКТ. В работе сравнивали уровень активности ренина плазмы в группе больных с сочетанием ХОБЛ и АГ (группа 1) и пациентов с АГ (группа 2). Затем оценили уровень активности ренина плазмы (АРП) среди больных с сочетанием ХОБЛ и АГ, разделенных по типу структурных изменений легочной ткани.

В первой группе – 15 пациентов с диффузной центрилобулярной эмфиземой, во второй – 13 больных с сочетанием диффузной центрилобулярной эмфиземы и диффузного пневмосклероза, в третьей – 13 пациентов с диффузным пневмосклерозом, в четвертой – 18 пациентов с буллезной эмфиземой, в пятой – 13 пациентов с бронхоэктазами, в шестой – 14 пациентов без патологических изменений по данным МСКТ, и в седьмую группу вошли 23 пациента с АГ с уровнем среднесуточного артериального давления (АД) не выше  $160/100$  мм рт.ст. Группы были сравнимы по возрасту, данным АД. Уровень среднесуточного систоли-

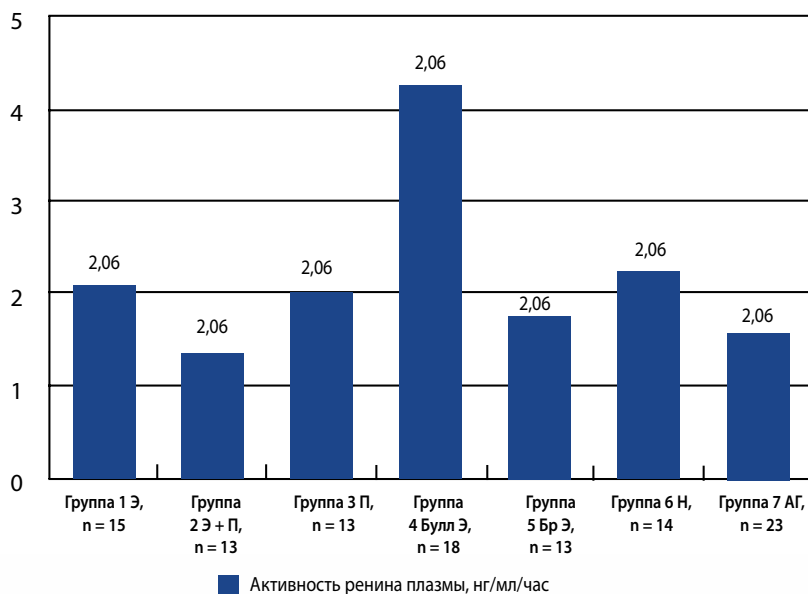


Рисунок. Уровень активности ренина плазмы у пациентов с ХОБЛ и контрольной группы

ческого артериального давления по группам:  $139,26 \pm 0,39$ ,  $139,46 \pm 0,42$ ,  $138,84 \pm 0,42$ ,  $139,88 \pm 0,36$ ,  $138,38 \pm 0,42$ ,  $139,92 \pm 0,40$ ,  $138,56 \pm 0,42$  мм рт.ст. соответственно,  $p > 0,05$ . Уровень среднесуточного диастолического артериального давления по группам:  $85,66 \pm 0,48$ ,  $84,69 \pm 0,51$ ,  $85,38 \pm 0,51$ ,  $86,38 \pm 0,43$ ,  $85,15 \pm 0,51$ ,  $85,57 \pm 0,49$ ,  $84,95 \pm 0,37$  мм рт.ст. соответственно,  $p > 0,05$ . Пациенты с артериальной гипертензией получали лекарственные препараты из групп блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов кальциевых каналов.

Критериями включения в исследование были:

- наличие хронической обструктивной болезни легких II–IV степени тяжести;
- наличие артериальной гипертензии до  $160/100$  мм рт.ст.

Критериями исключения из исследования были:

- прогрессирующая или злокачественная артериальная гипертензия;
- любые нарушения ритма и проводимости;
- фракция выброса менее 50% по результатам эхокардиографии;
- эндокринная патология.

АРП оценивали радиоиммунологическим методом с помощью наборов IMMUNOTECH с исполь-

зованием анализатора Perkin Elmer. МСКТ проводилась на аппарате Philips Brilliance 64 толщиной томографического среза 2 мм.

С целью оценки нормальности распределения признаков применялась визуальная оценка частотного распределения с использованием критерия эксцесса, асимметрии и Шапиро-Уилка. Для сравнения групп применялся однофакторный дисперсионный анализ. При нормальном распределении параметров различия между группами рассчитывались по критерию множественных сравнений Тьюки-Крамера. При ненормальном распределении признаков использовался критерий множественных сравнений Z по Крускалу-Уоллису с поправкой Бонферрони. Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждения

Сравнивали уровень АРП среди пациентов в общей группе с сочетанием ХОБЛ и АГ (группа 1) и больных с АГ (группа 2). Получено достоверно большее значение уровня АРП у пациентов с ХОБЛ и АГ (рис.).

Далее сравнивали уровень АРП в группах пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ, разделенных по типу



Таблица. Уровень активности ренина плазмы пациентов с ХОБЛ и АГ, разделенных по типу структурных изменений легочной ткани

Исследуемый параметр	Группа 1 n=15	Группа 2 n=13	Группа 3 n=13	Группа 4 n=18	Группа 5 n=13	Группа 6 n=14	Группа 7 n=23	Достоверность (p)
Активность ренина плазмы, нг/мл/час								
М±m	2,06±0,20	1,38±0,21	2±0,22	4,25±0,18	1,76±0,22	2,25±0,21	1,6±0,17	p (1–2–3–4–5–6–7) >0,05
Медиана	1,90	1,30	1,90	4,55	1,30	3,10	1,60	
Распределение	Ненормальное	Ненормальное	Ненормальное	Ненормальное	Ненормальное	Ненормальное	Ненормальное	p (4–1, 2, 3, 5, 6, 7) <0,05

структурных изменений легочной ткани, и пациентов с АГ. В группе пациентов с буллезной эмфиземой зафиксирован достоверно более высокий уровень активности ренина плазмы.

Данные активности ренина плазмы пациентов с ХОБЛ и АГ, разделенных по типу структурных изменений легочной ткани по МСКТ, и контрольной группы представлены в таблице.

В настоящем исследовании определен достоверно больший уровень АРП у больных с сочетанием ХОБЛ и АГ в сравнении с пациентами с АГ. Результаты свидетельствуют о большей активации РААС у пациентов с ХОБЛ и АГ, которую можно объяснить гипоксемией у таких больных. Влияние вентиляционных

нарушений на повышение активности РААС подтверждается данными литературы [11]. Впервые изучен уровень АРП в группах пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ, разделенных в соответствии со структурными изменениями легочной ткани по данным МСКТ. Относительно высокий уровень нейрогуморальной активации у пациентов с буллезной эмфиземой выявляется также вследствие нарушений вентиляционно-перфузионных отношений и более тяжелой гипоксемии. При буллезной эмфиземе патологический процесс локализуется преимущественно в дистальном отделе ацинуса, затрагивая непосредственно стенки альвеол [12]. Поэтому, в отличие от других типов структурных изменений легочной ткани и остальных вариантов

эмфиземы, при буллезной форме в большей степени выражено прогрессирующее снижение функционирующей поверхности легких, редукция альвеолярно-капиллярных мембран и снижение диффузии кислорода вследствие этого.

### Выводы

1. Активация компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является важным патогенетическим механизмом развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХОБЛ.

2. Среди больных с сочетанием ХОБЛ, АГ и буллезной эмфиземы нейрогормональная активация происходит в большей степени вследствие более тяжелых вентиляционно-перфузионных нарушений. ■

### Список литературы

1. Кароли Н.А., Ребров А.П. Прединдикторы риска смерти пациентов с ХОБЛ // Пульмонология. – 2007; 3: 77–80.
2. Кароли Н.А., Орлова Е.Е., Маркова А.В. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких // Терапевтический архив. – 2008; 3: 20–23.
3. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008 // J. Am. Med. Assoc. – 2010; 303 (20): 2043–2050.
4. Laragh J.H., Sealey J.E. The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin-angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure // Am. J. Hypertens. – 2011; 24 (11): 1164–1180.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: prevalence, treatment, and control of hypertension – United States, 1999–2002 and 2005–2008 // MMWR Morb. Mortal Weekly Rep. – 2011; 60 (4): 103–108.
6. Sealey J.E., Alderman M.H., Furberg C.D., Laragh J.H. Renin-angiotensin system blockers may create more risk than reward for sodium depleted cardiovascular patients with high plasma renin levels // Am. J. Hypertens. – 2013; 26: 727–738.
7. Sidney S., Sorel M., Quessenberry C.P. Jr. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program // Chest. – 2005; 128: 2068–2075.
8. Forth R., Montgomery H. ACE in COPD: a therapeutic target? // Thorax. – 2003; 58: 556–558.
9. Mascitelli L., Pezzetta F., Tkacova R., Joppa P. Inhibition of the Renin-Angiotensin System in Patients With COPD and Pulmonary Hypertension // Chest. – 2007; 131 (3): 938–939.
10. Ishani A., Weinhandl E., Zhao Z.J. et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction // Am. Coll. Cardiol. – 2005; 45: 391–399.
11. Ратова Л.Г., Зыков К.А., Долгушева Ю.А. Артериальная гипертония и бронхообструктивная патология – особенности клинической картины // Системные гипертензии. – 2012; 1: 54–58.
12. Высоцкий А.Г. Буллезная эмфизема легких: этиология, патогенез, классификация // Новости медицины и фармации // Аллергология, пульмонология и иммунология. – 2008; 265–267.

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», №10, 2018 г., стр. 35–37.

УДК 577.18+616-022

## Разумное применение антибиотиков: от громких заголовков к клинической практике



С.С. Симонов – к.м.н., доцент

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

**Рост устойчивости к антибиотикам основных возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей, быстрое распространение в мире устойчивых штаммов бактерий, уменьшение количества разработок новых антибиотиков – темы, регулярно появляющиеся в заголовках современных научных публикаций. Резистентные бактерии представляют угрозу во всех областях медицины и не исключено, что вскоре человечеству предстоит постантибиотическая эра.**

Предлагаем выйти за рамки громких заголовков и перейти к клиническим решениям данной проблемы, проанализировав текущую ситуацию с антибиотикорезистентностью и тенденции ее распространения в мире, а также рассмотреть проблемные вопросы терапии при отдельных заболеваниях, вызванных устойчивыми к антибиотикам бактериальными возбудителями.

С целью решения проблемы антибиотикорезистентности в различных странах разработаны руководства по рациональной антибиотикотерапии большинства инфекций, учитывающие региональные особенности распространенности и устойчивости возбудителей.

Установлено, что распространенность антибиотикорезистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae* (*Str. pneumoniae*), включая штаммы с перекрестной резистентностью, варьирует в мире, и применение в качестве терапии первой линии  $\beta$ -лактамов антибиотиков, макролидов и фторхинолонов в отдельных регионах утрачивает эффективность в лечении пациентов с инфекциями дыхательных путей (Alpuche C. et al., 2007).

Одним из наиболее важных принципов рациональной антибиотикотерапии является мониторинг резистентности на локальном (региональном) уровне. Учитывая важность последнего для рационального применения антибактериальных средств, во всем мире уже не первый год проводят крупномасштабные эпидемиологические исследования, такие как ALEXANDER project, PROTECT, LIBRA, SENTRY, ANSORP, SIREVA, MYSTIC. Их целью является:

- определить подходы к формированию принципов эмпирического применения антибиотиков и таким образом улучшить качество антимикробной терапии в амбулаторной практике и в стационаре;
- проводить образовательные программы для всех лиц, применяющих антибиотики;
- проводить мониторинг антибиотикорезистентности и способствовать оптимальному применению доступных антибиотиков;
- осуществлять инфекционный контроль в стационаре с целью предотвращения распространения устойчивых штаммов бактерий;

- стимулировать фармацевтическую индустрию к разработке новых молекул, направленных на преодоление проблемы антибиотикорезистентности;
- осуществлять мониторинг локальных и международных данных относительно антибиотикорезистентности, представлять информацию, которая позволит регуляторным органам создать и имплементировать стратегию сдерживания распространения антибиотикорезистентности на ранних стадиях;
- отслеживать распространение мультирезистентности возбудителей на глобальном уровне (Masterton R.G., 2000).

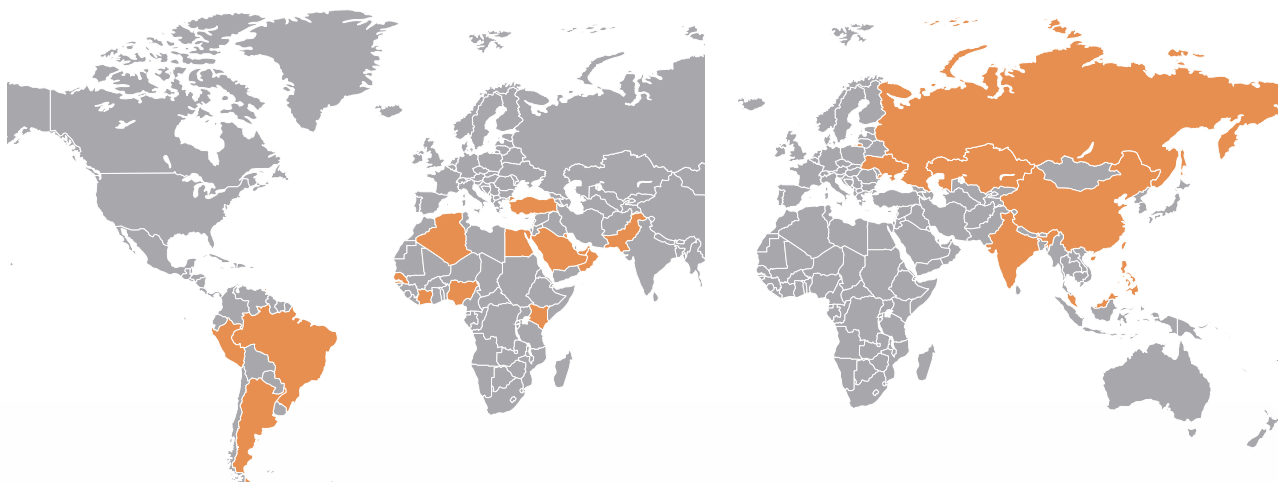
SOAR (Survey Of Antibiotic Resistance) – мультицентровое исследование антибиотикорезистентности респираторных патогенов, инициированное компанией «ГлаксоСмитКляйн» в 2002 г. и в настоящее время осуществляемое в 21 стране мира, в том числе в Украине (рис. 1). В нем используются стандартизованные, признанные на международном уровне, методы определения чувствительности бактерий к антибиотикам,

**Латинская Америка:** Бразилия

**Страны Ближнего Востока:** Турция, Саудовская Аравия, Кувейт, Ливан, Оман, Бахрейн, ОАЭ

**Африка:** Сенегал, Республика Кот-д'Ивуар, Нигерия, Демократическая Республика Конго, Кения

**Европа и Азия:** Украина, Китай, Индия, Малайзия, Сингапур, Таиланд, Пакистан, Корея

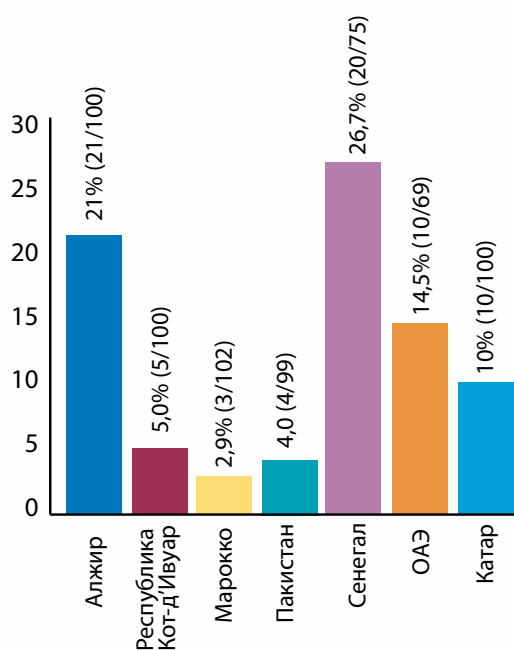


**Рисунок 1.** Страны – участники проекта SOAR (2002 – по настоящее время)

обеспечивающие точность количественных данных (с определением минимальной подавляющей концентрации) и позволяющие выявить даже небольшие изменения резистентности, а также мониторировать ее динамику. Исследование продолжается по настоящее время, однако его результаты постоянно обрабатываются, и некоторые региональные данные уже могут быть использованы в клинической практике. Так, согласно результатам анализа исследования SOAR в 9 странах Африки и Ближнего Востока, сделаны следующие выводы:

- 61,5% штаммов *Str. pneumoniae* являются пенициллинчувствительными, 32,9% обладают промежуточной устойчивостью к пенициллину и 5,6% – пенициллинустойчивы;
- распространенность устойчивых к пенициллину штаммов *Str. pneumoniae* высока в Египте (13,4%) и ОАЭ (10%);
- уровень устойчивости *Str. pneumoniae* к макролидам составляет  $\approx 25\%$ ;
- уровень устойчивости *Str. pneumoniae* высок к тетрациклину (34,6%) и котримоксазолу (47,5%).

Наиболее активными антибиотиками, по критериям Института клинических и лабораторных



**Рисунок 2.** Распространенность штаммов *H. influenzae*, продуцирующих  $\beta$ -лактамазу, по данным исследования SOAR (2007–2009)

стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI), являются цефотаксим (100%), цефтриаксон (99,5%), амоксициллин/клавулановая кислота (99%), офлоксацин (97,6%).

Продукция  $\beta$ -лактамаз одним из основных возбудителей респираторных инфекций – *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) – в соседних странах значительно различается (рис. 2), поэтому переносить

данные исследований, проведенных даже в географически близко расположенных странах, на другие страны не всегда целесообразно.

По данным современных исследований, в мире широко распространены ампициллин/амоксициллин устойчивые штаммы *H. influenzae* – продуценты  $\beta$ -лактамаз. В детской популяции 37–50% штаммов *H. influenzae*, выделенных у детей с инфекциями



верхних дыхательных путей, продуцируют β-лактамазы. Эти данные экстраполированы на острый средний отит и острый бактериальный риносинусит (ОБРС). Анализ данных выявил, что неудачи терапии амоксициллином могут быть связаны с выработкой β-лактамаз, что наглядно продемонстрировано у детей с ОБРС. Практическое применение данных исследований не заставило себя долго ждать. Вследствие повышающейся распространенности штаммов *H. influenzae* – продуцентов β-лактамаз, в 2012 г. Американское общество по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America – IDSA) внесло изменения в рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии ОБРС у детей, заменив амоксициллин на амоксициллин/клавулановую кислоту (Tristram S. et al., 2007; Chow A.W. et al., 2012).

Высокая доля ОБРС у взрослых в настоящее время также обусловлена *H. influenzae*. Как и в детской популяции, внедрение пневмококковых конъюгированных вакцин также оказывает значительное влияние на частоту выделения таких возбудителей, как *H. influenzae* и *Str. pneumoniae*, у взрослых при верхнечелюстном синусите. По данным сравнения довакцинального (1997–2000) и поствакцинального (2001–2005) периодов можно констатировать, что частота выделения *Str. pneumoniae* значительно снизилась – с 46 до 35% соответственно ( $p < 0,05$ ). В то же время частота выделения *H. influenzae* заметно повысилась – с 36 до 43% соответственно ( $p < 0,05$ ) (Brook I. et al., 2006).

В последние десятилетия растущая резистентность *Str. pneumoniae* к макролидам вызывает беспокойство и обуславливает проведение исследований детерминант данного вида устойчивости. Так, 118 устойчивых к макролидам штаммов *Str. pneumoniae* из различных регионов ЮАР проанализированы на наличие генов резистентности в 2001 г. Выявлено, что

67 (56,8%) штаммов содержали ген *erm(B)* и 15 (12,7%) – ген *mef(A)*; 36 (30,5%) – имели как ген *erm(B)*, так и *mef(A)* и были высокорезистентны к эритромицину и клиндамицину. Типирование ДНК с помощью пульс-гель-электрофореза показало, что 83% штаммов принадлежат единственному серотипу *Str. pneumoniae* со множественной устойчивостью 19f (McGee L. et al., 2001). Полученные данные ставят под сомнение рациональность применения макролидов в терапии при инфекциях, вызванных резистентным *Str. pneumoniae*.

Отметим, что результаты исследований резистентности, проводимых в различных регионах, могут существенно отличаться, поэтому клиницистам следует интерпретировать их с осторожностью. Тем не менее, основные принципы антибиотикотерапии, сформулированные на основании последних исследований, могут быть успешно использованы в клинической практике.

Далее остановимся на вопросах, касающихся практических проблем применения антибиотиков в терапии инфекций верхних дыхательных путей.

#### Можно ли сократить период применения антибиотиков при респираторных инфекциях?

Существует две респираторных патологии, при которых назначение антибиотиков не всегда обязательно (острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и острый бронхит). Во всем мире давно существует тенденция к отказу от применения антибиотиков при ОРВИ, поскольку их использование признано нецелесообразным в связи с редким развитием осложнений. Таким образом, частота назначения антибиотиков при ОРВИ во всем мире неуклонно снижается. Что касается острого бронхита, повсеместное назначение антибиотиков продолжается, несмотря на данные о том, что 80–90% случаев этого заболевания имеет вирусную этиологию.

При остром бронхите клиницистам нередко приходится сталкиваться с тяжелой симптоматикой заболевания, однако следует помнить о подавляющей его вирусной этиологии и стараться избегать нерационального применения антибактериальных препаратов при этом диагнозе.

#### Существуют ли принципиальные отличия между украинскими протоколами антибиотикотерапии и рекомендациями по применению антибиотиков в странах Европейского Союза и США?

В отечественных протоколах антибиотикотерапии нет непримиримых противоречий ни с американскими, ни с европейскими рекомендациями. Отсутствуют также значительные отличия с протоколами антибиотикотерапии респираторных инфекций, принятых в Российской Федерации. Все существующие в мире рекомендации по применению антибиотиков составляются по одинаковым принципам. Наблюдаются лишь небольшие отличия в разных государствах, в том числе с учетом локальной резистентности основных возбудителей респираторных инфекций.

#### Влияет ли недавнее применение антибиотика на выбор препарата при терапии инфекций верхних дыхательных путей?

В существующих рекомендациях фактор недавнего применения антибиотика играет важную роль. Если в течение 1 мес. до текущего заболевания пациент принимал определенный антибиотик и у него вновь возникла респираторная инфекция, повторное применение того же препарата нецелесообразно и может привести к снижению эффективности терапии, независимо от выраженности клинической картины. Повторное назначение того же антибиотика оправдано лишь спустя 3 мес. после его предыдущего применения.

После каких антибиотиков для внутримышечного применения наиболее рационально переходить на пероральную форму препарата Аугментин™ (амоксициллина/клавулановой кислоты)?

В первую очередь отметим, что в большинстве случаев предпочтительнее внутривенное введение препарата, нежели внутримышечное. В отличие от внутримышечного и перорального, внутривенное применение препарата обеспечивает стабильную концентрацию действующего вещества, необходимую при тяжелых клинических проявлениях заболевания. Кроме того, согласно существующим рекомендациям по ступенчатой антибиотикотерапии, при переходе с парентерального на пероральное введение следует применять одну и ту же молекулу действующего вещества. Переход на другой антибиотик связан с определенным риском: может сложиться ситуация,

при которой конкретный возбудитель не будет попадать в терапевтическое окно препарата. Следовательно, переход необходимо осуществлять с парентеральной на пероральную форму одного и того же препарата (например, препарат Аугментин™).

**Существует ли необходимость применения антимикотических препаратов при применении амоксициллина в высоких дозах?**

Для назначения антимикотических препаратов существуют четкие показания, предусматривающие лечение пациента в условиях стационара и применение длительных курсов антибиотикотерапии в высоких дозах, которые включают несколько видов антибиотиков. Антимикотические препараты также показаны к применению у пациентов после хирургических операций при наличии дренажей или катетеров. При амбулаторной

терапии 1–2 курсами антибиотика применение антимикотических препаратов не оправдано.

**В каких случаях следует назначать пробиотик при терапии амоксициллином/клавулановой кислотой?**

Безусловно, после применения любого антимикробного средства у пациента возможно нарушение микробиоценоза кишечника. Отметим, что благодаря высокой биодоступности амоксициллин/клавулановая кислота оказывает меньшее негативное влияние на микрофлору желудочно-кишечного тракта, нежели другие антибиотики с относительно низкой биодоступностью. В большинстве случаев после курса применения антибиотика в течение 7–12 дней, в том числе при амбулаторном лечении пациента с пневмонией, назначение пробиотика не требуется, а микрофлора желудочно-кишечного тракта пациента восстанавливается самостоятельно. ■

#### Список литературы

1. Alpuche C., Garau J., Lim V. (2007) Global and local variations in antimicrobial susceptibilities and resistance development in the major respiratory pathogens. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 30 Suppl. 2: S135–S138.
2. Brook I., Foote P.A., Hausfeld J.N. (2006) Frequency of recovery of pathogens causing acute maxillary sinusitis in adults before and after introduction of vaccination of children with the 7-valent pneumococcal vaccine. *J. Med. Microbiol.*, 55 (Pt. 7): 943–946.
3. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I., Infectious Diseases Society of America et al. (2012) IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin. Infect. Dis.*, 54 (8): e72–e112.
4. Masterton R.G. (2000) Surveillance studies: how can they help the management of infection? *J. Antimicrob. Chemother.*, 46 Suppl. T2: 53–58.
5. McGee L., Klugman K.P., Wasas A. et al. (2001) Serotype 19f multiresistant pneumococcal clone harboring two erythromycin resistance determinants (*erm(B)* and *mef(A)*) in South Africa. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 45 (5): 1595–1598.
6. Tristram S., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. (2007) Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin. Microbiol. Rev.*, 20 (2): 368–389.

Публикуется при научной поддержке ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина» UA/AES/0036/14.08.20

Впервые опубликовано в «Украинском медицинском журнале», №4 (102), VII/VIII, 2014 г.

# Малоинвазивное введение берактанта недоношенным новорожденным: пилотное исследование \*

К. Рамос-Наварро, М. Санчес-Луна, С. Себаллос-Саррато, Н. Гонсалес-Пачеко  
Университет Комплутенсе, Университетская больница им. Грегорио Мараньона,  
Институт биомедицинских исследований им. Грегорио Мараньона,  
отделение неонатологии, г. Мадрид, Испания

**Цели исследования** – оценка эффективности и целесообразности применения новой малоинвазивной методики введения сурфактанта для заместительной терапии берактантом с использованием специально разработанной канюли у недоношенных новорожденных со сроком гестации <32 нед., а также сравнение кратко- и долгосрочных исходов между этим подходом и стандартной терапией, заключающейся в интубации, введении сурфактанта и ранней экстубации с переводом на положительное постоянное давление в дыхательных путях через назальный доступ.

**Методы.** Проведено одноцентровое проспективное открытое нерандомизированное контролируемое пилотное исследование с экспериментальной когортой из 30 пациентов, которым сурфактант был введен малоинвазивным способом, и ретроспективной контрольной группой, состоящей из 30 пациентов, получивших стандартное введение незадолго до начала исследования. В случае, если пациентам требовалось создание постоянного положительного давления в дыхательных путях через начальный доступ в течение первых 3 дней жизни и потребность в кислороде превышала 30%, в качестве экзогенного сурфактанта пациентам обеих групп вводили берактант в дозировке 4 мл/кг (Clinicaltrials.gov: NCT02611284).

**Результаты.** В группе малоинвазивного введения сурфактанта введение берактанта прошло успешно для всех пациентов. 13 (43,3%) пациентам в течение первых 3 дней жизни потребовалось назначение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) длительностью более 1 ч.; в группе контроля – 22 пациентам (73%;  $p < 0,036$ ). Частота назначения ИВЛ длительностью более 48 ч. не различалась в обеих группах (46% против 40% соответственно). В отношении других исходов отличий не наблюдалось.

**Вывод.** Малоинвазивное введение берактанта (4 мл/кг) с использованием специально разработанной канюли целесообразно и практически осуществимо. Более того, при применении этого метода значительно снижается отрицательное воздействие инвазивной ИВЛ, назначаемой на ранних этапах, по сравнению со стратегией, включающей интубацию, введение сурфактанта и раннюю экстубацию.

**Ключевые слова:** берактант, исследования практической целесообразности, новорожденный, недоношенный новорожденный, неинвазивная вентиляция.

C. Ramos-Navarro, M. Sanchez-Luna, S. Zeballos-Sarrato, N. Gonzalez-Pacheco  
Complutense University, Gregorio Maranon University Hospital, Biomedical Research Institute Gregorio Maranon, Neonatology Division, Madrid, Spain

## Less invasive beractant administration in preterm infants: a pilot study

**Objectives.** The aims of this study were to assess the efficacy and feasibility of a new, less invasive surfactant administration technique for beractant replacement using a specifically designed cannula in preterm infants born at <32 weeks of gestation and to compare short- and long-term outcomes between this approach and standard treatment, consisting of intubation, administration of surfactant and early extubation to nasal continuous positive airway pressure.

**Method.** This was a single-center, prospective, open-label, non-randomized, controlled pilot study with an experimental cohort of 30 patients treated with less invasive surfactant administration and a retrospective control group comprising the 30 patients most recently treated with the standard approach. Beractant (4 ml/kg) was administered as an exogenous surfactant in both groups if patients on nasal continuous positive airway pressure during the first three days of life were in need of more than 30% FiO<sub>2</sub> (Clinicaltrials.gov: NCT02611284).

\* Данная статья находится в открытом доступе в соответствии с условиями некоммерческой лицензии Творческого сообщества (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая позволяет неограниченно использовать, распространять и воспроизводить данные любым способом при условии надлежащей ссылки на оригинальную работу.



**Results.** In the group with less invasive surfactant administration, beractant was successfully administered in all patients. 13 (43,3%) patients in the group with less invasive surfactant administration required invasive mechanical ventilation for more than 1 hour during the first 3 days of life, compared with 22 (73%) in the control group ( $p < 0,036$ ). The rate of requiring invasive mechanical ventilation for more than 48 hours was similar between the infants in the two groups (46% vs. 40%, respectively). There were no differences in other outcomes.

**Conclusion.** The administration of beractant (4 ml/kg) using a less invasive surfactant administration technique with a specifically designed cannula for administration is feasible. Moreover, early invasive mechanical ventilation exposure is significantly reduced by this method compared with the strategy involving intubation, surfactant administration and early extubation.

**Keywords:** beractant, feasibility studies, infant, premature, non-invasive ventilation.

Связь между инвазивной искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) и развитием бронхолегочной дисплазии (БЛД), выявленная в последние несколько лет, привела к развитию малоинвазивных методик респираторной поддержки у недоношенных новорожденных. В настоящее время применение метода постоянного положительного давления в дыхательных путях через назальный доступ у новорожденных (nCPAP) в сочетании с ранним введением сурфактанта и избегание назначения ИВЛ – стандартный метод оказания помощи недоношенным новорожденным [1, 2].

До настоящего момента введение экзогенного сурфактанта требовало интубации и проведения вентиляции с положительным давлением (PPV) в период введения. Это означает, что в группе новорожденных, которым был назначен nCPAP, интубация проводилась только с целью введения экзогенного сурфактанта. Назначение новорожденным с респираторным дистресс-синдромом (РДС) терапии сурфактантом улучшает исходы со стороны дыхательной системы [3]. Однако в противовес потенциальной пользе такого вида лечения выступает вероятность повреждения легких как в результате проведения самой процедуры эндотрахеальной интубации [4, 5], так и в результате воздействия ИВЛ [6]. Для снижения вероятности отрицательного воздействия ИВЛ была предложена ранняя экстубация новорожденных после введения сурфактанта (интубация–сурфактант–экстубация или INSURE). Однако зачастую ИВЛ, а в отдельных случаях (7–19%) и экстубация, не могут быть выполнены после окончания лечения [7, 8]. В некоторых случа-

ях даже приходится откладывать введение сурфактанта, чтобы избежать эндотрахеальной интубации и ИВЛ во время и после введения препарата.

Для того чтобы избежать интубацию, но обеспечить раннее введение сурфактанта, было разработано и описано несколько методик малоинвазивного введения сурфактанта (Less Invasive Surfactant Administration, LISA). При помощи этих методик экзогенный сурфактант можно вводить без интубации трахеи, путем назофарингеальной инстиляции [9], установки ларингеальной маски [10] или распыления сурфактанта в виде аэрозоля [11].

Однако ни один из этих методов в настоящее время не является абсолютно готовым для применения. Еще один широко используемый метод – применение тонкого катетера, который вводится в случае самопроизвольного дыхания новорожденного с поддержкой nCPAP. С этой целью используется тонкий назогастральный зонд (диаметр 5–6Fr). Недостаток метода заключается в необходимости применять щипцы Магилла для установки зонда [12–15]. Для решения этой проблемы некоторые исследователи изменили методику, взяв более плотный сосудистый катетер [16–18]. Метод был проанализирован в ходе проведения сравнительных исследований. Результаты недавно опубликованного обзора, в котором был проведен анализ данных 2361 новорожденного, получившего сурфактант [19], показали, что введение экзогенного сурфактанта через тонкий катетер может быть эффективным и безопасным методом, который может привести к снижению частоты ИВЛ в течение первых 72 ч. жизни (по сравнению

со стандартным подходом). В настоящем исследовании для уменьшения инвазивности и повышения уровня безопасности исследователи испытали специально разработанную трубку для заместительной терапии сурфактантом, которая обладает достаточной жесткостью для ее установки в трахее, не требуя применения никаких щипцов. Ее конец затуплен, что позволяет избежать любого возможного повреждения тканей по время установки. Берактант (Сюрванта®) – натуральный легочный сурфактант, прежде не использовавшийся в ходе применения методик LISA. В качестве ограничения для его применения ранее рассматривалась необходимость введения больших доз препарата (4 мл/кг). В число целей данного исследования вошли оценка практической осуществимости метода введения и эффективности 100 мг/кг (4 мл/кг) берактанта, вводимого при помощи методики LISA с использованием специально разработанной трубки для заместительной терапии сурфактантом, а также сравнение кратко- и долгосрочных исходов со стороны дыхательной системы при сопоставлении данных пациентов, получавших данное лечение, и ретроспективной когорты пациентов из группы контроля.

### Материал и методы

В анализ данного одноцентрового проспективного открытого нерандомизированного контролируемого пилотного исследования были включены данные экспериментальной когорты из 30 пациентов, получавших лечение при помощи новой методики LISA, и группы с ретроспективным контролем, в состав которой вошли 30 пациентов, получавших лечение

сурфактантом с использованием стандартного метода лечения незадолго до начала исследования, данные которых соответствовали критериям включения в настоящее исследование. В исследование были включены недоношенные новорожденные, родившиеся на сроке <32 нед. гестации, с самостоятельным дыханием на nCPAP в течение первых 3 дней жизни и отвечающие критериям для введения экзогенного сурфактанта (табл. 1). Новорожденные, отвечающие критериям для интубации (см. табл. 1) на момент введения сурфактанта, были исключены из обеих групп.

**Исследуемая группа (LISA)**

Всем недоношенным новорожденным, родившимся на сроке <32 нед. с октября 2013 г. по ноябрь 2014 г., данные которых соответствовали критериям включения, оказывали медицинскую помощь, используя новую методику LISA, и включали их в исследуемую группу. На фоне самопроизвольного дыхания в период инстилляций сурфактанта все новорожденные получали дыхательную поддержку при помощи nCPAP (5–8 см вод. ст.), осуществляемую посредством устройства Infant Flow Drive® («Кеа Фьюжн» (Care Fusion), Сан-Диего, Калифорния, США) через короткие биназальные канюли. Еще один медицинский сотрудник удерживал новорожденного и облегчал его фиксацию во время процедуры, помогая придавать недоношенным новорожденным необходимое для выполнения процедуры положение. Прием сахарозы или грудного молока за 2 мин. до процедуры минимизировал необходимость использования успокоительных средств и опиоидов, однако их назначение оставалось на усмотрение лечащего неонатолога. На расстоянии 1–2 см ниже голосовых связок методом прямой ларингоскопии без использования щипцов Магилла устанавливали кончик стерилизованного гамма-излучением катетера диаметром 5Fr, специально разработанного (рис. 1) для введения сурфактанта

Таблица 1. Критерии для введения сурфактанта и интубации у недоношенных новорожденных на nCPAP PEEP ≥6 см вод.ст. (контрольная группа и группа малоинвазивного введения сурфактанта)

Критерии для введения сурфактанта	Критерии для интубации
Первая доза: FiO <sub>2</sub> >30% (SpO <sub>2</sub> 90–95%)	FiO <sub>2</sub> >50% (SpO <sub>2</sub> 90–95%) Эпизоды апноэ (>4 в час или >1 ч.), требующие PPV
Вторая доза: FiO <sub>2</sub> >40% (SpO <sub>2</sub> 90–95%)	Дыхательный ацидоз, рСО <sub>2</sub> >65 мм рт.ст. и рН<7,20 в образцах артериальной или капиллярной крови

*Примечание.* PEEP – положительное давление в конце выдоха.

новорожденным и детям (KimVent Trach Care Technology®, «Кимберли-Кларк Хелс Кеа» (Kimberly-Clark Health Care), Уэст Моллинг, графство Кент, Великобритания). Правильное расположение кончика катетера обеспечивали многочисленные метки на его поверхности. В качестве экзогенного натурального сурфактанта использовали берактант (100 мг/кг; 4 мл/кг), который вводили двумя фракциями в течение 1–3 мин. Состояние всех новорожденных контролировали путем непрерывной записи электрокардиограммы (ЭКГ) и периферической пульсоксиметрии. Дыхание под положительным давлением через маску и мешок (PPI) использовалось только в случае развития апноэ или брадикардии, не прерывая процедуру. Во время введения сурфактанта проводилась аспирация содержимого желудка через стандартный назогастральный пищевой зонд с целью снижения вероятности неправильной установки катетера для введения сурфактанта. После инстилляций сурфактанта катетер для его введения удаляли, а поддержка nCPAP оставалась с FiO<sub>2</sub>, скорректированной на целевую SpO<sub>2</sub> 90–95%. Вторую дозу сурфактанта вводили в течение первых 3 дней жизни, если требовалась FiO<sub>2</sub> более 40% на nCPAP с давлением не менее 6 см вод.ст. Всем новорожденным в профилактических целях в течение первых 8 ч. жизни внутривенно вводили кофеина цитрат (нагрузочная доза 20 мг/кг, далее – 5 мг/кг/день). Счи-

талось, что методика LISA не имела преимуществ, если в течение первых 3 дней жизни требовалась интубация.

**Ретроспективная когорта (стандартное лечение)**

Пациентов для контрольной группы отбирали исходя из условия, что период лечения непосредственно предшествовал началу исследования (терапия проводилась с июня 2012 г. по сентябрь 2013 г.). Когорта состояла из недоношенных новорожденных, рожденных на сроке <32 нед., данные которых соответствовали критериям включения. Стандартная терапия осуществлялась при помощи берактанта (4 мл/кг), вводимого после эндотрахеальной интубации. К эндотрахеальной трубке был предварительно подсоединен катетер, разработанный для введения сурфактанта новорожденным и детям (KimVent Trach Care Technology®, «Кимберли-Кларк Хелс Кеа», Уэст Моллинг, графство Кент, Великобритания). Он использовался для введения сурфактанта без отсоединения от аппарата ИВЛ. Во время введения сурфактанта всем новорожденным проводилась аппаратная ИВЛ с поддержкой давления (PSV) и контролем объема (VG). Название: аппарат ИВЛ Drager VN500 («Drager Medical», Любек, Германия). Начальный дыхательный объем – 4 мл/кг.

После введения сурфактанта, если FiO<sub>2</sub> была <0,35 для целевой SpO<sub>2</sub>>90% и присутствовали пос-



тоянные дыхательные усилия, новорожденных экстубировали в соответствии с клиническими руководствами по экстубации, применяемыми в медицинских учреждениях, на базе которых проходило исследование. У всех пациентов экстубация проводилась при поддержке nCPAP.

### Клинические исходы

Первичной конечной точкой исследования являлось процентное соотношение пациентов обеих групп, которым требовалась ИВЛ длительностью более 1 ч. в течение первых 3 дней жизни. К вторичным конечным точкам относились потребность в ИВЛ в любое время, ее длительность и необходимость введения второй дозы сурфактанта. Другие регистрируемые исходы включали частоту встречаемости открытого артериального протока (ОАП), бронхолегочной дисплазии (БЛД) (умеренной или тяжелой степени тяжести) [17] и синдрома утечки воздуха.

Для оценки практической применимости методики регистрировали количество попыток катетеризации трахеи, число эпизодов брадикардии (<100 в минуту), требующих PPI во время процедуры, случаев рефлюкса сурфактанта и неправильной установки катетера. Эффективность введения сурфактанта в обеих группах оценивали на основании снижения потребности  $FiO_2$  более чем на 20%.

### Статистический анализ

Для данного пилотного исследования была выбрана произвольная выборка из 30 пациентов для каждой группы.

Исследуемые переменные представлены в виде процентных соотношений средних значений (стандартные отклонения) для непрерывных переменных с нормальным распределением, а также медиан (диапазонов) для переменных с ненормальным распределением в соответствии с критерием Колмогорова-Смирнова. В целях установления исходных различий между новорожденными из когор-



**Рисунок 1.** Стерилизованный гамма-излучением катетер с несколькими диаметрами калибра 5Fr, специально разработанный для введения сурфактанта новорожденным и детям

ты LISA и контрольной когорты использовали точный критерий Фишера (двусторонний) или критерий Манна-Уитни-Уилкоксона. Кроме того, для изучения связи между процедурой LISA, стандартной терапией и необходимостью в применении ИВЛ использовали логистический регрессионный анализ. Во время статистического анализа была проведена коррекция по влиянию гестационного возраста (ГВ) и показателю индекса критического риска для новорожденных (Critical Risk Index for Babies – CRIB). Отобранные клинические переменные были сопоставлены путем проведения одномерного сравнительного анализа различий между успешным проведением методики LISA и неуспешным ее проведением. Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым. Данные анализировали при помощи пакета программ SPSS, версия 19.0 (SPSS, Чикаго, Иллинойс, США) для системы Windows.

### Этические аспекты

Этический комитет госпиталя одобрил проведение исследования. Для проспективной когорты, лечение участников которой проводилось с использованием методики LISA, было получено письменное согласие комитета.

### Результаты

Госпиталь, в котором работали авторы, – медицинское учреждение III уровня. С октября 2013 г. по но-

ябрь 2014 г. на его базе родились 98 недоношенных новорожденных на сроке <32 нед. 65,3% новорожденным ( $n=64$ ) была оказана помощь без интубации при рождении. Клинические параметры 23 пациентов, находившихся на nCPAP с рождения, соответствовали критериям включения, поэтому эти пациенты были включены в группу исследования. Еще 7 пациентов, которые были интубированы в родильном зале для стабилизации состояния и экстубированы после введения сурфактанта, отвечали критериям включения при введении второй дозы сурфактанта. Таким образом, в группу исследования были включены 30 пациентов.

С июня 2012 г. по сентябрь 2013 г. (контрольный период) на сроке <32 нед. родились 148 новорожденных. 96 (64,8%) из них при рождении интубация не требовалась. Из этих 96 новорожденных 35 дышали самостоятельно при респираторной поддержке nCPAP и соответствовали критериям включения. Для формирования контрольной группы были отобраны 30 пациентов, родившихся незадолго до начала исследования.

Различий между двумя группами по исходным характеристикам или пренатальным факторам риска не выявлено. Исключением является показатель индекса критического риска для новорожденных (CRIB), который был значительно выше в группе LISA, что свидетель-



ствовало о более тяжелом исходном клиническом статусе (табл. 2).

В обеих группах детям вводили берактант (4 мл/кг).

Методика LISA была практически осуществима у всех пациентов.

В 23 случаях ее провел старший

неонатолог, еще у 7 пациентов – клинический ординатор-неонатолог. У всех пациентов катетер был установлен надлежащим образом.

При введении сурфактанта не отмечено никаких значимых клинических происшествий. Ни одному

пациенту в группе LISA не потребовалась интубация для введения сурфактанта. При необходимости в интубации ее выполняли более чем через 1 ч. после проведения процедуры. Сурфактант вводили, предварительно разделив его на 2

Таблица 2. Исходные характеристики исследуемой популяции

Характеристика	LISA (n=30)	Стандартное лечение (n=30)	p (95% ДИ)
Гестационный возраст (нед.), среднее значение	28,4	29,1	0,15
Количество детей, родившихся с гестационным возрастом ≤29 нед.	17	14	
Количество детей, родившихся с гестационным возрастом >29 нед.	13	16	
Масса тела при рождении (г), среднее значение	1058	1232	0,26
Мужской пол, n (%)	12 (40)	18 (60)	0,12
Использование антенатальных стероидов, n (%)	22 (73)	21 (70)	0,42
Кесарево сечение, n (%)	24 (80)	22 (73,3)	0,54
Интубация при рождении, n (%)	7 (23,3)	0	0,05
Показатель индекса CRIB, среднее значение, СО	4; 3,08	1,9; 2,09	0,003
Возраст при проведении процедуры (ч.), среднее значение	11,4	11	0,76
Первая доза сурфактанта, n (%)	23 (76,7)	30 (100)	0,005
FiO <sub>2</sub> до введения сурфактанта, %	42	40	0,59

**Примечание.** СО – стандартное отклонение.

Таблица 3. Респираторная поддержка в постнатальном периоде в группе малоинвазивного введения сурфактанта и группе INSURE

Характеристика	LISA (n=30)	Стандартное лечение (n=30)	p (95% ДИ)
Гестационный возраст (нед.), среднее значение	28,4	29,1	0,15
Возраст на момент проведения процедуры (ч.), среднее значение (СО)	11, 4 (14,7)	11 (14,7)	0,76
2 попытки или более, n (%)	5 (16,7)	–	–
Брадикардия, n (%)	3 (10)	–	–
Рефлюкс сурфактанта, n (%)	2 (6,7)	–	–
FiO <sub>2</sub> до процедуры, %	42	40	0,58
Снижение FiO <sub>2</sub> (>20%), n (%)	22 (73,3)	26 (86,6)	0,08
Вторая доза сурфактанта, %	10 (33,3)	9 (30)	0,39
Пневмоторакс, n (%)	2 (6,7)*	1 (3,3)	0,55
ИВЛ >1 ч. в течение первых 3 дней, n (%)	13 (43)	22 (73)	0,036
Общая ИВЛ, ч.	84,12	82,22	0,37
ОАП, n (%)	11 (36,7)	12 (40)	0,79
Смерть или БЛД (II–III степени), n (%)	8 (26,6)	9 (30)	0,61
Прием фармакологических анальгетиков, n (%)	0 (0%)	9 (30%)	<0,05

**Примечание.** LISA – малоинвазивное введение сурфактанта; БЛД – бронхолегочная дисплазия; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОАП – открытый артериальный проток; PPI – нагнетание положительного давления; СО – стандартное отклонение.

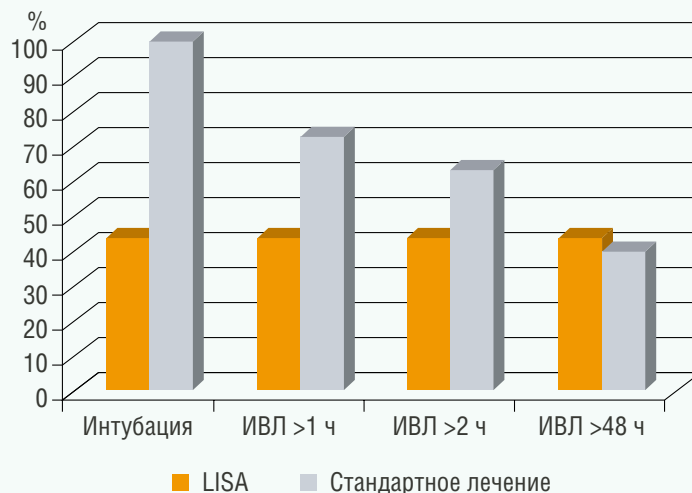
фракции. Время введения составляло 1–2 мин. У всех пациентов отмечалась стабильная гемодинамика во время и после процедуры. Снижение  $FiO_2$  более чем на 20% в течение первого часа после введения сурфактанта наблюдалось у 73,3% в группе LISA по сравнению с 86,6% в группе контроля ( $p>0,05$ ). Небольшой рефлюкс сурфактанта был отмечен у 2 (6,7%) пациентов из группы LISA. В обеих группах наблюдался достаточно эффективный клинический ответ на введение сурфактанта. Седативные средства в группе LISA не вводили. В контрольной группе 9 (30%) новорожденным вводили анальгетики (морфин или фентанил). Частота неудачного ответа составила 77,7% в группе контроля, в которой анальгетики вводили, по сравнению с 62% в контрольной группе, в которой анальгетики не использовали ( $p>0,05$ ).

### Первичный исход

Назначение ИВЛ длительностью более 1 ч. в течение первых 3 дней жизни потребовалось 13 (43,3%) пациентам в группе LISA, по сравнению с 22 (73%) пациентами в контрольной группе стандартного лечения (ОР 3,596; 95% ДИ 1,216–10,638;  $p=0,02$ ). После коррекции данных по ГВ и показателю CRIB преимущества методики LISA стали еще более очевидными (ОР 6,484; 95% ДИ 1,689–24,893;  $p=0,006$ ).

### Вторичные исходы

Вторичные исходы показаны в табл. 3. Статистически значимых отличий в потребности введения второй дозы сурфактанта, длительности ИВЛ или частоты развития ОАП или БЛД не отмечено. Доля пациентов, которым требовалось назначение ИВЛ, длительностью более 48 ч., не различалась между двумя группами (46% против 40% соответственно) (рис. 2). Факторами риска, которые могли привести к неудачному использованию методики LISA, были низкий ГВ и отсутствие данных о снижении  $FiO_2$  после введения сурфактан-



**Рисунок 2.** Пациенты, которым требовались интубация и искусственная вентиляция легких (ИВЛ) после малоинвазивного введения сурфактанта или проведения стандартной терапии

та (ОР 3,208; 95% ДИ 1,545–6,664;  $p=0,012$ ) (см. табл. 4). В группе пациентов, в отношении которых методика LISA оказалась неэффективна, наблюдалось увеличение длительности ИВЛ, по сравнению с данными группы, для которой данная методика была эффективна (медиана числа дней: 196,46 против 9,18 соответственно;  $p=0,04$ ).

### Обсуждение

Методика LISA, при проведении которой используется специально разработанный катетер для введения берактанта в дозе 4 мл/кг, осуществима на практике, безопасна и снижает степень воздействия ИВЛ на раннем этапе ее проведения по сравнению со стандартным лечением. Авторы полагают, что это первое исследование методики LISA, в котором в качестве экзогенного сурфактанта используется берактант, а для введения сурфактанта – специально разработанный катетер.

В настоящее время избежать интубации – одна из основных целей при оказании респираторной поддержки недоношенным новорожденным. Особенно это важно в первые несколько часов жизни из-за наличия связи между индуцируемым искусственной вентиляцией повреждением легких и дальнейшим развитием БЛД [6]. Кроме того, раннее введение сурфактанта пациентам с РДС улучшает клини-

ческие исходы со стороны дыхательной системы по сравнению с более поздним его назначением [1, 20]. Принять решение о введении сурфактанта пациенту с самостоятельным дыханием затруднительно. Нередко его стараются избежать с тем, чтобы не интубировать ребенка и не начинать ИВЛ через эндотрахеальную трубку. Даже при использовании метода INSURE требуется короткий период проведения PPV, и не всегда экстубация может быть выполнена сразу [7, 8]. В настоящем исследовании воздействию ИВЛ длительностью более 1 ч. после лечения сурфактантом подверглось 73% новорожденных из контрольной группы. Возможными причинами более пролонгированной вентиляции оказались применение анальгетиков, нарушающих активность дыхательного центра, и высокая потребность в искусственной вентиляции после введения сурфактанта.

В настоящее время основным препятствием для использования данной методики служит применение седативных средств и анальгетиков. Так, одна из основных причин неудач при применении метода INSURE во многих клинических отчетах – апноэ или недостаточная активность дыхательного центра, часто связанная с применением седативных средств [21]. Действительно, на данный момент недостаточно данных, свидетельствующих

в пользу безопасности какого-либо препарата или его дозы у недоношенных новорожденных во время процедуры интубации, особенно если должна быть сохранена активность дыхательного центра, и позволяющих внести эти препараты в клинические рекомендации по их применению [22, 23]. В исследовании AMV [19] были получены убедительные данные, подтверждающие наличие высокого риска неэффективности неинвазивного введения сурфактанта у тех новорожденных, которым проводилась седация (60% против 22%).

В данном исследовании применение фармакологических анальгетиков было разрешено в обеих группах, согласно рекомендациям лечащего неонатолога. Тем не менее для введения сурфактанта методом LISA были установлены специальные нефармакологические меры в целях снижения потребности в седативных средствах. Понимание необходимости сохранения активности дыхательного центра, эффективность согласованных действий, применение сахарозы или грудного молока [22], а также выполнение методики старшим неонатологом – возможно, все это повлияло на отсутствие необходимости использовать седативные средства в группе LISA (в отличие от 30% случаев использования анальгетиков в контрольной группе). Даже принимая во внимание тот факт, что апноэ, вызванное применением анальгетиков, может обуславливать увеличение частоты использования ИВЛ после введения сурфактанта, авторы не выявили значимых различий в частоте назначения ИВЛ длительностью более 1 ч. в контрольной группе, в которой анальгетики вводили, по сравнению с контрольной группой, в которой анальгетики не использовали (77,7% против 62% соответственно;  $p > 0,05$ ). Методика LISA была выполнена с первой попытки в 83,3% случаев. Авторы уверены, что при упрощении методики она может выполняться с большей легкостью, с очень короткой по времени ларингоскопией, что устранил потребность

в применении анальгетиков или седативных средств. Отсутствие применения седативных средств гарантирует активность дыхательного центра и позволяет избежать падения артериального давления и нарушения мозгового кровообращения, которые наблюдаются у недоношенных новорожденных после их назначения [20–22]. Такого рода отсутствие необходимости в применении анальгетиков было зафиксировано в нескольких ранее опубликованных исследованиях методики LISA [18, 24–26].

Использование специально разработанной трубки для введения сурфактанта, которая обладает достаточной жесткостью, чтобы отказать от применения щипцов, но в то же время имеет мягкий конец, предупреждающий повреждение связок, делает методику, представленную в данном обзоре, легкой и безопасной. Несмотря на высокую дозировку вводимого берактанта (4 мл/кг, по сравнению с другими сурфактантами), он хорошо переносился и не приводил к появлению нежелательных эффектов. В данном исследовании частота рефлюкса сурфактанта и брадикардии во время введения (6,7 и 10% соответственно) была схожа с частотой, наблюдаемой в других отчетах (20–40%) [16, 19, 23]. Часте отмечалось небольшое падение частоты сердечных сокращений ( $>100$  в минуту) (30%), после выявления которого проходило временное прерывание процедуры вплоть до его разрешения. Насколько известно авторам, введение берактанта по методу LISA не изучалось в ходе проведения других исследований. В исследовании AMV [19] приняли участие 14 пациентов, которым берактант вводили с использованием малоинвазивной методики. Однако специфика проведения процедуры опубликована не была.

Что касается эффективности введения сурфактанта (снижение  $FiO_2$  более чем на 20%), различий между группами не выявлено ( $p=0,08$ ). Новорожденным, не ответившим на введение сурфактанта по методике LISA, потребовалось

назначение ИВЛ. В этом случае вторая доза сурфактанта была введена в 62,2% случаев ( $n=5$ ), при этом в одном случае вторую дозу вводили, используя методику LISA, а в остальных – после интубации. Однако вновь снижения  $FiO_2$  в этих случаях не наблюдалось. Общая частота потребности во второй дозе сурфактанта была схожа у новорожденных обеих групп (33,3% в группе LISA и 30% в контрольной группе). Эти данные противоречили наблюдениям, полученным Агуаром и соавт. [24], согласно которым в группе неинвазивного введения сурфактанта пациенты получали вторую дозу сурфактанта значительно чаще по сравнению с группой, получающей лечение по методу INSURE. Эти данные подтвердили гипотезу исследователей о том, что различия между группами обусловлены, скорее всего, более высокой дозировкой сурфактанта, применяемой в группе INSURE (200 мг/кг), по сравнению с группой малоинвазивного введения (100 мг/кг), а не самой методикой. Напротив, в настоящем исследовании в обеих группах вводили дозу 100 мг/кг. Вторая доза по методике LISA была введена 3 пациентам, причем одному из них не потребовалось назначение ИВЛ. Пациентам, которые нуждались в интубации после LISA, требовалась более длительная вентиляция, длительностью более 48 ч. во всех случаях. Частота ее назначения (46%) была схожа с частотой, наблюдаемой в группе стандартного метода лечения (40%) (рис. 2). Статистически значимых отличий между группами в отношении других исходов не выявлено (см. табл. 3). По-видимому, изменив методику введения, можно избежать ненужных ранних интубаций для введения сурфактанта. Однако новорожденным в тяжелом клиническом состоянии все еще будет требоваться назначение ИВЛ.

Преимущество введения сурфактанта при помощи рассматриваемой методики – возможность избежать назначения ненужной ИВЛ в момент введения сурфактанта, которая может инициировать воспалительный процесс в легких и



Таблица 4. Сравнение переменных в группах успешного и неудачного малоинвазивного введения сурфактанта

Характеристика	Неудачное введение методом LISA (n=13)	Успешное введение методом LISA (n=17)	p (95% ДИ)
Гестационный возраст (нед.), среднее значение (СО)	27,4 (1,61)	29,1 (2,02)	0,02
Масса тела при рождении (г), среднее значение (СО)	992 (387)	1108 (397)	0,263
Использование антенатальных стероидов, n (%)	9 (69,2)	13 (76,5)	0,691
Интубация при рождении, n (%)	30,8	17,6	0,4
Возраст на момент процедуры (ч.), среднее (СО)	8,4 (9,6)	13,7 (17,7)	0,7
FiO <sub>2</sub> до процедуры, среднее значение (СО)	4,6 (37,6)	21,6 (46)	0,5
Снижение FiO <sub>2</sub> после введения сурфактанта (>20%), n (%)	6 (46,2)	16 (94,1)	0,003
РРІ во время инстилляции, n (%)	2 (15,4)	1 (5,9)	0,39
ОАП, %	46	29,4	0,3
Общая ИВЛ (ч.), среднее значение (СО)	196,46 (2,44)	9,18 (18,7)	0,04
Пневмоторакс, n (%)	2 (15,4)	0	0,09
БЛД (II–III степени), %	30,8	25,6	0,907

**Примечание.** LISA – малоинвазивное введение сурфактанта; БЛД – бронхолегочная дисплазия; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОАП – открытый артериальный проток; РРІ – нагнетание положительного давления; СО – стандартное отклонение.

системном кровообращении [6, 27]. Подобное системное влияние ИВЛ могло бы послужить объяснением положительного влияния LISA на повышение уровня выживаемости без значительных сопутствующих осложнений, выявленных в недавно опубликованных результатах рандомизированного контролируемого исследования, проведенного Крибсом и соавт. [28].

Более того, проведение ИВЛ во время введения сурфактанта снижало эффект вводимого сурфактанта [29, 30], приводя к нарушению развития дыхательной системы. Методика LISA позволяет вводить сурфактант на раннем этапе без риска излишнего воздействия ИВЛ. А самостоятельное дыхание во время метода LISA может обеспечить лучшее распределение сурфактанта.

В настоящем исследовании статистически значимых различий в отношении частоты смерти или развития БЛД (II–III степени) между группой LISA (26,6%) и контрольной группой (30%) не выявлено (см. табл. 3). Во время проведения недавнего исследования, в ходе которого были проанализированы

данные 2630 пациентов, статистически значимого снижения БЛД при введении сурфактанта через тонкий катетер при сравнении с методом INSURE или стандартном введении, не выявлено [16, 30].

В данном исследовании у всех пациентов с БЛД в группе LISA наблюдалась умеренная БЛД. В контрольной группе было выявлено 2 новорожденных с тяжелой формой БЛД. Несмотря на то что на 36-й неделе постконцептуального возраста различий в кислородной зависимости не выявлено, в целях оценки влияния любых положительных эффектов отказа от ранней интубации при помощи изучаемой методики на отдаленные респираторные исходы необходимо проведение длительного клинического наблюдения за репрезентативной выборкой.

Исходя из набора переменных, включенных в одномерный сравнительный анализ эффективности методики LISA, факторами риска, ассоциирующимися с неудачами во время ее проведения, были низкий ГВ и отсутствие данных о снижении FiO<sub>2</sub> (табл. 4).

### Ограничения

В данном практическом пилотном исследовании данные проспективной исследуемой группы сравнивали с данными ретроспективной контрольной группы. Отмечалось наличие временной систематической ошибки, вызванной развитием медицинской практики и технологий. Влияние этой ошибки было снижено благодаря тому, что контрольная группа состояла из недоношенных новорожденных, родившихся непосредственно до начала исследования, и их данные соответствовали критериям введения сурфактанта, принятым в группе LISA. Для некоторых пациентов невозможно было собрать данные о причинах назначения пролонгированной ИВЛ после проведения стандартного лечения. Более того, ввиду маленького числа включенных пациентов исследование не обладало достаточной мощностью для оценки исхода БЛД.

Методика LISA с использованием катетера KimVent для введения берактанта в дозе 4 мл/кг практически осуществима и безопасна. Она снижает степень воздействия

ИВЛ в первые 3 дня жизни по сравнению с ранее принятым стандартным методом лечения. Отличий в отношении других исходов не выявлено. Факторами риска, ассоциирующимися с неэффективностью проведения LISA, оказались низкий ГВ и отсутствие данных о снижении FiO<sub>2</sub> после введения сурфактанта. Неэффективность LISA означает более тяжелый РДС, который требует пролонгированной ИВЛ.

#### Благодарности

Авторы хотели бы выразить благодарность Адриане Лопес-Пинедо за помощь в составлении чернового варианта рукописи и ее редактирование.

#### Участие авторов

К. Рамос-Наварро и М. Санчес-Луна участвовали в разработке концепции и дизайна исследования, а также анализе и интерпретации данных, составлении черно-

вого варианта статьи и ее обзоре при подаче на рассмотрение. С. Себаллос-Саррато участвовала в разработке концепции исследования и обзоре рукописи при ее подаче на рассмотрение. Н. Гонсалес-Пачеко участвовала в анализе и интерпретации данных исследования при подаче статьи на рассмотрение.

#### Конфликт интересов

О возможном конфликте интересов заявлено не было. ■

#### Список литературы

1. Polin R.A., Carlo W.A., Newborn Co.Fa., Pediatrics A.Ao. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 133 (1): 156–63.
2. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M. et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. *Neonatology*. – 2013. – Vol. 103 (4): 353–68.
3. Stevens T.P., Harrington E.W., Blennow M., Soll R.F. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. – 2007; (4): CD003063.
4. O'Donnell C.P., Kamlin C.O., Davis P.G., Morley C.J. Endotracheal intubation attempts during neonatal resuscitation: success rates, duration, and adverse effects. *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 117 (1): e16–21.
5. Committee on F, Newborn, American Academy of P. Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 133 (1): 171–4.
6. Carvalho C.G., Silveira R.C., Procianny R.S. Ventilator-induced lung injury in preterm infants. *Rev Bras Ter Intensiva*. – 2013. – Vol. 25 (4): 319–26.
7. Verder H., Albertsen P., Ebbesen F., Greisen G. et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics*. – 1999. – Vol. 103 (2): E24.
8. Bohlin K., Gudmundsdottir T., Katz-Salamon M., Jonsson B., Blennow M. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. *J. Perinatol*. – 2007. – Vol. 27 (7): 422–7, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211754>.
9. Kattwinkel J., Robinson M., Bloom B.T., Delmore P., Ferguson J.E. Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube. *J. Perinatol*. – 2004. – Vol. 24 (6): 360–5, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211103>.
10. Trevisanuto D., Grazzina N., Ferrarese P., Micagiio M. et al. Laryngeal mask airway used as a delivery conduit for the administration of surfactant to preterm infants with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate*. – 2005. – Vol. 87 (4): 217–20, <http://dx.doi.org/10.1159/000083370>.
11. Finer N.N., Merritt T.A., Bernstein G., Job L. et al. An open label, pilot study of Aerosurfs combined with nCPAP to prevent RDS in preterm neonates. *J. Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. – 2010. – Vol. 23 (5): 303–9, <http://dx.doi.org/10.1089/jamp.2009.0758>.
12. Verder H., Agertoft L., Albertsen P., Christensen N.C. et al. Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study. *Ugeskr Laeger*. – 1992. – Vol. 154 (31): 2136–9.
13. Kribs A. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP through a thin endotracheal catheter – an option in the treatment of RDS in ELBW infants? *J. Perinatol*. – 2009. – Vol. 29 (3): 256, <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2008.245>.
14. Kribs A., Pillekamp F., Hunseler C., Vierzig A., Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age o/=27 weeks). *Paediatr Anaesth*. – 2007. – Vol. 17 (4): 364–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9592.2006.02126.x>.
15. Kribs A. How best to administer surfactant to VLBW infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2011. – Vol. 96 (4): F238–40.
16. Dargaville P.A., Aiyappan A., De Paoli A.G., Kuschel C.A. et al. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2013. – Vol. 98 (2): F122–6.
17. Aguar M., Nunez A., Cubells E., Cernada M. et al. Administration of surfactant using less invasive techniques as a part of a non-aggressive paradigm towards preterm infants. *Early Hum Dev*. – 2014. – Vol. 90 (Suppl 2): S57–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782\(14\)50015-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782(14)50015-1).
18. Dargaville P.A., Kamlin C.O., De Paoli A.G., Carlin J.B. et al. The OPTIMIST-A trial: evaluation of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25–28 weeks gestation. *BMC Pediatr*. – 2014. – Vol. 14: 213, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-14-213>.

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

## СУРВАНТА

УТВЕРЖДЕНА Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан №РК-ЛС-5№Р018124 от «14» октября 2016 г.

**Торговое название** Сурванта

**Международное непатентованное название** Нет

**Лекарственная форма**

Суспензия для интратрахеального введения 25 мг/мл 4 мл и 8 мл

**Состав**

1 мл препарата содержит: *активное вещество* – берактант – липидная фракция бычьих легких, содержащая общие фосфолипиды, двунасыщенный фосфатидилхолин (DSPC), свободные жирные кислоты (FFA), триглицериды (TG): общие фосфолипиды 25 мг, двунасыщенный фосфатидилхолин (DSPC) 11 – 15,5 мг свободные жирные кислоты (FFA) 1,4 – 3,5 мг триглицериды (TG) 0,5 – 1,75 мг *вспомогательные вещества*: натрия хлорид, вода для инъекций.

**Описание** Непрозрачная жидкость от почти белого до светло-коричневого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа**

Другие препараты для лечения заболеваний органов дыхания.

Легочные сурфактанты. Комбинированные препараты.

Код АТХ R07AA30

**Фармакологические свойства**

**Фармакокинетика**

Биофизические эффекты берактанта проявляются на альвеолярной поверхности, поскольку препарат вводится непосредственно в орган-мишень – легкие. Большая часть лекарственного средства связывается с тканью легких в течение нескольких часов после введения, и липиды поступают в эндогенные пути рециркуляции сурфактанта.

Метаболические исследования берактанта у людей не проводились.

**Фармакодинамика**

Берактант – натуральный легочной сурфактант, полученный из легких быков.

Эндогенный легочный сурфактант снижает поверхностное натяжение альвеолярных поверхностей во время вдоха и стабилизирует альвеолы против спадения при снижении транспульмонарного давления. Дефицит легочного сурфактанта вызывает респираторный дистресс-синдром (РДС) у недоношенных детей. Берактант пополняет депо сурфактанта и восстанавливает поверхность активности легких у этих детей. В экспериментах *in vitro* доказано, что берактант достоверно снижает минимальное поверхностное натяжение альвеол до менее, чем 8 дин/см, при измерении поверхностного натяжения альвеол сурфактометром и методом Wilhelmy.

**Показания к применению**

- для лечения респираторного дистресс-синдрома (РДС) (гиалиновые мембранная болезнь) в новорожденных недоношенных детей с весом при рождении 700 г или больше и которые являются интубированного и получают механическую вентиляцию.
- для профилактического лечения недоношенных детей <32 недель гестационного возраста с риском развития РДС.

**Способ применения и дозы**

Только для интратрахеального введения.

Препарат Сурванта должен применяться врачами, имеющими соответствующую квалификацию, или под наблюдением врачей, имеющих опыт в выполнении интубации трахеи, работы с неонатальной аппаратурой искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и соответствующего ухода за недоношенными детьми.

Заметное улучшение оксигенации может наступать в течение нескольких минут после введения препарата. Поэтому, во избежание гипероксии, важно обеспечить непрерывное и тщательное клиническое наблюдение и контроль системной оксигенации.

Перед использованием лекарственного средства рекомендуется просмотреть аудио и видео обучающих материалов, которые описывают дозирование и процедуры введения.

Разовая доза препарата составляет 100 мг фосфолипидов (4 мл суспензии) на 1 кг массы тела новорожденного. В таблице приведена общая доза препарата для новорожденных в зависимости от массы тела.

Вес (граммы)	Общая доза (мл)	Вес (граммы)	Общая доза (мл)
600–650	2,6	1301–1350	5,4
651–700	2,8	1351–1400	5,6
701–750	3,0	1401–1450	5,8
751–800	3,2	1451–1500	6,0
801–850	3,4	1501–1550	6,2
851–900	3,6	1551–1600	6,4
901–950	3,8	1601–1650	6,6
951–1000	4,0	1651–1700	6,8
1001–1050	4,2	1701–1750	7,0
1051–1100	4,4	1751–1800	7,2
1101–1150	4,6	1801–1850	7,4
1151–1200	4,8	1851–1900	7,6
1201–1250	5,0	1901–1950	7,8
1251–1300	5,2	1951–2000	8,0

На протяжении первых 48 часов жизни, в зависимости от клинического течения, может вводиться до четырех доз берактанта. Доза может вводиться не чаще, чем каждые шесть часов.

**Подготовка к введению.** Перед введением препарат следует визуально осмотреть с целью оценки нарушения цвета суспензии. Если в течение хранения сформировался осадок, осторожно покрутите флакон (НЕ ВЗБАЛТЫВАТЬ) для восстановления суспензии. Во время применения может наблюдаться появление пены на поверхности, что свойственно природе препарата.

Сурванта хранится в холодильнике (при температуре 2–8°C). Перед введением препарат Сурванта должен быть выдержан в течение 20 минут при комнатной температуре или в руке в течение 8 минут для нагревания.

**НЕ ДОЛЖНЫ ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ИСКУССТВЕННЫЕ МЕТОДЫ НАГРЕВАНИЯ.**

Если планируется применение препарата с целью профилактики, подготовка лекарственного средства для введения должна начинаться заблаговременно, до рождения ребенка.

Нераскрытые, неиспользованные флаконы препарата Сурванта, которые были нагреты до комнатной температуры, как можно быстрее должны быть возвращены в холодильник в течение 24 часов после нагревания и храниться для последующего использования. Препарат Сурванта не может быть нагрет и возвращен в холодильник более одного раза. Каждый однодозовый флакон может быть использован только один раз. Использованные флаконы с остатками лекарственного средства нужно утилизировать.

**СУРВАНТА НЕ ТРЕБУЕТ РАСТВОРЕНИЯ ИЛИ ОБРАБОТКИ УЛЬТРАЗВУКОМ ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ.**

**Процедуры дозирования.**

**Общая информация.** Сурванта применяется интратрахеально путем введения через зонд-катетер №5 (типа French, с отверстием на дистальном конце) следующим образом: зонд вставляется в интубационную трубку ребенка, быстро отсоединяя интубационную трубку от аппарата ИВЛ; или зонд вставляется через клапан всасывания новорожденного, не разъединяя интубационную трубку от аппарата ИВЛ, или инстиляция осуществляется через дополнительный просвет интубационной трубки с двумя просветами.

Если лекарственное средство вводится через зонд с отверстием на конце, длина зонда должна быть сокращена так, чтобы конец зонда выдвигался за интубационной трубки только немного выше кила ребенка. Препарат не должен вводиться в основной бронх.

Чтобы гарантировать однородное распределение берактанта по всей поверхности легких, каждая доза делится на фракционные (частичные) дозы. Каждая доза может применяться в двух полудозах или в четырех четвертных дозах. Каждая фракционная доза вводится ребенку в разных положениях.

Чтобы применить Сурванту в двух полудозах, рекомендованы положения:

- Голова и тело повернуты приблизительно на 45° вправо.
- Голова и тело повернуты приблизительно на 45° влево.

Чтобы применить Сурванту в четырех четвертных дозах, рекомендованы положения:

- Голова и тело наклонены на 5–10° вниз, голова повернута вправо.
- Голова и тело наклонены на 5–10° вниз, голова повернута влево.
- Голова и тело наклонены на 5–10° вверх, голова повернута вправо.
- Голова и тело наклонены на 5–10° вверх, голова повернута влево.

Положения для четырех четвертных доз иллюстрированы ниже:

1. Голова ребенка и тело наклонены вниз, голова повернута вправо.
2. Голова и тело наклонены вниз, голова повернута влево.
3. Голова и тело подняты, голова повернута вправо.
4. Голова и тело подняты, голова повернута влево.

Процедура дозирования будет облегчена, если один специалист вводит дозу, в то время как другие специалисты обеспечивают нужное положение ребенка и осуществляют мониторинг.

**Начальная доза**

**Введение через зонд (катетер) с отверстием на конце**

Определите полную дозу берактанта согласно таблице дозирования, с учетом массы тела ребенка при рождении. Медленно наберите все содержимое флакона в пластмассовый шприц через иглу большого размера (например, по меньшей мере 20 размера). НЕ ФИЛЬТРУЙТЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО И ИЗБЕГАЙТЕ ИНТЕНСИВНОГО ВЗБАЛТЫВАНИЯ.

Присоедините катетер типа «5 French» с отверстием на конце (предварительно отмеренный) к шприцу. Наберите препарат в катетер. Удалите избыток препарата через катетер, так чтобы в шприце оставалась только общая доза для введения.

Перед применением препарата Сурванта обеспечьте надлежащее размещение и состояние интубационной трубки. На усмотрение врача, можно отсосать содержимое интубационной трубки перед процедурой введения. Прежде чем продолжить введение препарата, необходимо стабилизировать состояние ребенка.

При введении препарата с профилактической целью, сразу после рождения следует провести первоочередные меры при рождении – взвесить младенца, интубировать и стабилизировать состояние ребенка. Вводить препарат следует как можно быстрее после рождения, желательно в течение 15 минут. Положите ребенка в соответствующее положение, медленно введите первую фракционную дозу через катетер в течение времени более чем две-три секунды.

После введения первой фракционной дозы удалите катетер из интубационной трубки. Выполните искусственную вентиляцию легких (возможно применение переносного комплекта ИВЛ), чтобы предотвратить цианоз, с частотой приблизительно 60 дыханий за минуту и обеспечьте достаточное позитивное давление, чтобы установить адекватный воздушный обмен и экскурсию грудной стенки.

При предоставлении неотложной помощи при РДС первую дозу препарата нужно ввести как можно быстрее после того, как ребенок будет размещен на реанимационный стол с аппаратурой ИВЛ для лечения РДС. В клинических исследованиях срочно, перед введением первой фракционной дозы параметры настройки аппарата ИВЛ ребенка были изменены на следующие значения: 60 вдохов/мин., время вдоха 0,5 сек., содержание кислорода (FiO<sub>2</sub>) = 1,0.

Положите ребенка в соответствующее положение и введите первую фракционную дозу через катетер в течение времени более чем две-три секунды. После введения первой фракционной дозы снимите катетер с интубационной трубки. Подключите ребенка к системе ИВЛ. При введении препарата с профилактической целью или с целью оказания неотложной помощи, необходимо проводить искусственную вентиляцию легких ребенка в течение, по крайней мере, 30 секунд или до стабилизации состояния. Затем необходимо поменять положение ребенка для введения следующей фракционной дозы.

Введение последующих фракционных доз следует проводить в соответствии с вышеописанной процедурой. После введения каждой фракционной дозы снять катетер и проводить искусственную вентиляцию легких в течение, по крайней мере, 30 секунд или до стабилизации состояния. После введения заключительной фракционной дозы следует снять катетер, не промывая его. Не проводите аспирацию в течение 1 часа после введения препарата, кроме случаев, когда появляются симптомы значительной обструкции дыхательных путей.

**ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА ВОЗЬМОЖНО ОБЫЧНУЮ ПРОГРАММУ АППАРАТА ИВЛ, НАДЛЕЖАЩИЙ УХОД И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА РЕБЕНКОМ.**

**Введение через второй просвет двухпросветной интубационной трубки**

Удостоверьтесь, что ребенок интубирован двухпросветной интубационной трубкой надлежащего размера. Определите общую дозу берактанта согласно таблице дозирования, в соответствии с массой тела ребенка при рождении. Медленно наберите общую дозу из флакона в пластмассовый шприц через иглу большого размера (например, по меньшей мере



20 размера).

НЕ ФИЛЬТРУЙТЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО И ИЗБЕГАЙТЕ АКТИВНОГО ВЗБАЛТЫВАНИЯ.

Перед применением препарата Сурванта обеспечьте надлежащее размещение и состояние интубационной трубки. На усмотрение врача, можно отсосать содержимое интубационной трубки перед процедурой введения. Прежде чем продолжить введение препарата, необходимо стабилизировать состояние ребенка.

Для осуществления профилактики сразу после рождения осуществите необходимые меры при рождении – взвесьте, интубируйте и стабилизируйте состояние ребенка. Примените дозу как можно быстрее после рождения, преимущественно в течение 15 минут (см. выше). Присоедините шприц с препаратом ко второму просвету интубационной трубки. Положите ребенка в соответствующее положение и медленно введите первую фракционную дозу через второй просвет трубки, длительность введения составляет более 2–3 секунд, не прерывая искусственную вентиляцию. При применении переносного комплекта ИВЛ осуществите принудительную вентиляцию легких достаточным уровнем кислорода, чтобы предотвратить цианоз, при частоте дыхания 60 вдохов/мин. и обеспечьте достаточное позитивное давление, чтобы установить адекватный воздушный обмен и экскурсию грудной стенки.

При оказании неотложной помощи при РДС первую дозу препарата нужно ввести как можно быстрее после того, как ребенок размещен на реанимационный стол с аппаратурой ИВЛ для контроля РДС (см. выше). Сразу перед введением первой фракционной дозы параметры настройки аппарата ИВЛ ребенка изменяют на такие: 60 вдохов/мин., время вдоха 0,5 сек. и содержание кислорода (FIO<sub>2</sub>) = 1,0 (см. выше).

Положите ребенка в соответствующее положение и введите первую фракционную дозу препарата через вторичное отверстие, длительность введения составляет более 2–3 секунд, без прерывания искусственной вентиляции.

В обоих случаях, вентилируйте легкие ребенка в течение, по крайней мере, 30 секунд или до стабилизации состояния. Измените позицию ребенка для введения следующей фракционной дозы (см. выше).

Введите фракционные дозы, которые остаются, используя те же процедуры. После введения каждой фракционной дозы вентилируйте легкие в течение, по крайней мере, 30 секунд или до тех пор, пока состояние ребенка не будет стабилизировано (см. выше). После введения заключительной фракционной дозы снимите шприц из вторичной полости, ВВЕДИТЕ 0,5 мл ВОЗДУХА, ЧТОБЫ ПРОДУТЬ ВТОРУЮ ПРОСВЕТ ТРУБКИ И ЗАКРОЙТЕ ЕЕ. ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ ДОЗИРОВАНИЯ ВОЗОБНОВИТЕ ОБЫЧНУЮ ПРОГРАММУ АППАРАТА ИВЛ, НАДЛЕЖАЩИЙ УХОД И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА РЕБЕНКОМ (см. выше).

**Повторное дозирование**

Доза Сурванты при повторных введениях составляет также 100 мг фосфолипидов/кг и рассчитывается по массе тела при рождении ребенка. Для определения дозы препарата не требуется повторно взвешивать ребенка. Для расчета необходимой дозы препарата следует использовать таблицу доз в зависимости от массы тела ребенка.

Потребность в введении дополнительных доз берактанта определяется по признакам продолжения респираторного дистресс-синдрома. Для введения дополнительных доз препарата необходимо использовать следующие критерии:

- дополнительная доза вводится не раньше, чем через 6 часов после предыдущей дозы, если ребенок остается интубированным и при этом требуется проведение искусственной вентиляции легких как минимум с 30% кислорода для поддержания парциального давления кислорода в значении не более 80 торр;
- перед применением дополнительных доз у младенцев, которые получили профилактическую дозу, необходимо получить рентгенографическое подтверждение РДС.

Подготовьте Сурванту и поместите ребенка для введения каждой фракционной дозы, как описано выше. После введения каждой фракционной дозы изымите зонд из интубационной трубки и вентилируйте легкие ребенка в течение, по крайней мере, 30 секунд или до стабилизации его состояния (см. выше).

В клинических исследованиях параметры настройки аппарата ИВЛ, использовавшиеся при режиме повторных доз отличались от параметров настройки аппарата ИВЛ для первой дозы. Для повторных доз параметр FIO<sub>2</sub> был увеличен до 0,20 или на величину, достаточную для предотвращения цианоза. Вентилятор программировался на частоту 30 вдохов/мин. с временем вдоха менее 1,0 сек. Если параметр частоты дыхания предыдущего лечения ребенка был 30 вдохов/мин. или больше, его оставляли неизменным во время введения препарата. ДЛЯ ПОВТОРНЫХ ДОЗ НЕ ДОЛЖЕН ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ПЕРЕНОСНОЙ КОМПЛЕКТ ИВЛ. В ТЕЧЕНИЕ ПРОЦЕДУРЫ ДОЗИРОВАНИЯ ПАРАМЕТРЫ И ПРОГРАММА АППАРАТА ИВЛ МОГУТ БЫТЬ ОТКОРРЕКТИРОВАНЫ НА УСМОТРЕНИЕ ВРАЧА, ЧТОБЫ ОБЕСПЕЧИТЬ АДЕКВАТНУЮ ОКСИГЕНАЦИЮ И ВЕНТИЛЯЦИЮ.

ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ ДОЗИРОВАНИЯ ВОЗОБНОВИТЕ ОБЫЧНЫЙ РЕЖИМ АППАРАТА ИВЛ, НАДЛЕЖАЩИЙ УХОД И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА РЕБЕНКОМ.

**Осторожность при дозировании**

Если у ребенка в течение процедуры дозирования обнаружены симптомы брадикардии или снижения уровня кислорода, необходимо остановить введение препарата Сурванта и провести адекватные мероприятия, чтобы стабилизировать состояние пациента. После того, как состояние ребенка стабилизировалось, введение препарата может быть продолжено. Сразу после введения препарата могут прослушиваться сухие и влажные хрипы в легких. Если четкие симптомы обструкции дыхательных путей отсутствуют, нет необходимости проводить эндотрахеальную аспирацию или другие безотлагательные мероприятия.

**Побочные действия**

Нежелательные реакции, о которых чаще всего сообщалось, были связаны с процедурой введения.

*Очень часто (более 10%)*

- временная брадикардия

*Часто (1–10%)*

- снижение концентрации кислорода

*Нечасто (0,1–1%)*

- рефлюкс интубационной трубки, блокирование интубационной трубки
- бледность, вазоконстрикция, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, гипокальния, гиперкальния, апноэ

Летальных случаев не отмечалось во время процедуры введения, все реакции были устранены при помощи симптоматического лечения.

В контролируемых клинических исследованиях была оценена также распространенность заболеваний, типичных для недоношенных детей, что суммировано в табл. 1, и сообщалось о состояниях, частота которых не отличалась у детей, получавших лечение, от группы контроля, и ни одно из осложнений не было отнесено к берактанту (см. Раздел «Особые указания»). Частота развития внутричерепного кровоизлияния у детей, получавших берактант, не отличалась от частоты в общей популяции таких пациентов.

**Отдельные сообщения**

- кровоизлияние в легкие

**Противопоказания** не известны

**Лекарственные взаимодействия** Не определены.

**Особые указания**

В контролируемых клинических исследованиях была оценена частота заболеваний, типичных для недоношенных детей. Показатели для всех контролируемых исследований суммированы в табл. 1.

Таблица 1. Ассоциированные заболевания, типичные для недоношенных детей, по данным всех контролируемых исследований

Ассоциированные заболевания	Недоношенные дети, получавшие берактант (%)	Контрольная группа (%)	Значение P
Открытый артериальный проток	46,9	47,1	0,814
Внутричерепное кровоизлияние	48,1	45,2	0,241
Тяжелое внутричерепное кровоизлияние	24,1	23,3	0,693
Синдром утечки воздуха	10,9	24,7	<0,001
Интерстициальная эмфизема легких	20,2	38,4	<0,001
Некротизирующий энтероколит	6,1	5,3	0,427
Апноэ	65,4	59,6	0,283
Тяжелое апноэ	46,1	42,5	0,114
Сепсис (после лечения)	20,7	16,1	0,019
Инфекция (после лечения)	10,2	9,1	0,345
Кровоизлияние в легкие	7,2	5,3	0,166

**Специальные предостережения** Препарат Сурванта предназначен только для эндотрахеального использования. Лекарственное средство МОЖЕТ БЫСТРО ВЛИЯТЬ НА ОКСИГЕНАЦИЮ И СОСТОЯНИЕ ЛЕГКИХ. Поэтому его использование должно осуществляться исключительно в условиях клиники с квалифицированными врачами, которые прошли соответствующую подготовку и имеют опыт проведения интубации, применения и управления аппаратом ИВЛ и медицинского ухода за недоношенными детьми. У младенцев, которые получили лечение препаратом Сурванта, должен часто контролироваться уровень кислорода и углекислого газа в крови (измерение артериальным или чрезкожным датчиком). ИМЕЮТСЯ СООБЩЕНИЯ, ЧТО ВО ВРЕМЯ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА ИМЕЛИ МЕСТО СЛУЧАИ БРАДИКАРДИИ И УМЕНЬШЕНИЯ НАСЫЩЕННОСТИ КРОВИ КИСЛОРОДОМ. Как правило, эти осложнения имели ВРЕМЕННЫЙ ХАРАКТЕР. При возникновении признаков брадикардии и уменьшения насыщенности крови кислородом требуется остановить введение препарата и провести соответствующие мероприятия по стабилизации состояния ребенка. Введение препарата может быть продолжено после стабилизации состояния пациента.

**Общие осложнения** В клинических испытаниях с контрольной группой установлена повышенная вероятность развития госпитального сепсиса у детей, которые получали лечение берактантом. Повышенный риск развития сепсиса у младенцев, которых лечили берактантом, не был ассоциирован с увеличением показателей летальности среди этих детей. Безвредные микроорганизмы были подобны в группах лечения и контроля. Не наблюдались значимые различия между группами по показателям инфекционных осложнений, кроме сепсиса. В клинических исследованиях не было надлежащим образом оценено использование берактанта у младенцев с весом при рождении менее 600 г или более 1750 г.

Отсутствует опыт использования берактанта в сочетании с экспериментальными разновидностями терапии РДС (например, высокочастотной вентиляции или экстракорпоральной мембранной оксигенации). Отсутствует информация по применению препарата в дозе выше 100 мг/кг, более четырех доз и частоте применения каждой дозы с интервалом менее 6 часов или применения препарата у детей после 48 часов жизни.

**Передозировка**

О передозировке берактанта не сообщалось. Передозировка может проявиться острой обструкцией дыхательных путей. Лечение должно быть симптоматическим и направленным на восстановление/поддержание основных жизненных функций.

Сразу после введения препарата могут прослушиваться сухие и влажные хрипы в легких, которые не являются симптомами передозировки. При отсутствии симптомов обструкции дыхательных путей не следует проводить эндотрахеальную аспирацию или другие мероприятия.

**Форма выпуска и упаковка**

По 4 мл или 8 мл разливают в стеклянные флаконы, закупоренные резиновыми пробками и опечатанные алюминиевыми колпачками.

По одному флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

**Условия хранения**

Хранить при температуре от 2 до 8°C (в холодильнике) в защищенном от света месте. Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте!

Если лекарственное средство случайно было заморожено, то следует отказаться от его использования, а неиспользованный препарат – утилизировать.

**Срок хранения**

18 месяцев. Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек** По рецепту

**Наименование и страна организации-производителя**

Эббви Инк., США/AbbVie Inc., USA  
Адрес: 1401 Sheridan Road, North Chicago, Illinois 60064, USA

**Наименование и страна организации-упаковщика**

Эббви Инк., США/AbbVie Inc., USA  
Адрес: North Chicago, Illinois 60064, USA

**Владелец регистрационного удостоверения**

Эббви Биофармасьютикалс ГмбХ, Швейцария/AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland.  
Адрес: Neuhofstrasse 23, 6341 Baar, Switzerland.

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):**

Представительство компании AbbVie Biopharmaceuticals GmbH в Республике Казахстан: г. Алматы, 050044, ул. Сатпаева 30А/1, ЖК «Тенгиз Таурэрс», 97 офис, тел.: +7 (727) 222-14-18, факс: +7 (727) 398-94-88, эл. адрес: kz\_ppd\_pv@abbvie.com.

**Организация на территории Республики Казахстан, ответственная за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:**

Представительство компании AbbVie Biopharmaceuticals GmbH в Республике Казахстан: г. Алматы, 050044, ул. Сатпаева 30А/1, ЖК «Тенгиз Таурэрс», 97 офис, тел.: +7 (727) 222-14-18, факс: +7 (727) 398-94-88, эл. адрес: kz\_ppd\_pv@abbvie.com.

19. More K., Sakhuja P., Shah P.S. Minimally invasive surfactant administration in preterm infants: a meta-narrative review. *JAMA Pediatr.* – 2014. – Vol. 168 (10): 901–8.
20. Lopez E., Gascoin G., Flamant C., Merhi M. et al. Exogenous surfactant therapy in 2013: what is next? Who, when and how should we treat newborn infants in the future? *BMC Pediatr.* – 2013. – Vol. 13: 165, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-13-165>.
21. de Kort E.H., Reiss I.K., Simons S.H. Sedation of newborn infants for the INSURE procedure, are we sure? *Biomed Res Int.* – 2013. – Vol. 2013: 892974, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/892974>.
22. McPherson C. Sedation and analgesia in mechanically ventilated preterm neonates: continue standard of care or experiment? *J. Pediatr Pharmacol Ther.* – 2012. – Vol. 17 (4): 351–64, <http://dx.doi.org/10.5863/1551-6776-17.4.351>.
23. McPherson C., Grunau R.E. Neonatal pain control and neurologic effects of anesthetics and sedatives in preterm infants. *Clin. Perinatol.* – 2014. – Vol. 41 (1): 209–27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2013.10.002>.
24. Kanmaz H.G., Erdeve O., Canpolat F.E., Mutlu B., Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 131 (2): e502–e9.
25. Aguar M., Cernada M., Brugada M., Gimeno A. et al. Minimally invasive surfactant therapy with a gastric tube is as effective as the intubation, surfactant, and extubation technique in preterm babies. *Acta Paediatr.* – 2014. – Vol. 103 (6): e229–33, <http://dx.doi.org/10.1111/apa.12611>.
26. Klebermass-Schrehof K., Wald M., Schwindt J., Grill A. et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. *Neonatology.* – 2013. – Vol. 103 (4): 252–8, <http://dx.doi.org/10.1159/000346521>.
27. Bohrer B., Silveira R.C., Neto E.C., Procianny R.S. Mechanical ventilation of newborns infant changes in plasma pro- and anti-inflammatory cytokines. *J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 156 (1): 16–9, <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.07.027>.
28. Kribs A., Roll C., Gopel W., Wieg C. et al. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* – 2015. – Vol. 169 (8): 723–30, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.0504>.
29. Bohlin K., Bouhafs R.K., Jarstrand C., Curstedt T. et al. Spontaneous breathing or mechanical ventilation alters lung compliance and tissue association of exogenous surfactant in preterm newborn rabbits. *Pediatr Res.* – 2005. – Vol. 57 (5 Pt 1): 624–30, <http://dx.doi.org/10.1203/01.PDR.0000156502.84909.BC>.
30. Bjorklund L.J., Ingimarsson J., Curstedt T., John J. et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res.* – 1997. – Vol. 42 (3): 348–55, <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199709000-00016>.

*Впервые опубликовано в журнале «Clinics», Т. 71 (3), 2016 г., стр. 128–134, doi: 10.6061/clinics/2016(03)02. Впервые перевод статьи опубликован в журнале «Неонатология: новости, мнения, обучение», №4, 2016 г., стр. 20–29.*

УДК 616.24-002.363

## Выбор антибиотикотерапии при сочетании острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей



**Л.В. Юдина** – доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии  
Национальная медицинская академия последипломного образования  
имени Л. Шупика, г. Киев

**В большинстве случаев первопричиной заболеваний дыхательных путей является острая респираторно-вирусная инфекция, которая определяет клиническую картину заболевания и оказывает влияние на местные защитные механизмы слизистой оболочки верхних дыхательных путей: нарушается мукоцилиарный клиренс, снижается иммунитет слизистой оболочки. Все это предрасполагает к задержке, колонизации и размножению патогенной бактериальной флоры на поверхности слизистой оболочки верхних дыхательных путей.**

Из множества видов микроорганизмов, колонизирующих верхние дыхательные пути, лишь некоторые, обладающие повышенной вирулентностью, способны при проникновении в нижние дыхательные пути вызывать воспалительную реакцию даже при минимальных нарушениях защитных механизмов. Такими типичными бактериальными возбудителями негоспитальных инфекций нижних отделов дыхательных путей (пневмонии и бронхита) являются *Streptococcus pneumoniae* (*Str. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae*, реже *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Klebsiella pneumoniae*. Определенную этиологическую роль играют атипичные возбудители – *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila* (Яковлев С.В. и соавт., 2002). Условно-патогенная кокковая флора (*Str. pneumoniae*, *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*) чаще вызывает острый фарингит, бронхит, а атипичные возбудители (*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumo-*

*niae*, *Chlamydomphila pneumoniae*) – назофарингит, острый тонзиллит, бронхит.

Острые респираторные инфекции опасны своими осложнениями (острый бронхит, острый синусит, острый средний отит, пневмония, внутричерепные осложнения, поражение сердца).

Острый синусит (острое воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух) в большинстве случаев развивается на фоне банального насморка при нарушении вентиляции пазух. При острых респираторных вирусных инфекциях организм ослаблен и в большей степени подвержен другим видам инфекции, в том числе бактериальной. Острый синусит обычно развивается как осложнение вирусной инфекции верхних дыхательных путей, при этом воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух сохраняется >3 мес. и завершается спонтанно или в результате лечения. Заподозрить синусит можно по затяжному течению банального насморка (в том случае, когда симптомы за-

болевания не проходят в течение 7–10 дней), асимметрии в проявлениях (затруднение носового дыхания, более выраженное в одной половине носа, обильные односторонние выделения из носа). Может отмечаться заложенность носа, ощущение тяжести в голове, характерна боль в области лба или проекции пазухи, возможно с иррадиацией в зубы, повышенная температура тела (до 37,5°C). При отсутствии лечения острый синусит легко переходит в хроническую форму, терапия при которой значительно сложнее.

Выделяют острый катаральный (который может иметь вирусное происхождение или являться начальной стадией бактериальной инфекции) и острый гнойный синусит, однозначно требующий применения системной антибиотикотерапии.

Основная цель системной антибиотикотерапии при остром риносинусите – эрадикация инфекции и восстановление стерильности синуса. Выбор препарата при остром процессе в большин-



стве случаев проводят эмпирически на основе данных о преобладании тех или иных возбудителей в регионе, их резистентности и с учетом тяжести состояния больного.

Нижеприведенное клиническое наблюдение демонстрирует случай развития осложнения после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции.

**Пациентка П.**, 38 лет, заболела остро 2 нед. назад, отмечала высокую температуру тела (до 39,5°C), резкую слабость, светобоязнь. Лечилась амбулаторно, на 5-е сутки приступила к работе, однако спустя 1 нед. появились жалобы на кашель с выделением слизисто-гноющей мокроты, повышение температуры тела до 37,6°C, головную боль, слабость, затруднение носового дыхания, слизисто-гноющие выделения из носа, ощущение заполненности, тяжести, давления в проекции околоносовых пазух. По заключению оториноларинголога у пациентки выявлен правосторонний гайморит. Было назначено лечение азитромицином в стандартной дозе в течение 3 дней, которое не оказало эффекта.

При обследовании пульмонологом состояние удовлетворительное, температура тела – 37,5°C, пульс ритмичный с частотой 96 уд./мин., число дыхательных движений – 24 в 1 мин., артериальное давление – 118/60 мм рт.ст.

Результаты дополнительных методов обследования: лейкоцитоз  $10,2 \times 10^9/\text{л}$  (палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево до 16%), скорость оседания эритроцитов – 36 мм/ч. Креатинин, мочевины, билирубин, альбумин крови, общий анализ мочи – в пределах нормы. При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки выявлены изменения, характерные

для негоспитальной пневмонии верхней доли правого легкого (рис. 1, 2).

Таким образом, у пациентки помимо правостороннего гайморита выявлена негоспитальная пневмония верхней доли правого легкого, что требовало антибактериальной терапии, поскольку абсолютным показанием к назначению системных антибиотиков при инфекциях дыхательных путей являются: предположение или установленный диагноз пневмонии, эпиглоттит, гнойный синусит, острый стрептококковый тонзиллит (фарингит), паратонзиллярный абсцесс.

Важной задачей при негоспитальной инфекции является рациональный выбор антибиотиков, так как это ведет к снижению частоты назначения антибактериальных препаратов, более полному клиническому и бактериологическому излечению больного, и в конечном итоге – ограничению роста антибиотикорезистентности в популяции (Яковлев С.В. и соавт., 2002).

При выборе эмпирической терапии следует учитывать преобладающую микробную флору. *Str. pneumoniae* – наиболее частый возбудитель как негоспитальной пневмонии, так и синусита у лиц всех возрастных групп. Более 50% случаев острого синусита, рецидивирующего острого синусита и обострений хронического синусита вызваны *Str. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, реже – *Moraxella catarrhalis*, *Str. pyogenes*, *S. aureus*, анаэробами. Поскольку большинство больных острым синуситом лечат амбулаторно, выбор препарата проводят эмпирически, на основании данных о преобладании и устойчивости возбудителей в регионе.

Основные принципы выбора антибиотика при остром синусите следующие:



**Рисунок 1.** Рентгенограмма органов грудной клетки больной П. в прямой проекции до лечения



**Рисунок 2.** Рентгенограмма органов грудной клетки больной П. в правой боковой проекции до лечения

- активность против *Str. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*;
- способность преодолевать резистентность возбудителей к антибиотику;
- хорошее проникновение в слизистую оболочку синусов с достижением концентрации выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) для данного возбудителя;
- сохранение концентрации в плазме крови выше МПК в течение 40–50% времени между приемами препарата (Яковлев С.В. и соавт., 2002).

В настоящее время в качестве основных средств стартовой терапии негоспитальных респираторных инфекций в амбулаторной практике применяют аминопенициллины

(ампициллин, амоксициллин), защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавулановая кислота), перорально цефалоспорины II поколения (цефуроксим аксетил), макролиды (Страчунский Л.С. и соавт. (ред.), 2002; Яковлев С.В. и соавт., 2002).

Выбирая антибиотик при синусите, необходимо учитывать тяжесть состояния пациента. При легком и среднетяжелом течении (а именно такова степень тяжести заболевания в представленном клиническом случае) антибиотики назначают перорально, препаратами выбора являются амоксициллин или амоксициллин/клавулановая кислота, альтернативой – применение цефалоспоринов II поколения (цефуроксим аксетил), макролидов (азитромицин, кларитромицин) или доксициклина (Страчунский Л.С. и соавт. (ред.), 2002).

Аминопенициллины (амоксициллин, ампициллин) характеризуются высокой активностью в отношении *Str. pneumoniae* (амоксициллин более высокой, нежели ампициллин). Имеются данные о том, что амоксициллин в стандартных дозах сохраняет высокую активность в отношении *Str. pneumoniae*. Высокодозные формы применяют для воздействия на резистентные штаммы. К недостаткам амоксициллина можно отнести его способность разрушаться β-лактамазами, которые могут продуцировать *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Поэтому альтернативой его применению, особенно при неэффективности терапии или рецидивирующем процессе, является применение амоксициллина/клавулановой кислоты или цефуроксима аксетила. Амоксициллин/клавулановая кислота и цефуроксим аксетил включены в большинство международных и отечественных стандартов лечения при негоспитальной пневмонии ввиду высокой активности против *Str. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus* (Niederman M.S. et al., 2001; Woodhead M. et al., 2005;

Міністерство охорони здоров'я України, 2007; Mandell L.A. et al., 2007).

Основными возбудителями негоспитальной пневмонии являются *Str. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, *Legionella spp.*, *Chlamydia pneumoniae*, грамотрицательные энтеробактерии и вирусы. В приведенном клиническом случае лечение азитромицином оказалось неэффективным. Как известно, макролиды активны в отношении типичных и атипичных возбудителей инфекций дыхательных путей, однако отмечается тенденция к росту устойчивости *Str. pneumoniae* к макролидам. Кроме того, слабым звеном препаратов этой группы является их низкая активность в отношении *Haemophilus influenzae*. Ввиду отсутствия эффекта от применения азитромицина и вероятной резистентности возбудителя к макролидам в рассматриваемом случае следует провести антибактериальную терапию антибактериальным препаратом другого класса.

Известно, что основу терапии преобладающего большинства случаев нетяжелой негоспитальной пневмонии составляют антибиотики, применяемые перорально, выбор которых определяется структурой потенциальных возбудителей. При негоспитальной пневмонии у взрослых в качестве приоритетных возбудителей выступает *Str. pneumoniae*, менее чем в 2% случаев рассматриваемый как устойчивый к пенициллину (МПК<sub>2</sub> ≥ 2 мг/л). При выборе антибиотика при негоспитальной пневмонии (на догоспитальном этапе лечения и в стационаре) необходимо учитывать следующие критерии:

- активность препарата в отношении наиболее частых возбудителей негоспитальной пневмонии (*Str. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*);
- способность создавать терапевтические концентрации в

тканях и жидкостях органов дыхания;

- минимум противопоказаний;
- низкая токсичность;
- наличие форм для перорального и парентерального применения;
- удобство дозирования и хранения;
- минимальная индукция резистентности;
- возможность применения у детей и взрослых.

Этим критериям соответствуют такие группы препаратов, как аминопенициллины, защищенные аминопенициллины, цефалоспорины II поколения, которые являются приоритетными в лечении больных негоспитальной пневмонией, согласно национальным и международным рекомендациям (Niederman M.S. et al., 2001; Woodhead M. et al., 2005; Міністерство охорони здоров'я України, 2007; Mandell L.A. et al., 2007). Область клинического применения пероральных цефалоспоринов определяется исключительно спектром их антимикробной активности. Это связано с высоким уровнем накопления их в ткани легких и широким спектром бактерицидного действия в отношении наиболее распространенных возбудителей инфекций дыхательных путей.

Цефалоспорин II поколения цефуроксим аксетил (Зиннат®) в дозе 250 мг 2 раза в сутки более эффективен по сравнению с цефалоспоринами I поколения в отношении таких респираторных патогенов, как *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, которые становятся антибиотикорезистентными вследствие формирования плазмидных β-лактамаз; при этом препарат сохраняет высокую активность в отношении грамположительных микроорганизмов, таких как *Str. pneumoniae*, *S. aureus* и др. Цефуроксим аксетил в настоящее время рассматривают как один из основных препаратов для лечения при негоспитальных респираторных инфекциях (на-



ряду с амоксициллином/клавулановой кислотой), а в частности при негоспитальной пневмонии во II клинической группе пациентов (нетяжелое течение, с наличием сопутствующей патологии и/или других модифицируемых факторов) он является препаратом выбора.

Цефуроксим аксетил является пролекарством и при приеме внутрь метаболизируется в стенке кишки до активного соединения – цефуросима. Цефалоспорины относят к препаратам, для которых важна не столько концентрация, сколько длительность взаимодействия с микроорганизмом. Это означает, что концентрация цефуросима, превышающая МПК в 2–4 раза, должна сохраняться около 50% времени между введениями, а повышение МПК, к примеру, до 20 раз не будет сопровождаться увеличением выраженности клинического эффекта. Из этого следует очень важный вывод: доза не является определяющей для клинического эффекта цефуросима; более важна длительность взаимодействия антибиотика с микроорганизмом. Цефуроксим аксетил в форме таблеток после приема внутрь хорошо всасывается и быстро гидролизуется в слизистой оболочке кишечника и крови в цефуросим (биодоступность цефуросима аксетила повышается до 50% при приеме во время еды). Максимальная концентрация препарата создается через 2,5–3 ч. после приема. В результате плавного повышения концентрации цефуросима при применении цефуросима аксетила увеличивается время экспозиции антибиотика с микроорганизмом, что позволяет применять режим дозирования препарата 250–500 мг 2 раза в сутки.

При проведении эмпирической антибиотикотерапии важно учитывать не только ее эффективность, но и безопасность. Особый практический интерес с этой точки зрения представляет Зиннат<sup>®</sup> как антибиотик-пролекарство, который поступает в кишечник в неактивной форме (цефуроксим аксетил) и активизируется в слизистой оболочке тонкого кишечника в



Рисунок 3. Рентгенограмма органов грудной клетки больной II, в прямой проекции после лечения

цефуросим, всасывающийся в системный кровоток. В дальнейшем цефуросим легко проникает в различные ткани и среды организма, включая легкие, пазухи носа и т.д. Фармакокинетика препарата Зиннат<sup>®</sup> выгодно выделяет его среди других антибиотиков-пролекарств, например, цефалоспоринов III поколения, – цефуросим полностью выделяется почками, не метаболизируется в печени и не выводится через желудочно-кишечный тракт с желчью. Учитывая то, что в просвете кишечника находится только неактивное пролекарство, можно говорить о том, что препарат Зиннат<sup>®</sup> оказывает незначительное воздействие на кишечную флору, тем самым минимизируется риск развития антибиотик-ассоциированной диареи. Фармакокинетический профиль препарата позволяет создавать необходимые терапевтические концентрации в очагах инфекции, что обеспечивает клиническую эффективность при инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей, принимать препарат 2 раза в сутки, что обеспечивает хорошую приверженность пациентов терапии, и выводить активное вещество почками в неизменном виде.

Наиболее частыми ошибками в амбулаторной практике являются недостаточная длительность антибиотикотерапии при инфекциях верхних дыхательных путей (например, остром синусите) и чрезмерная длительность – при инфек-

циях нижних дыхательных путей (бронхите, пневмонии). В рассмотренном клиническом случае мы рекомендовали больной принимать Зиннат<sup>®</sup> в дозе 250 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 дней, поскольку длительность терапии синусита должна составлять не менее 10–14 сут. Выбранный антибиотик оказался эффективным: проявления гайморита исчезли, пневмония разрешилась (рис. 3). Инфильтрация в верхней доле правого легкого практически рассосалась. Дальнейшее применение антибиотиков в данном случае нецелесообразно. Клинически наблюдалось выздоровление.

Таким образом, выбор эмпирической терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей зависит от знания этиологической роли микроорганизмов, наиболее часто их обуславливающих (*Str. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus*, *Str. pyogenes* группы A). Все они высокочувствительны к цефуросиму аксетилу, имеющему сбалансированный антибактериальный спектр, оптимальный для эмпирической терапии инфекций как нижних, так и верхних дыхательных путей. Правильный выбор антибактериального препарата позволяет своевременно устранить инфекционный процесс, снизить стоимость лечения и уменьшить вероятность развития антибиотикорезистентности микробной флоры. ■



## Список литературы

1. Міністерство охорони здоров'я України (2007) Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» ([www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20070319\\_128.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070319_128.html)).
2. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.) (2002) Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – Боргес, Москва. – С. 214–218.
3. Яковлев С.В., Дворецкий Л.И., Суворова М.П. (2002) Бактериальные инфекции в амбулаторной практике: выбор оптимального антибактериального препарата. *Consilium Medicum*. – 4 (1): 10–21.
4. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al.; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society (2007) Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* – 44 Suppl. 2: S27–S72.
5. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A. et al.; American Thoracic Society (2001) Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 163 (7): 1730–1754.
6. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al.; European Respiratory Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2005) Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.* – 26 (6): 1138–1180.

Статья опубликована при поддержке компании ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»  
ZNNT/10/UA/14.10.2013/7958

*Впервые опубликовано в «Украинском медицинском журнале», №6 (98), XI/XII, 2013 г.*

<https://www.umj.com.ua/>

# Практический алгоритм по отказу от курения табака



О.А. Суховская<sup>1,2</sup> – д.б.н., рук. Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака, рук. отдела экологической и социальной пульмонологии

<sup>1</sup> ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

**В статье обсуждаются практические вопросы отказа от курения табака, приводятся данные литературы об эффективности лечения никотиновой зависимости препаратами никотинзаместительной терапии, варениклином и цитизином. Наиболее эффективным считается сочетание лечения и проведения поведенческих методик. Наличие депрессивных и тревожных расстройств снижает продолжительность воздержания от курения табака. Представлен алгоритм отказа от курения, включающий диагностику никотиновой зависимости, замену ритуалов курительного поведения, методы самопомощи при возникновении желания курить, поддержку.**

**Ключевые слова:** курение табака, отказ от курения, лечение никотиновой зависимости.

O.A. Sukhovskaya

## How to Quit Smoking

The article discusses the issues of quitting smoking and provides literature data on efficacy of treatment of nicotine dependence with nicotine replacement therapy (varenicline or cytosine). Combination of treatment and behavioral techniques is the most effective approach. Depressive and anxiety disorders reduce the duration of abstinence from tobacco. The author provides an algorithm of smoking cessation, including the diagnosis of nicotine addiction, replacement of smoking behavior rituals, selfhelp methods for desire to smoke, support.

**Keywords:** tobacco smoking, smoking cessation, treatment of nicotine addiction.

Курение табака способствует развитию различных заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых, бронхолегочных и онкологических.

Еще в 1994 г. были опубликованы первые результаты 40-летнего наблюдения за курящими, в число которых входило 35 тыс. врачей. Было установлено, что при длительном курении смертность от болезней, обусловленных курением табака, была в 3 раза выше в возрасте 45–64 лет и в 2 раза выше в возрасте 65–84 лет. В целом в возрасте от 35 до 69 лет показатели смертности составили 20% у некурящих, 41% у курильщиков и 50% у тех, кто курил 25 сигарет в день и более. Даже после достижения среднего возраста наблюдались

различия по смертности между курящими и некурящими: среди тех, кто был жив в 70 лет, вероятность выживания до 85 лет составила 41% у некурящих против 21% у курильщиков.

Ассоциации с курением были подтверждены для смерти от рака ротовой полости, пищевода, глотки, гортани, легких, поджелудочной железы и мочевого пузыря, от хронической обструктивной болезни легких и других респираторных заболеваний, от сердечно-сосудистых заболеваний, от язвенной болезни [1]. При этом отказ от курения приводит как к снижению риска развития заболеваний, так и к повышению эффективности лечения. Это доказано для сердечно-сосудистых заболеваний, туберку-

леза, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы и др. [2–6]. В приведенном выше британском исследовании было продемонстрировано, что при отказе от курения табака до 35 лет риск преждевременной смерти был сопоставим (через 40 лет) с таковым у некурящих, при отказе от курения в 35–65-летнем возрасте выживаемость была промежуточной между выживаемостью некурящих и курящих; но даже те, кто прекратил курить в возрасте 65–74 лет, увеличили продолжительность своей жизни в сравнении с курящими [1].

Большинство курящих людей понимают вред табачного дыма, хотя и недооценивают опасность вдыхания окружающего табачного

дыма и кальяна, которые также приводят к развитию различных заболеваний [7, 8].

Какие же способы отказа от курения являются наиболее эффективными с позиции доказательной медицины? Это сочетание проведения поведенческих методик и лекарственной терапии [9–11]. В процессе курения табака у человека происходит связывание никотина с ацетилхолиновыми никотиновыми рецепторами с последующим высвобождением катехоламинов, включая норадреналин, дофамин, ацетилхолин, серотонин,  $\beta$ -эндорфины,  $\gamma$ -аминомасляную кислоту и глутамат. Формирование зависимости связывают в основном с высвобождением дофамина [12, 13]. При прекращении курения табака в течение нескольких часов проявляются симптомы отмены: сильное желание курить, раздражительность, беспокойство, снижение концентрации внимания и др. [12].

### Лекарственная терапия

Для того чтобы определить, нуждается ли пациент в лечении никотиновой зависимости, чаще всего используют тест Фагерстрема, который продемонстрировал высокую чувствительность и надежность [14]. При слабой степени никотиновой зависимости пациент в большинстве случаев может легко бросить курить самостоятельно, используя поведенческие приемы. В случае высокой и средней степени зависимости и/или выраженном синдроме отмены врач общей практики может назначить лекарственные препараты.

Препаратами выбора в лечении никотиновой зависимости являются никотинсодержащие средства (никотинзаместительная терапия (НЗТ)), частичные nAChR-агонисты – варениклин, цитизин; симптоматические средства, купирующие отдельные симптомы отмены. Выбор

конкретного препарата для пациента зависит от опыта предшествующих попыток, наличия противопоказаний, возможных побочных эффектов и индивидуальных предпочтений.

При наличии сердечно-сосудистых заболеваний, особенно при остром состоянии больного, предпочтение, по-видимому, следует отдавать варениклину, поскольку имеются рандомизированные исследования, подтверждающие безопасность и эффективность его приема [15, 16]. В инструкции производителя к препарату отсутствуют противопоказания для его назначения при острых сердечно-сосудистых заболеваниях или их нестабильном течении.

Ранее варениклин был также предпочтителен по сравнению с препаратами НЗТ или цитизином для нерешительных пациентов, поскольку он принимался на фоне курения и отказ от курения табака планировался при видимом эффекте приема лекарственного препарата (снижении числа выкуриваемых в день сигарет, недокуривании сигареты). В настоящее время в инструкцию по проведению НЗТ внесены изменения, позволяющие снижать число выкуриваемых в день сигарет до дня отказа от курения, что расширяет возможности использования препаратов НЗТ. Кроме того, в случае недостаточной эффективности какой-либо формы НЗТ возможно применение нескольких лекарственных форм НЗТ (как правило, пластыря и леденцов, спрея или жевательной резинки) [17]. Это особенно важно для лиц с высокой степенью никотиновой зависимости, выкуривающих более 20 сигарет в день.

### Поведенческие методики

Необходимо учитывать, что эффективность лекарственной терапии никотиновой зависимости снижается при наличии депрессивных и тревожных расстройств [18–20]. В то же время

следует отметить, что в опубликованном в 2016 г. исследовании EAGLES по оценке эффективности и безопасности различных лекарственных препаратов у курящих без психиатрической патологии и с ее наличием и препараты НЗТ, и варениклин, и бупропион оказались эффективными в обеих когортах, а частота психоневрологических событий составила 2,1–2,4% в группе без психиатрической патологии и 5,2–6,7% в когорте с ее наличием, что было сопоставимо с плацебо [21].

Важным моментом в успешности долгосрочного отказа от курения табака является наличие сильной мотивации [22]. Желание бросить курить увеличивается у пациентов при диагностике опасного для жизни заболевания, при направлении на хирургическое лечение, поэтому в этот момент необходим аргументированный совет врача по прекращению курения и назначение лечения никотиновой зависимости (в случае выраженного синдрома отмены) [23–25].

Помимо лекарственной терапии, направленной на купирование симптомов отмены, бывший курильщик нуждается в преодолении психологического компонента зависимости. В мета-анализе различных вмешательств для отказа от курения у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями было выявлено, что шансы долгосрочного отказа повышались не только при лечении никотиновой зависимости, но и при использовании поведенческих приемов во время отказа от курения табака и поддержки: телефонные консультации и индивидуальное консультирование увеличивали шансы долгосрочного отказа в 1,47 и 1,64 раза соответственно, а сочетание когнитивно-поведенческой терапии и лечения никотиновой зависимости значительно повышало успешность отказа от курения табака и продолжительность воздержания [9, 26, 27].



### Алгоритм действий по отказу от курения табака

Учитывая данные различных исследований, можно представить следующий алгоритм действий при отказе от курения табака.

1. Оценить степень никотиновой зависимости по тесту Фагерстрема. При средней и высокой степени никотиновой зависимости целесообразно назначение лекарственных препаратов. Наиболее эффективными являются агонисты ацетилхолиновых рецепторов (варениклин, цитизин) и препараты НЗТ.

2. Проанализировать опыт предыдущих попыток отказа от курения, для того чтобы заранее продумать замену ритуалам курительного поведения, которые приводили к срыву или рецидиву.

3. Научиться преодолевать желание курить, которое может появляться при отказе от курения. Наиболее действенными являются дыхательные техники и переключения. Как показал опыт Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака, методики глубокого дыхания способствуют снятию напряжения, волнения и являются эффективными для преодоления сильного желания курить [28]. В качестве способов пере-

ключения можно посоветовать позвонить кому-либо, быстро пройтись, найти себе неотложное занятие, чтобы отвлечься от этого желания.

4. Одним из важных компонентов отказа от курения является наличие поддержки. Курящий пациент может обратиться за помощью к специалистам Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака, который был организован Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2011 г., для получения бесплатного телефонного консультирования, договориться о поддержке с близкими людьми, записаться на групповое занятие в центр здоровья [28].

5. Одной из причин рецидива курения табака является повышение массы тела при отказе от курения. По данным исследований, прекращение курения часто приводит к увеличению массы тела в 1-й год отказа от курения (от 4 до 5 кг при самостоятельном отказе от курения табака) [29, 30]. В течение 20 лет наблюдений отмечалась прибавка в массу тела от 1,8 кг у курящих до 5 сигарет в день до 5,1 кг у курящих 20 сигарет в день [31]. В некоторых исследованиях увеличение массы тела после отказа от курения табака чаще встреча-

лось при высокой интенсивности курения, более низком образовании и более высоком исходном индексе массы тела [32–34].

К наиболее частым причинам увеличения массы тела относится повышение потребления пищи (раньше стресс «закуривали», теперь «заедают»), при этом вместо перекуров начинают чаще есть, в том числе больше сладкого. Кроме того, после снижения интоксикации восстанавливаются вкус и обоняние, аппетит улучшается, а пища лучше усваивается. Поэтому необходимо продумать рацион питания и физическую нагрузку, чтобы сохранить прежнюю массу тела. Активные физические упражнения усиливают метаболизм, способствуют выбросу эндорфинов, отвлекают от желания курить и делают попытки отказа от курения табака более успешными [35, 36].

Таким образом, помощь в отказе от курения и лечение табачной зависимости должны основываться на диагностике степени никотиновой зависимости и включать как консультирование (очное индивидуальное или групповое, бесплатное телефонное консультирование), так и лечение с использованием лекарственных средств с доказанной эффективностью (при выраженном синдроме отмены). ■

Со списком литературы вы можете ознакомиться на сайтах: [atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&op=listissues&magid=1](http://atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&op=listissues&magid=1) и [https://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=52895](https://elibrary.ru/title_about.asp?id=52895)

Впервые опубликовано в журнале «Практическая пульмонология», №2, 2018 г., стр. 30–32.

# Полиоксидоний в лечении и профилактике заболеваний ЛОР-органов и органов дыхания



И.В. Евсегнеева, В.Ф. Ликов, Д.В. Кокушков, Э.В. Бицрева  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,  
кафедра клинической иммунологии и аллергологии, г. Москва

**В статье анализируется опыт применения иммуномодулятора Полиоксидоний у больных респираторными заболеваниями. Полиоксидоний обладает выраженной иммуномодулирующей активностью, оказывает неспецифическое защитное действие в отношении широкого спектра патогенов, основанное не на прямом угнетении микроорганизмов, а на стимуляции иммунитета макроорганизма. Кроме того, препарат обладает антитоксическими и антиоксидантными свойствами. В острый период заболевания Полиоксидоний рекомендуется назначать в комплексе с этиотропной терапией, а в период реабилитации или с целью профилактики инфекционных заболеваний возможно применение препарата в качестве монотерапии.**

**Ключевые слова:** респираторные инфекции, иммуномодулирующая терапия, Полиоксидоний.

Респираторные инфекции относятся к одним из самых социально значимых заболеваний человека. По данным ВОЗ, ежегодно каждый третий житель планеты переносит респираторную инфекцию. Прирост респираторных инфекций регистрируется во многих странах мира вне зависимости от климатогеографической зоны и уровня социально-экономического развития страны. Глобализация способствует возникновению новых инфекций, которые быстро распространяются и плохо поддаются традиционной терапии. Новые возбудители и штаммы уже известных патогенов легко преодолевают все социальные и биологические барьеры, порой вызывают тяжелые респираторные заболевания и социально-стрессорные расстройства у населения, а также приводят к экономическим потерям государства [1]. Кроме того, респираторные инфекции могут стать причиной обострения аллергических заболеваний, в частности, они вызывают до

70–80% обострений бронхиальной астмы. В связи с высокой частотой заболеваемости аллергическим ринитом и бронхиальной астмой (до 10–25% всего населения мира) проблема респираторных инфекций приобретает особое значение в реализации международных консенсусов и практических рекомендаций ведения этих больных.

## Возможности иммуномодуляторов в терапии респираторных инфекций

В настоящее время проблема адекватной терапии респираторных инфекций не решена окончательно. Это связано с тем, что создание специфических методов иммунопрофилактики маловероятно, а повсеместное применение антибактериальной и противовоспалительной терапии не только не контролирует частоту этой патологии, а напротив, приводит к формированию хронических форм, увеличивает число резистентных

возбудителей и аллергических заболеваний [2].

Проблема неоправданного назначения антибактериальных средств обсуждается уже более 20 лет. Так, антибиотики назначаются при лечении 70–80% респираторных инфекций, из них в 90–95% случаев инфекции вызваны различными вирусами. Микроорганизмы обладают столь мощной адаптационной способностью, что до сих пор не удалось создать ни одного антибиотика, к которому отдельные болезнетворные микроорганизмы не смогли бы выработать устойчивость. В Европе (прежде всего во Франции, Италии, Греции, Португалии и Великобритании) не менее 30% всех патогенов резистентны к антибиотикам, в США этот показатель достигает 60%. Возможной альтернативой неоправданной антибиотикотерапии при респираторных инфекциях может быть назначение вакцин и иммуномодуляторов, однако это должно быть обосновано в каждом

конкретном случае. Результаты клинического применения Полиоксидония убедительно доказывают возможность и необходимость такого применения.

Отечественный препарат Полиоксидоний относится к классу водорастворимых производных гетероцепных алифатических полиаминов. Данный класс соединений не имеет аналогов в мире как по структуре, так и по свойствам. Наличие в основной цепи макромолекулы третичного атома азота открывает практически неограниченные возможности получения модификатов с широким спектром физико-химических, физиологических и фармакологических свойств. Варьирование химического строения гетероцепного полиамина, а также химического строения модифицирующих агентов и степени модификации полиамина позволяет регулировать в широких пределах указанные выше свойства [3]. В настоящее время на рынке представлены три лекарственных формы препарата: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения, суппозитории и таблетки.

Исследования показали, что Полиоксидоний повышает иммунную резистентность организма в отношении заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, вызванных самыми разными патогенными микроорганизмами. При этом препарат оказывает неспецифическое защитное действие от широкого спектра патогенов, основанное не на прямом угнетении микроорганизмов, а на стимуляции иммунитета макроорганизма. Кроме того, Полиоксидоний обладает выраженной антиоксидантной активностью, которая не определяется активацией иммунных механизмов. Препарат способен блокировать как растворимые токсические вещества, так и микрочастицы, оказывающие токсическое действие в отношении живых клеток, что особенно

важно при развитии респираторной инфекции [4].

### **Применение Полиоксидония у часто и длительно болеющих пациентов**

По результатам европейских исследований, в группу часто болеющих детей входят почти 5% популяции в возрасте от 3 до 6 лет включительно, все случаи инфицирования равномерно распределены между обоими полами. По российским данным, доля часто болеющих детей колеблется в широком диапазоне – от 15 до 75%, тенденции к снижению в настоящее время не наблюдается [5].

Измененные параметры иммунного статуса, отмеченные у длительно и часто болеющих детей, запускают механизм формирования хронической воспалительной патологии. Профилактические мероприятия, направленные на усиление защитных свойств слизистых оболочек верхних дыхательных путей, должны осуществляться с помощью местного (сублингвального) применения иммуномодуляторов вследствие ведущей роли местной системы защиты, препятствующей проникновению патогенных микроорганизмов в организм.

В открытом сравнительном исследовании на большой выборке пациентов (n=280) показана эффективность использования Полиоксидония в сочетании с витаминным комплексом (Ревит) для профилактики острых респираторных и других заболеваний верхних дыхательных путей. Включение Полиоксидония в схему лечения совместно с витаминотерапией приводило к снижению заболеваемости острыми респираторными заболеваниями и гриппом в 3 раза по сравнению с детьми, не получавшими Полиоксидоний (24 и 70 случаев соответственно); уменьшению частоты других воспалительных заболеваний (ангины, бронхиты, пневмонии, острые кишечные инфекции); повышению среднего

показателя школьной успеваемости благодаря тому, что дети реже пропускали занятия [6].

В Оренбурге М.В. Скачковым было проведено открытое контролируемое рандомизированное исследование с участием 360 часто болеющих респираторными инфекциями пациентов обоего пола в возрасте 18–60 лет. Пациенты наблюдались в течение 5 месяцев. В результате этих исследований авторы сделали вывод о том, что прием Полиоксидония (4, 36 и 48 мг/сут. в течение 10 дней) по сравнению с применением витаминного комплекса позволил повысить эффективность профилактики респираторных инфекций у часто болеющих пациентов. Прием Полиоксидония также оправдан с позиций фармакоэкономической эффективности [7].

Эффект Полиоксидония был отмечен при профилактическом применении препарата у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих частыми сезонными вирусными инфекциями. Предсезонный прием препарата, независимо от способа введения, способствовал снижению частоты и длительности обострений и госпитализации по поводу обострений заболеваний, а также нормализации измененных показателей иммунного статуса [8].

### **Полиоксидоний в терапии ЛОР-патологии**

Полиоксидоний применяется и в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний околоносовых пазух, среднего уха, носоглотки, в том числе и у детей при хроническом аденоидите, гиперплазии глоточной миндалины и при сочетании хронического аденоидита и хронического тонзиллита. Открытые сравнительные исследования, проведенные на базах Российского государственного медицинского университета и Московского государственного медико-стоматологического университета, доказали высокую эффективность и безопасность препарата. На фоне



комплексного лечения с использованием Полиоксидония у пациентов исчезали болевые ощущения, локальные проявления воспаления. Температура и формула крови нормализовывались в сроки от 2 до 5 дней (при традиционной терапии – через 6–17 дней от начала лечения) [8].

Следует отметить, что у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу ЛОР-патологии, скорость заживления и его качество были значительно выше, чем у больных, получавших стандартную терапию. По данным лабораторных методов исследования, у всех больных наблюдалось снижение лейкоцитоза и уменьшение палочкоядерного сдвига после терапии по сравнению с исходным уровнем, а также увеличение процентного содержания моноцитов периферической крови и тенденция к увеличению уровня гемоглобина. Отмечено повышение функциональной активности нейтрофилов.

У детей с хронической носоглоточной инфекцией монотерапия Полиоксидонием дала отличный и хороший клинический эффект в 85% случаев. Уже после первого закапывания в нос препарата уменьшались головная боль и симптомы интоксикации, на 4–5-й день от начала лечения происходила достоверная нормализация носового дыхания, в течение месяца после лечения у больных отмечалось уменьшение степени гипертрофии глоточной миндалины. Таких результатов при стандартной терапии добиться практически невозможно. Более того, на фоне монотерапии Полиоксидонием происходила нормализация процессов спонтанного фагоцитоза гранулоцитов, которая сохранялась в течение следующих двух месяцев наблюдения, количество эозинофилов снижалось до нормы, достоверно и стойко увеличивался уровень лизоцима в назальном секрете и sIgA. Через месяц после лечения данным иммуномодулятором патогенная микрофлора не обнаруживалась [8].

Для часто болеющих детей характерна хроническая воспалительная патология лимфоглоточного кольца (хронический аденоидит, хронический тонзиллит, гипертрофия небных миндалин), которая сопровождается изменением ключевых иммунологических показателей. Аденоидит, хронический тонзиллит, гипертрофия миндалин рассматривается как следствие хронического антигенного раздражения. При объективном обследовании этой категории пациентов отмечаются изменение назоцитогаммы, увеличение микробного обсеменения. Таким пациентам было проведено лечение Полиоксидонием, который применялся по схеме 0,15 мг/кг в сутки ежедневно, курсом 10 дней [9]. После курса терапии отмечены:

- нормализация носового дыхания, исчезновение катаральных явлений;
- улучшение самочувствия: уменьшение головной боли, симптомов интоксикации;
- уменьшение степени гипертрофии глоточной миндалины, чего не происходит при использовании стандартной терапии;
- нормализация показателей назоцитогаммы;
- уменьшение бактериальной колонизации слизистой оболочки верхних дыхательных путей;
- нормализация показателей местного гуморального иммунитета, активация неспецифических факторов защиты слизистых (лизоцим);
- снижение частоты ОРВИ, уменьшение тяжести их течения.

Ни в одном случае применения препарата не зарегистрировано общих и местных побочных реакций.

Таким образом, монотерапия Полиоксидонием или включение его в традиционную схему лечения позволяет на фоне выраженного воспалительного процесса быстро снизить проявления интоксикационного и болевого синдрома, добиться благоприятного

исхода обострения хронической патологии ЛОР-органов, обеспечивает стойкий противовоспалительный эффект проводимой терапии, улучшает качество жизни больного.

### Полиоксидоний в терапии внебольничной пневмонии

Внебольничная пневмония сопровождается изменениями как в периферической крови, так и в системе бронхоассоциированной лимфоидной ткани. Иммунологический мониторинг, проводимый в течение нескольких десятилетий, убедительно свидетельствует, что внебольничная пневмония, разрешающаяся в обычные сроки, всегда протекает с резкой активацией всех компонентов иммунной системы. Увеличивается содержание иммуноглобулинов всех классов, компонентов комплемента, показатели хемилюминесценции фагоцитов. Вместе с тем выявлен существенный дефицит компонентов мукозального иммунитета, что обуславливает возможность назначения иммуномодуляторов. Результаты исследований, проводимых нами, показывают, что включение Полиоксидония в комплексную терапию больных острой пневмонией (доза 6 мг в/м через день в течение 5–10 дней) сопровождается выраженными позитивными изменениями: прекращается воспалительный процесс и быстро нормализуются исходно измененные показатели мукозального иммунитета, включая секреторный IgA [10].

Г.А. Мавзютова наблюдала 105 пациентов со среднетяжелой (n=60) и тяжелой (n=45) формами внебольничной пневмонии. В группе больных с тяжелым течением внебольничной пневмонии было выделено 2 подгруппы. В основной подгруппе в комплекс стандартной базисной терапии был включен Полиоксидоний (n=25). В подгруппе сравнения, сопоставимой с основной

по полу и возрасту (n=20), применялась стандартная терапия. Иммуномодулятор Полиоксидоний назначался пациентам с 3–4-го дня пребывания в стационаре в дозе 6 мг внутримышечно 1 р./сут. через день №5 (больным в реанимационном отделении – в той же дозе ежедневно). Следует отметить, что в ходе лечения аллергических реакций на препарат или его побочных эффектов не наблюдалось. Результаты комплексного лечения с применением Полиоксидония больных с тяжелым течением внебольничной пневмонии показали преимущественное влияние препарата на клеточные эффекторные механизмы системы иммунитета, а также на нормализацию содержания провоспалительных цитокинов. Дезинтоксикационное действие препарата проявилось во влиянии на проявления бактериальной эндотоксинемии и факторы антиэндотоксинового иммунитета [11].

Таким образом, очевиден тот факт, что повреждающее действие инфекционного фактора на легочную ткань зависит не только от вирулентности микроорганизма, но и от значительно измененной системы иммунитета человека. В этой связи при острой пневмонии обосновано назначение Полиоксидония по 6–12 мг в/м или в/в через день в зависимости от тяжести состояния, курсом в 10 инъекций [11]. Было установлено, что включение Полиоксидония в комплексную терапию внебольничной пневмонии способствует:

- уменьшению длительности интоксикационного периода;
- сокращению времени регрессирования очага пневмонии по данным рентгенологических исследований: время достоверной положительной динамики начала рассасывания пневмонической инфильтрации сокращается на 19%, а время практиче-

ски полного рассасывания пневмонической инфильтрации – на 26%, у больных с абсцедирующей пневмонией образуется участок пневмосклероза;

- снижению числа возможных осложнений (острой инфекционной деструкции легочной паренхимы, синдрома острого повреждения легкого, острого инфекционного миокардита, синдрома токсической почки и т.д.);
- нормализации параметров иммунного статуса;
- уменьшению длительности койко-дня на 25%.

В НИИ клинической иммунологии г. Ростова-на-Дону под руководством Л.П. Сизякиной больным в стадии пре-СПИД с двусторонней очаговой пневмонией проводили терапию Полиоксидонием совместно с антибиотиками (без противовирусной терапии). У всех больных достигнут хороший клинический эффект, подтвержденный данными иммунологического и биохимического исследования. При применении антибиотиков и Полиоксидония по данным рентгенологического исследования удалось на 5 дней раньше ликвидировать очаги пневмонии в легких и добиться стойкой ремиссии по сравнению с больными, получавшими только антибиотики. У этих больных повысился уровень CD4<sup>+</sup>T-клеток и иммунорегуляторный индекс вырос до единицы [8].

Кроме того, на фоне терапии Полиоксидонием улучшилась функциональная активность печени – снизился уровень билирубина и трансаминаз. Существенно снизилась вирусная нагрузка: с  $lg10^7$  до  $lg10^6$ . Можно предполагать, что снижение уровня ВИЧ связано со способностью Полиоксидония повышать функциональную активность макрофагов и естественных клеток-киллеров, осуществляющих элиминацию из организма ви-

рус-инфицированных клеток.

Таким образом, включение Полиоксидония в комплексную терапию больных с ВИЧ-инфекцией, страдающих оппортунистическими инфекциями, является оправданным и целесообразным, так как резервные возможности организма человека очень велики и их повышение с помощью иммуномодулятора может в ряде случаев дать хороший клинический результат, пусть даже и кратковременный.

### **Полиоксидоний в терапии хронических заболеваний легких**

Эпидемиологические исследования показывают, что в основе хронического воспалительного процесса респираторного тракта лежит не только генетическая предрасположенность организма, но и неадекватная терапия в результате того, что агрессивность патогенного фактора недооценивается, а возможности защитных сил организма переоцениваются.

Больным хроническим бронхитом Полиоксидоний назначается как в фазе обострения, так и в фазе ремиссии заболевания. Вялое, затяжное, постоянно рецидивирующее течение заболевания, отсутствие адекватного ответа на антибактериальную терапию служат показанием к назначению Полиоксидония [12]. Профилактическое использование сублингвальной формы Полиоксидония усиливает в организме иммунный ответ на широкий круг патогенов, ускоряя их эрадикацию, обезвреживая возможные эндотоксины микрофлоры респираторного тракта. Клинически это проявляется прекращением избыточного выделения экссудата, происходит разжижение мокроты, облегчается отток секрета из полостей верхних дыхательных путей.

В открытых сравнительных и слепых плацебо-контролируемых исследованиях все больные получали Полиоксидоний



совместно с комплексной терапией: антибактериальной (с учетом чувствительности флоры), муко- и бронхолитической, витаминотерапией, физиотерапией. Препарат назначался в дозе 6 мг/сут. в/м через день до 10 инъекций. В зависимости от тяжести заболевания первая доза Полиоксидония могла быть увеличена до 12 мг/сут. При необходимости дальнейшая схема могла быть изменена. Пациенты хорошо переносили прием препарата – не было отмечено аллергических и токсических реакций. Исследования показали, что включение Полиоксидония в комплексную терапию хронического бронхита способствует:

- сокращению длительности обострения заболевания, улучшению общего состояния, обусловленного уменьшением интоксикации, кашля, гиперпродукции мокроты;
- уменьшению дозы и длительности введения системных антибактериальных, антимикотических препаратов, системных глюкокортикостероидов;
- повышению резистентности по отношению к инфекционным агентам;
- улучшению лабораторных показателей: снижению лейкоцитоза и восстановлению лейкоцитарной формулы;
- нормализации параметров иммунного статуса: увеличению количества CD4+ клеток, фагоцитарного индекса нейтрофилов и моноцитов;
- уменьшению длительности койко-дней и снижению стоимости лечения; увеличению сроков ремиссии заболевания [8, 12].

У детей Полиоксидоний применялся в дозе 0,1 мг на 1 кг 1 р./сут. с интервалом 2–3 дня, курсом 5 инъекций. При купировании обострений, возникающих после проведенного курса Полиоксидония, в 2 раза уменьшилось использование бронхоспазмолити-

ков, в 3 раза – глюкокортикоидов. Препарат показал себя абсолютно безопасным и селективным иммуномодулятором при применении в комплексной терапии у детей, страдающих рецидивирующим обструктивным бронхитом [13].

В исследованиях, проведенных на нашей кафедре, изучалась эффективность Полиоксидония в комплексном лечении больных с хроническим обструктивным бронхитом [14]. Результаты динамического иммунологического наблюдения свидетельствуют о том, что Полиоксидоний усиливает активность противовирусного иммунитета и нормализует активность нейтрофилов. Использование Полиоксидония в терапии хронического бронхита повышает эффективность противовоспалительной терапии при обострении заболевания, способствует удлинению периода ремиссии и улучшению качества жизни пациентов. Развитие клинического эффекта применения Полиоксидония сопровождается положительными сдвигами измененных иммунологических показателей, в частности нормализацией показателей апоптоза мононуклеаров и гранулоцитов периферической крови пациентов с бронхитом. Эти изменения коррелировали с клинической эффективностью проводимой терапии. Удалось добиться более стойкой и продолжительной ремиссии до 1 года у 25% больных и до 6 месяцев у 28%, сократить длительность пребывания в стационаре на 26,5%, при этом снизилась частота обострений и потребность в назначении антибактериальной терапии в среднем на 31%.

В исследовании Е.Л. Моисеевой и соавт. была оценена возможность применения Полиоксидония при хронической обструктивной болезни легких. Хроническая обструктивная болезнь легких – экологически опосредованное хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением дистальных отделов дыхатель-

ных путей, паренхимы легких и формированием эмфиземы, которое характеризуется развитием сначала частично обратимой, а в итоге – необратимой бронхиальной обструкции. 25 пациентам, у 10 из которых течение заболевания осложнялось присоединением грибковой суперинфекции бронхов, в комплексе с базовой терапией был назначен Полиоксидоний в виде внутримышечных инъекций, внутривенных инфузий и эндоскопически. В 92% наблюдений эффект от применения Полиоксидония оценивался как положительный. Назначение препарата приводило к улучшению бронхиального дренажа, отмечался противовоспалительный эффект, приводящий к возможности санации бронхов без применения антибиотиков или с уменьшением продолжительности их применения [15].

### Заключение

Обобщая результаты приведенных выше исследований, можно констатировать, что Полиоксидоний обладает выраженной иммуномодулирующей активностью и прежде всего действует на систему врожденного иммунитета: клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и естественные клетки-киллеры, вызывая повышение их функциональной активности при исходно сниженных показателях (включая усиление цитотоксичности естественных киллеров). При его воздействии регистрируется усиление продукции провоспалительных цитокинов, то есть цитокинов, продуцируемых преимущественно клетками моноцитарно-макрофагальной системы (ИЛ-1-бета, ИЛ-6, ФНО-альфа и интерферона-альфа). Препарат активирует синтез указанных цитокинов только при исходно низких или средних уровнях, в то время как при исходно повышенных уровнях не оказывает влияния или даже несколько снижает продукцию цитокинов. Следстви-



ем активации клеток моноцитарно-макрофагального ряда и естественных киллеров является усиление функциональной активности как клеточного, так и гуморального иммунитета. В конечном итоге под действием Полиоксидония иммунная система организма активизируется, что соответствует естественной активации иммунитета, наблюдаемого при развитии любого иммунного ответа [16].

Наряду с иммуностимулирующим действием Полиоксидоний обладает также выраженной антитоксической активностью, которая не является результатом стимуляции иммунных механизмов, а определяется полимерной природой препарата, его выраженными адсорбционными свойствами. Полиоксидоний повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию, снижает токсичность лекарственных препаратов и химических веществ. Анализ работ показывает, что Полиоксидоний можно назначать как после, так и перед приемом антибиотиков или противовирусных препара-

тов, но наиболее эффективно его назначение одновременно с этиотропными препаратами. В этом случае по возбудителю наносится «двойной удар»: антибиотик или другое химиотерапевтическое средство понижает функциональную активность микроба, а иммуномодулятор повышает функциональную активность фагоцитарных клеток, за счет чего достигается более эффективная элиминация возбудителя [16].

Использование Полиоксидония в острый период болезни не исключает антибактериальной, противовирусной, противогрибковой и другой терапии. На реабилитационном этапе иммуномодуляторы можно применять в виде монотерапии. Это оправдано у людей с неполным выздоровлением (наличие бронхита, ларингита, трахеита и др.) после перенесенного респираторного заболевания, особенно пневмонии, и у часто и длительно болеющих пациентов перед началом осенне-зимнего сезона. Проведение иммуномодулирующей терапии основано на осуществ-

лении принципов этапности, непрерывности и преемственности ведения больного. Предусматривается последовательное и непрерывное введение иммуностропного средства на всех этапах комплексного лечения больного: стационар – амбулаторная помощь – санаторий, до полного восстановления показателей и функций всех звеньев иммунитета.

Таким образом, Полиоксидоний, обладающий детоксицирующим и антиоксидантным эффектами, можно отнести к препаратам выбора в острый период респираторной инфекции при его назначении одновременно с этиотропной терапией. Для реабилитации и профилактики можно назначать препарат в качестве монотерапии. Интересные результаты были достигнуты и при сублингвальном использовании препарата. Это расширяет наши представления о возможностях регуляции местного иммунитета и позволяет использовать препарат для профилактики у детей и взрослых. ■

10.21518/2079-701X-2017-18-61-64

## Что важно знать, чтобы добиться контроля над астмой?



**РНИМУ**  
имени Н.И. ПИРОГОВА

Н.Н. Мещерякова – к.м.н.  
Российский научный исследовательский медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова, г. Москва

**Бронхиальная астма – это хроническое заболевание, а значит, оно будет сопровождать пациента всю его жизнь, и поэтому целью лечения является достижение и поддержание контроля над симптомами БА (GINA 2016). Одним из важных инструментов контроля над состоянием пациентов является использование пикфлоуметров и ведение дневников пикфлоуметрии. В отношении небулайзерной терапии важнейшим аспектом является правильный выбор ситуации применения. В первую очередь этот вид лечения используется в субъективной ситуации потери контроля пациентом над симптомами астмы или по изменившимся показателям пикфлоуметрии.**

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, контроль над симптомами, пикфлоуметрия, небулайзерная терапия.  
N.N. Mescheryakova – PhD in medicine

Pirogov Russian Scientific and Research Medical University, Moscow

### What it's important to know to control asthma?

Bronchial asthma is a chronic disease and this means that it will accompany the patient all his life and that's why the aim of treatment is achievement and maintenance of control of BA symptoms (GINA 2016). One of the major control tools over the state of patients is use of peak flow meters and maintenance of peak flowmetry diaries. In respect of the nebulizer therapy the most important aspect is the correct choice of the situation of use. First of all, this type of therapy is used in a subjective situation of the patient control loss over symptoms of asthma or by changed peak flowmetry values.

**Keywords:** bronchial asthma, symptom control, peak flowmetry, nebulizer therapy.

В настоящее время бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей и взрослых. По данным ВОЗ, во всем мире БА страдают до 300 млн. человек. Несмотря на проводимую высокотехнологическую терапию, умирают до 250 000 человек в год, от 1 до 18% в разных странах [1].

БА – это хроническое заболевание, а значит, оно будет сопровождать пациента всю его жизнь, и поэтому целью лечения является достижение и поддержание контроля над симптомами БА (GINA 2016). Терапия БА, направленная на достижение контроля над симптомами, проводится с учетом риска развития побочных эффектов и стоимости лечения, а также предполагает самоведение, т.е. активное осознанное участие самого пациента в управлении заболеванием и достижении цели.

Контроль БА определяется как степень уменьшения (или полного исчезновения) симптомов болезни на фоне лечения. Его следует оценивать не только по имеющимся клиническим признакам (динамика симптомов, частота использования дополнительных бронходилататоров, данные спирометрии), но и по степени риска неблагоприятного исхода для пациента, например, развития побочных эффектов от лекарственных препаратов в будущем. Определение уровня контроля имеет большое значение, так как выбор объема терапии зависит именно от него.

При неудовлетворительном уровне контроля следует увеличивать дозы глюкокортикостероидов (ГКС) или вводить дополнительные препараты (бета-агонисты длительного действия). В случае достижения контроля надо, наоборот, снижать

объем терапии. В настоящее время без точной информации об уровне контроля невозможно выбрать оптимальную схему лечения [2].

Как уже говорилось выше, уровень контроля определяется по частоте симптомов и по функциональным показателям, однако на визите врач часто делает ошибки при определении уровня контроля БА. Во-первых, не всегда врач проводит спирометрию или определяет пиковую скорость выдоха, во-вторых, необходимые вопросы о физической активности пациента часто не задаются. Все эти факторы искажают оценку степени контроля над астмой. Для избежания ошибок может помочь дневник пикфлоуметрии пациента и проведение тестирования по тестам контроля АСТ™ или АСQ (ASTMA CONTRAL QUESTIONNARE) (рис. 1, 2). Тесты содержат всего несколько простых

# Тест по контролю над астмой (ACT™)

Этот тест поможет людям, страдающим астмой (пациентам от 12 лет и старше), оценить, насколько им удается контролировать свое заболевание.

В каждом вопросе выберите ответ, который вам подходит, и обведите соответствующую ему цифру. Всего в тесте пять вопросов.

Чтобы подсчитать результат теста по контролю над астмой, сложите все цифры, соответствующие вашим ответам. Обязательно обсудите результаты с вашим врачом.

Переверните страницу и прочитайте, что означает полученный результат.

Узнайте свой результат теста по контролю над астмой.

Узнайте свой результат теста по контролю над астмой

1. В каждом вопросе выберите ответ, который вам подходит, обведите соответствующую ему цифру и впишите ее в квадратик справа. Постарайтесь честно отвечать на вопросы. Это поможет вам и вашему врачу подробно обсудить, как вы справляетесь с астмой.

Вопрос 1 Как часто за последние 4 недели астма мешала вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?

Все время ① Очень часто ② Иногда ③ Редко ④ Никогда ⑤

Вопрос 2 Как часто за последние 4 недели вы отмечали у себя затрудненное дыхание?

Чаше чем раз в день ① Раз в день ② От 3 до 6 раз в неделю ③ Один или два раза в неделю ④ Ни разу ⑤

Вопрос 3 Как часто за последние 4 недели вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди)?

4 ночи в неделю или чаще ① 2-3 ночи в неделю ② Раз в неделю ③ Один или два раза ④ Ни разу ⑤

Вопрос 4 Как часто за последние 4 недели вы использовали быстродействующий ингалятор (например, Вентолин, Беротек, Беродуал, Атровент, Сальбутамол, Саламол, Сальбен, Астмопент) или небулайзер (аэрозольный аппарат) с лекарством (например, Беротек, Беродуал, Вентолин Небулы)?

3 раза в день или чаще ① 1 или 2 раза в день ② 2 или 3 раза в неделю ③ Один раз в неделю или реже ④ Ни разу ⑤

Вопрос 5 Как бы вы оценили, насколько вам удавалось контролировать астму за последние 4 недели?

Совсем не удавалось контролировать ① Плохо удавалось контролировать ② В некоторой степени удавалось контролировать ③ Хорошо удавалось контролировать ④ Полностью удавалось контролировать ⑤

2. Сложите баллы и запишите полученный результат.  
3. Переверните страницу и прочитайте, что означает полученный результат.

ИТОГО

Рисунок 1. Тест по контролю над астмой (ACT™)

вопросов, касающихся состояния пациента, удобны в использовании и легко заполняются самими пациентами в течение нескольких минут. При этом тесты обладают высокой точностью и не требуют проведения спирометрии.

**Бронхиальная астма – это хроническое, заболевание, а значит, оно будет сопровождать пациента всю его жизнь, и поэтому целью лечения является достижение и поддержание контроля над симптомами БА (GINA 2016)**

Каждый вопрос имеет балльную оценку, баллы суммируются (ACT-тест) или суммируются и делятся на количество вопросов (ACQ-тест). По показателям осуществляется оценка контроля.

В целях достижения основной цели, помимо правильной оценки уровня контроля, необходимо обучать пациентов техникам самоведения, которые позволяют пациентам самим контро-

лировать свое заболевание. Одним из важных инструментов контроля за своим состоянием для пациентов является использование пикфлоуметров и ведение дневников пикфлоуметрии.

Пикфлоуметр – индивидуальный прибор для самоконтроля при БА, фиксирующий пиковую скорость выдоха (ПСВ), то есть максимальную скорость воздушного потока при форсированном выдохе. Пикфлоуметрия является методом контроля течения БА. Значение пикфлоуметрии можно сравнить с контролем артериального давления при гипертонической болезни или определением глюкозы в крови при сахарном диабете.

Для получения правильных показателей при проведении пикфлоуметрии должны соблюдаться определенные условия. Проведение пикфлоуметрии выполняется сидя или стоя, при этом прибор держат горизонтально, перед каждым измерением указатель пикфлоуметра ставят на отметку



Рисунок 2. Тест контроля над астмой ACQ (ASTMA CONTRAL QUESTIONNAIRE)

ноль. Перед исследованием делают глубокий вдох, обхватывают мундштук губами и делают максимально быстрый выдох. Процедура повторяется 3 раза, лучший результат отмечается в дневнике пикфлоуметрии. Регистрируется лучший показатель после 3 попыток выполнения форсированного маневра с паузой, не превы-



шающей 2 сек. после вдоха. Исследование проводится 2 раза в день, желательно в одно и то же время. Большее количество измерений выполняется в том случае, если разница между двумя максимальными показателями ПСВ превышает 40 л/мин. Вариабельность ПСВ является важным фактором в использовании данных пикфлоуметрии. Высокой вариабельностью считаются показатели ПСВ с разницей между утренними и вечерними показателями более 20%. Сохранение высокой вариабельности свидетельствует об отсутствии контроля над заболеванием. Данный показатель лучше всего рассчитывается как разница между максимальным и минимальным показателем в процентах по отношению к среднему или максимальному суточному показателю ПСВ.

*Расчет суточного разброса показателей ПСВ:*

$$\frac{(\text{ПСВ}_{\text{вечер}} - \text{ПСВ}_{\text{утро}}) / \frac{1}{2} (\text{ПСВ}_{\text{вечер}} + \text{ПСВ}_{\text{утро}}) \times 100\%}{}$$

**Например:** ПСВ<sub>вечер</sub> = 500 л/мин., ПСВ<sub>утро</sub> = 300 л/мин.

$$\text{Расчет: } (500 - 300) / \frac{1}{2} (500 + 300) \times 100\% = 50\% \text{ суточный разброс.}$$

ПСВ используется для оценки вариабельности воздушного потока при множественных измерениях, выполняемых в течение по меньшей мере двух недель. Повышенная вариабельность может регистрироваться и при двукратных измерениях в течение суток. Более частые измерения улучшают оценку.

Использование пикфлоуметрии и оценка суточной вариабельности важны для самостоятельной оценки пациентом уровня контроля состояния и определения эффективности лечения. Среди представленных на рынке приборов можно выделить пикфлоуметры Phillips Respironics Personal Best. В нем использована удобная шкала и трехзонная система контроля, рекомендуемая Национальной программой по оповещению и предотвращению астмы (NAEPP), США, которая упрощает процедуру пикфлоуметрии. Каждая зона регулируется цветными индикаторами под персональный учет скорости воздуха, которые позволяют соблюдать режимы терапии.

**В целях достижения основной цели, помимо правильной оценки уровня контроля, необходимо обучать пациентов техникам самоведения, которые позволяют пациентам самим контролировать свое заболевание**

В соответствии с этими зонами устанавливаются нижняя и верхняя границы нормы для пациента. Зеленая зона – самые лучшие показатели для пациента, рассчитываются по наилучшим результатам пациента по данным дневника пикфлоуметрии, умноженным на 0,8, – полученный показатель означает нормальный уровень проходимости бронхов. Пример: лучший результат 500 л/мин., умножаем 500 на 0,8, полученный результат 400 л/мин., любое значение выше 400 будет означать нормальный показатель проходимости бронхов. Для определения желтой зоны, то есть зоны «внимание», надо умножить лучший показатель на 0,6, в данном случае это 300 л/мин., желтая зона будет находиться в зоне между 400 и 300 л/мин., то, что ниже 300, – это красная зона, зона обострения и тревоги.

Пикфлоуметр Philips Personal Best Full Range рассчитан на измерение ПСВ в промежутке 60–810 л/мин. воздуха. Каждый из пикфлоуметров, произведенный компанией Philips Respironics, проходит проверку качества и сертифицирован для выпуска на производство.

Важным фактором для оценки состояния пациента является то, что вариабельность ПСВ может быть повышена при заболеваниях, с которыми чаще всего проводится дифференциальная диагностика астмы. Поэтому в клинической практике отмечается более низкий уровень специфичности повышенной вариабельности ПСВ, чем в популяционных исследованиях.

**Значение пикфлоуметрии можно сравнить с контролем артериального давления при гипертонической болезни или определением глюкозы в крови при сахарном диабете**

Частая регистрация ПСВ на рабочем месте и вне работы важна при

подозрении на наличие профессиональной астмы у пациента. В настоящее время существуют компьютерные программы по анализу измерений ПСВ на рабочем месте и вне его для автоматического расчета эффектов профессионального воздействия.

Показатели ПСВ должны интерпретироваться с осторожностью с учетом клинической ситуации. При этом постоянная регистрация ПСВ может помочь при необходимости проведения дифференциального диагноза. Диагноз БА подтверждается на основании прироста ПСВ после ингаляции бронходилататором (на 60 мл или 20% и более через 15 минут после использования бронходилататора) или на основании вариабельности ПСВ в течение суток более 20%. Постоянная регистрация ПСВ также позволяет улучшить контроль над симптомами БА у пациентов, плохо ощущающих свое заболевание, выявить факторы окружающей среды (включая профессиональные), провоцирующие появление симптомов астмы. Однако не надо забывать, что исследование ПСВ более применимо для мониторингования пациентов с уже диагностированной БА, чем для диагностики самого заболевания [3].

Еще одним важным инструментом контроля БА является применение небулайзерной терапии, которая используется уже 150 лет. Слово «небулайзер» происходит от латинского «nebula» (туман, облако), оно впервые было употреблено в 1874 г. для обозначения «инструмента, превращающего жидкое вещество в аэрозоль для медицинских целей» [4, 5]. Один из первых портативных «аэрозольных аппаратов» был создан J. Sales-Girons в Париже в 1859 г.

Небулайзер – это камера, в которой происходит распыление лекарственного раствора до аэрозоля и подача его в дыхательные пути пациента. В настоящее время в зависимости от способа, превращающего жидкость в аэрозоль, небулайзеры подразделяются на струйные, или компрессорные, и ультразвуковые. В компрессорных ингаляторах генерация аэрозоля



осуществляется сжатым воздухом или кислородом. Скорость подачи воздуха составляет 6–8 л/мин., время распыления лечебного препарата – 10–15 минут. Ультразвуковые небулайзеры распыляют раствор благодаря высокочастотной вибрации пьезоэлектрических кристаллов.

Преимуществами небулайзерной терапии являются легкая техника ингаляций (спокойное дыхание), отсутствие потребности в форсированном дыхании, возможность использования системы даже при самых тяжелых состояниях (астматических статусах), у пожилых и у детей, при двигательных расстройствах, при нарушениях сознания. Дисперсность аэрозолей, продуцируемых большинством небулайзеров, колеблется от 0,5 до 10 мкм. Для попадания лекарственных частиц в легкие их размер должен быть менее 5 мкм. Частицы размером от 2 до 5 мкм попадают в легкие, частицы менее 2 мкм попадают в альвеолы, а оттуда в сосудистое русло, что вызывает системный эффект от применения глюкокортикоидов. Частицы более 5 мкм не достигают бронхов, а остаются в ротовой полости и всасываются в желудочно-кишечный тракт, попадают в печень и затем частично достигают сосудистого русла, тем самым еще усугубляя системный эффект. Кроме того, частицы, оставшиеся в ротовой полости, могут вызвать местное осложнение в виде кандидоза и дисфонии. Процент попадания лекарственных частиц в легкие и, соответственно, лечебный эффект напрямую зависят от ингаляционного устройства, поэтому основной характеристикой небулайзера является преимущественный размер распыляемых час-

тиц менее 5 мкм. Так, небулайзеры Phillips Respironics обладают средним размером частиц 2,9 мкм, что гарантирует их непосредственное попадание в бронхи и к легким и терапевтический эффект. Кроме того, эти небулайзеры обладают системой клапанов, которые активируют поток лекарственных веществ на вдохе и уменьшают его до минимума при выдохе, что позволяет значительно экономить лекарственный препарат и способствует его наибольшему попаданию в бронхи.

**Простое использование небулайзерной терапии позволяет пользоваться ей даже детям и тяжело больным пациентам, лекарство действует только на патологическую зону и не влияет на функционирование организма в целом**

В отношении небулайзерной терапии важнейшим аспектом является правильный выбор ситуации применения. В первую очередь этот вид лечения используется в субъективной ситуации потери контроля пациентом над симптомами астмы или по изменившимся показателям пикфлоуметрии. В таких случаях пациенту следует увеличить проводимую терапию, как правило, за счет глюкокортикостероидов. Применение будесонида через небулайзер по эффективности не уступает применению системных глюкокортикостероидов, а по побочным эффектам несравнимо. Поскольку при небулайзерной терапии раствор, вдыхаемый пациентом, сразу попадает в зону бронхоспазма, симптомы удушья быстро ликвидируются. Вовремя использованная небулайзерная терапия позволяет уменьшить выраженность симптомов астмы и увеличить их контролируе-

мость. Помимо этого, быстрое попадание лекарства в бронхи без усилий со стороны пациента в момент тяжелого приступа астмы позволяет его быстро купировать.

**Преимуществами небулайзерной терапии являются легкая техника ингаляций (спокойное, дыхание), отсутствие, потребности в форсированном дыхании, возможность использования системы даже при самых тяжелых состояниях (астматических статусах), у пожилых и у детей, при двигательных расстройствах, при нарушениях сознания**

Простое использование небулайзерной терапии позволяет пользоваться ей даже детям и тяжело больным пациентам, лекарство действует только на патологическую зону и не влияет на функционирование организма в целом, с его помощью можно комбинировать лекарства и при необходимости применять высокие дозы препаратов. При этом надо особо отметить, что в небулайзерной терапии можно использовать только специально разрешенные для ингаляционной терапии препараты. Через небулайзер не ингалируют масляные растворы, дезинфицирующие вещества, предназначенные для местного применения, травяные растворы и другие вещества, не предназначенные для ингаляционной терапии.

Контроль состояния пациентов при помощи пикфлоуметрии, применение небулайзерной терапии для снятия обострений совместно с адекватной фармакотерапией позволяют достигать контроля над астмой, что и является главной целью лечения. ■

### Список литературы

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), Updated 2011–2014. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), Updated 2016. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Accessed July, 8, 2016.
3. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. – 2016. [www.Spulmo.ru](http://www.Spulmo.ru)
4. Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемых при терапии заболеваний дыхательных путей. РМЖ, Пульмонология, аллергология. – 2002; 10, 5 (149): 255–262.
5. Hamalainen R.M., Kainenk L. et al. ERS. Annual Congress 9abs. – 1998. Geneve. PO.469.

*Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №18, 2017 г., стр. 61–64.*





АЛЬЯНС  
КЛИНИЧЕСКИХ  
ХИМИОТЕРАПЕВТОВ  
И МИКРОБИОЛОГОВ

## 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 качества<sup>1</sup> 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, указывающего 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-

<sup>1</sup> 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 положительный. 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 I<sup>2</sup>, 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 ле-

чения. 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 обструктивная болезнь лёгких). Дополнительные методы лечения и обследования<sup>2</sup>, 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 IIIа 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-

<sup>2</sup> 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 не способны 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 микрокапсулы, 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 микрокапсул и волокон, то есть потенциальных источников тромбообразования. Наличие тиотриазина – 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 прогрессирующим заболеванием. 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.



## Заклучение

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](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: PMC2897798.
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](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 posts ischemic 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: PMC28175886.
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: PMC6040239.
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: PMC28182052.
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. Noreddin 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.



# Бронхиальная астма и обструктивное апноэ сна: аналитический обзор



С.Л. Бабак – д.м.н., профессор, М.В. Горбунова – к.м.н., доцент,  
А.Г. Малявин – д.м.н., профессор  
Кафедра фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО  
«Московский государственный медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, г. Москва

За последние 20 лет существенно увеличилось число пациентов с бронхиальной астмой (БА) и обструктивным апноэ сна (ОАС). Указанные заболевания имеют тесные патогенетические связи, общие ночные симптомы и эффективные методы коррекции. Понимание этого позволит изменить и улучшить терапию пациентов с БА и ОАС, особенно в случаях плохого контроля над БА, несмотря на адекватный объем лекарственной терапии. В статье выполнен аналитический обзор литературы по эпидемиологии сочетания БА и ОАС, патогенетическим механизмам взаимодействия БА и ОАС, оценке эффективности CPAP-терапии, улучшающей контроль БА и течение ОАС у лиц с сочетанной патологией.

**Ключевые слова:** обструктивное апноэ сна, бронхиальная астма, CPAP-терапия, коморбидность.

S.L. Babak, M.V. Gorbunova, A.G. Malyavin

## Asthma and Obstructive Sleep Apnea: Analytical Review

Over the past 20 years the number of patients with asthma and obstructive sleep apnea (OSA) has significantly increased. Asthma and OSA have close pathogenetic connections, common night symptoms and effective methods of treatment. Understanding the relationship between the diseases will change and improve the treatment, especially in cases of poor asthma control despite adequate drug therapy. The article provides an analytical review of literature on epidemiology of asthma and OSA combination, pathogenetic mechanisms of interaction between the diseases, and assessment of continuous positive airway pressure therapy efficacy that improves asthma control and OSA course.

**Keywords:** obstructive sleep apnea, asthma, continuous positive airway pressure therapy, comorbidity.

### Введение

Как обструктивное апноэ сна (ОАС), так и бронхиальная астма (БА) являются распространенными заболеваниями, и в последние 20 лет заболеваемость неуклонно возрастает. Важными являются определения заболеваний, демонстрирующие возможность их тесной взаимосвязи. Бронхиальная астма описывается как гетерогенное заболевание с хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов (свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель), которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1, 2]. Фактически это означает прямое и косвенное влияние БА на верхние и

нижние дыхательные пути пациента с широкой вариацией респираторных симптомов и степени бронхиальной обструкции [3, 4].

Обструктивное апноэ сна описывается как гетерогенное парасомническое (возникающее только в период сна) заболевание, характеризующееся глоточными коллапсами (дыхательными паузами более 10 с.) с сохраненными респираторными усилиями, частыми ночными десатурациями (быстрым изменением показателя насыщения артериальной крови кислородом), наличием дневных симптомов избыточной сонливости, артериальной гипертензии, сердечной аритмии, инсулинорезистентности, метаболических нарушений, варьирующих по времени и интенсивности в зависимости

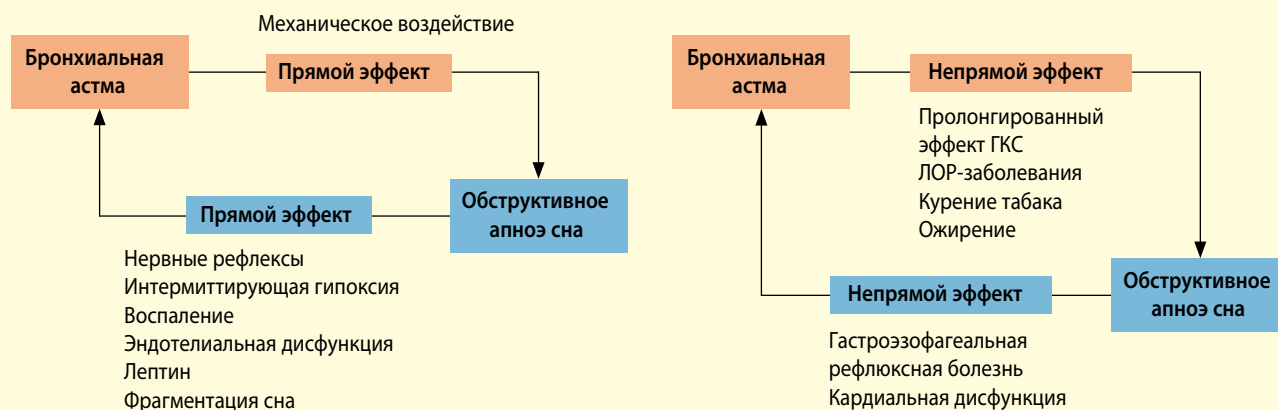
от тяжести ОАС [5]. Фактически это означает как прямое воздействие повторяющихся глоточных коллапсов на верхние дыхательные пути (ВДП) (нос, рот, глотка) через изменение их просвета и сопротивления воздушному потоку, так и опосредованное воздействие апноэ на нервную систему, метаболизм и сердечно-сосудистую деятельность [6].

### Эпидемиология БА и ОАС

За последние 20 лет появились новые данные о распространенности БА и ОАС в популяции урбанизированных стран Европы, Азии и Северной Америки.

Так, в канадском исследовании случай-контроль изучали распространенность и тяжесть ОАС методом ночной полисомнографии





**Рисунок 1.** Схема прямого и непрямого взаимодействия между БА и ОАС (по [13]). ГКС – глюкокортикостероиды

(ПСГ) у больных тяжелой БА в сравнении с пациентами со среднетяжелым течением заболевания и контрольной группой без БА [7]. В каждую группу было включено по 26 пациентов с сопоставимыми возрастом и индексом массы тела (ИМТ), которым была проведена полная ПСГ в домашних условиях. Распространенность ОАС (определяемая как индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ)  $\geq 15$  событий/ч.) составила 88% в группе тяжелой БА, 58% в группе среднетяжелой БА и 31% в группе контроля ( $p < 0,01$ ) [7]. В то же время M. Alharbi et al. исследовали обратную связь: распространенность БА у пациентов с верифицированным диагнозом ОАС. В исследование было включено 606 пациентов (66,7% мужчин; средний возраст  $40,0 \pm 14,5$  года). Бронхиальная астма присутствовала у 213 пациентов с ОАС (распространенность 35,1%). Однако в этом исследовании единственным установленным предиктором БА являлся ИМТ  $> 35$  кг/м<sup>2</sup> [8].

В исследовании S.F. Guven et al., выполненном в больницах Турции, оценивали наличие ОАС у трудно поддающихся лечению больных БА. В исследование было включено 47 пациентов с тяжелой БА, которым была проведена полная ночная ПСГ. Установлено, что у 74,5% пациентов с тяжелой БА ( $n=35$ ) имело место ОАС, причем у 11 человек – легкого течения, а у 24 – среднетяжелого и тяжелого течения [9].

В ретроспективном исследовании, выполненном в Португалии,

выявлена аналогичная распространенность ОАС среди больных БА. В исследование вошло 47 амбулаторных пациентов с БА (73,3% мужчин), которым проводилась ПСГ (68%) и кардиореспираторная полиграфия (32%). Распространенность ОАС составила 57,4% [10].

Необходимо отметить, что большинство исследований по изучению распространенности БА и ОАС проводилось преимущественно среди взрослого населения. Тем интереснее результаты крупного многоцентрового перекрестного исследования, выполненного в Китае, в котором изучали эту проблему у детей школьного возраста. Было установлено, что ОАС имеет тесную связь с БА, даже после корректировки на смешанные факторы. Отношение шансов для ОАС составило 1,92 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,34–2,76). Недостатком исследования было «анкетное выявление» ОАС вместо использования «золотого стандарта» – ПСГ, что могло привести к умеренным абберациям результатов [11].

Интерес представляет метаанализ, проведенный D.L. Kong et al., который охватил 26 рандомизированных исследований ( $n=7675$ ), включавших взрослых и детей с БА, по выявлению дыхательных расстройств в период сна. Среди взрослых больных БА распространенность ОАС составила 49,50% (95% ДИ 36,39–62,60), риск развития ОАС – 27,50% (95% ДИ 19,31–35,69), а риск любых дыхательных

расстройств в период сна – 19,65% (95% ДИ 14,84–24,46). У детей, больных БА, распространенность ОАС и дыхательных расстройств в период сна составила 63,04% (95% ДИ 61,42–64,67) и 22,34% (95% ДИ 9,88–34,79) соответственно. При объединенном анализе отношения шансов коэффициенты распространенности ОАС, риска ОАС и риска дыхательных расстройств во сне составили 2,64 (95% ДИ 1,76–3,52;  $p < 0,00001$ ), 3,73 (95% ДИ 2,90–4,57;  $p < 0,00001$ ) и 1,73 (95% ДИ 1,11–2,36;  $p < 0,00001$ ) соответственно, что свидетельствует о 3-кратном увеличении риска развития дыхательных расстройств у больных БА в сравнении с лицами без БА [12].

В целом можно отметить, что у детей и взрослых с БА наблюдается существенное возрастание числа случаев ОАС, особенно при тяжелом течении БА.

### Патогенез БА и ОАС

В ряде исследований изучали двунаправленные взаимодействия между БА и ОАС, которые могут быть разделены на прямые и косвенные (рис. 1).

#### Прямое влияние БА на ОАС

**Механическое воздействие.** Результаты физиологических исследований взаимодействий БА-ОАС подтвердили предположение о том, что у больных БА в период сна повышается сопротивление ВДП, вследствие чего снижаются функциональная остаточная емкость

легких и резервный объем выдоха, особенно в период сна со сновидениями (REM-сон (REM – rapid eye movement – быстрые движения глаз)). Этот феномен приводит к коллапсу ВДП, усиливает явления храпа и апноэ у лиц с ОАС [14].

### Непрямое влияние БА на ОАС

**Влияние глюкокортикостероидов (ГКС).** Глюкокортикостероиды на сегодняшний день являются основой патогенетической терапии БА [1]. В исследовании M. Yigla et al. была выявлена высокая распространенность ОАС среди пациентов с нестабильной БА, особенно среди лиц, получающих длительную гормональную или пульс-терапию БА: распространенность ОАС у них составила 95%. Авторы пришли к выводу о том, что прием ГКС, особенно длительное использование таблетированных препаратов, существенно повышает число коллапсов ВДП [15]. В более позднем исследовании M. Teodorescu et al. было подтверждено аналогичное влияние ГКС на ВДП у больных БА, хотя и на существенно меньшей выборке [16].

Обнаруженный механизм влияния ГКС на ВДП включал в себя: 1) депозицию жировой ткани внутри и вокруг ВДП; 2) уменьшение поперечного сечения ВДП; 3) усиление миопатии мышц-дилататоров. Кроме того, таблетированные ГКС, особенно при длительном приеме, существенно влияли на увеличение массы тела и степень ожирения у таких пациентов [14].

### Заболевания ЛОР-органов.

Установлено, что у большинства больных БА имеются риносинуситы (аллергического и неаллергического генеза) и сезонные поллинозы различной степени выраженности [17]. У таких лиц повышение носового сопротивления вызывает формирование высокого отрицательного ротоглоточного давления в момент вдоха, способствуя тем самым коллапсу ВДП [14]. В исследовании

N. Chirakalwasan, K. Ruxrungtham аллергическая конгестия (заложенность носа) была связана с 1,8-кратным увеличением риска ОАС средней и тяжелой степени, хотя степень носовой обструкции напрямую не коррелировала с количеством и длительностью эпизодов ОАС [18].

**Курение табака** признается независимым фактором риска развития БА и ОАС. Вдыхание табачного дыма вызывает отек и существенно повышает сопротивление ВДП, провоцируя ротоглоточные коллапсы. Формирующееся воспаление вследствие регулярной ингаляции токсических частиц или газов в дополнение к существующему отеку значительно повышает сопротивление ВДП, приводя к возникновению ОАС [14].

**Ожирение** является одним из главных факторов риска развития ОАС. В исследовании P.E. Peppard et al. было установлено, что повышение массы тела у больных БА положительно коррелирует с ИАГ. Так, у пациентов с БА повышение массы тела на 10% приводило к повышению ИАГ на 32%, в то время как снижение массы тела на 10% способствовало снижению ИАГ на 26% [19]. Кроме того, увеличение массы тела на 10% в 6 раз повышало вероятность развития среднетяжелого и тяжелого ОАС [19]. Ожирение является важным клиническим предиктором и при БА. Установлено, что увеличение массы тела у больных БА повышает частоту и тяжесть обострений, препятствует достижению контроля заболевания [14, 20].

### Прямое влияние ОАС на БА

**Нервные рефлексy.** В существующих исследованиях продемонстрирован феномен повреждения мягких тканей ВДП под воздействием вибрационных частот, возникающих у лиц с ОАС с громким повторяющимся храпом. Повреждение неотвратимо приводит к воспалению. Кроме того, вибрационное воздействие и воспаление существенно повышают

тонус блуждающего нерва при эпизодах ОАС (определяется при помощи маневра Мюллера). Это запускает активность мускариновых рецепторов в центральных зонах дыхательных путей, что провоцирует у больных БА возникновение бронхоконстрикции и явлений ночной астмы [21].

**Интермиттирующая гипоксия.** У лиц с ОАС повторяющиеся эпизоды частичной или полной обструкции ВДП в период сна приводят к формированию порочного цикла гипоксия-реоксигенация. По сути, этот цикл запускает сложный каскад оксидативного стресса, воспаления, изменения тонуса симпатической нервной системы, выражающийся в формировании эндотелиальной дисфункции и бронхоконстрикции [14]. Еще одним триггером рефлекторного бронхоспазма считают гипоксическую стимуляцию каротидных телец вследствие эпизодов ОАС [3].

**Воспаление.** В исследованиях было продемонстрировано, что эпизоды ОАС могут лежать в основе как местного, так и системного воспаления. Как уже упоминалось выше, местное воспаление связано с вибрационным механическим воздействием на слизистую оболочку дыхательных путей вследствие громкого храпа [21]. Системное воспаление, существующее у лиц с ОАС, характеризуется повышением в сыворотке крови уровней провоспалительных цитокинов и хемокинов: фактора некроза опухоли  $\alpha$ , С-реактивного белка и интерлейкина-6 [22]. В мета-анализе, выполненном R. Nadeem et al., была подтверждена взаимосвязь и обнаружена высокая корреляция между уровнем маркеров воспаления и тяжестью ОАС в сравнении со здоровыми добровольцами [23]. Вовлечение в воспалительный процесс мелких дыхательных путей существенно повышает риск острых и внезапных фатальных осложнений у больных БА [24].

**Сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial**



**growth factor, VEGF**). Предполагается, что VEGF может играть существенную роль в патогенезе БА и ОАС. Было установлено, что именно VEGF является чувствительным к гипоксии гликопротеином, активность которого изменяется как у лиц с ОАС, так и у больных БА [25]. Вместе с тем именно VEGF является доказанным триггером воспаления в бронхах, гиперреактивности бронхов и сосудистого ремоделирования у больных БА [24]. Однако, несмотря на очевидную связь между повышением уровня VEGF и воспалением у лиц с БА и ОАС, убедительные доказательства до сих пор не получены [14].

**Лептин** является пептидным гормоном, регулирующим энергетический обмен. Он относится к адипокинам (гормонам жировой ткани). Лептин оказывает анорексигенное действие (подавляет аппетит). Снижение концентрации лептина приводит к развитию ожирения [26]. Было обнаружено повышение уровня лептина у лиц с ОАС [14]. Более того, доказательства локальной продукции лептина в респираторном тракте свидетельствуют о его важной роли в дыхании, развитии легких и патогенезе различных легочных заболеваний [27]. Одновременное повышение уровней сывороточного и респираторного лептина, наблюдаемое у лиц с БА и ОАС, свидетельствует о том, что этот гормон может быть причастен к развитию приступов удушья [28]. Доказательством тому служат результаты исследования О. Sideleva et al., продемонстрировавшие роль лептина в формировании выраженной гиперреактивности бронхов у лиц с ОАС и БА [29].

**Фрагментация сна.** Под термином «фрагментация сна» принято понимать частичное или полное пробуждение, а также аномальные изменения ритмов в сторону менее глубокого сна, даже если нет полного пробуждения [30]. Установлено, что у лиц с ОАС имеет место высокая фрагментация сна с повышением сопротивления ды-

хательных путей, способная усиливать бронхоконстрикцию [14]. В то же время у больных БА обнаружено «нестабильное дыхание» (с эпизодами апноэ, гипопноэ, гиперкапнии), особенно в период сна со сновидениями (REM-сон). Объясняется это повышенной холинергической вагусной активностью, возникающей в REM-сон и способной изменять просвет и реактивность мелких дыхательных путей у больных БА [31].

#### **Непрямое влияние ОАС на БА**

**Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).** В исследованиях, посвященных изучению ГЭРБ у лиц с ОАС, была обнаружена высокая ее распространенность (58–62%) у таких больных [32]. Причиной этого считают значительное повышение отрицательного внутригрудного давления, вызванное обструкцией ВДП (ротоглоточные коллапсы), что приводит к ретроградному движению желудочного содержимого [33].

В то же время ГЭРБ оказывает собственный прямой и непрямой эффект на развитие приступов БА. Прямое воздействие ГЭРБ связано с микроаспирацией желудочного сока (кислота и пепсин) или содержимого двенадцатиперстной кишки (желчные кислоты и трипсин), способных повреждать слизистую дыхательных путей. Непрямое воздействие ГЭРБ основано на механизмах, активирующих парасимпатическую нервную систему и провоцирующих рефлекторный бронхоспазм [34]. Считается, что гастроэзофагеальный кислотный рефлюкс, вызванный глоточными коллапсами, играет опосредованную роль в возникновении симптомов БА у пациентов с ОАС, хотя точные механизмы такого взаимодействия остаются малоизученными [35].

**Сердечная недостаточность.** В серии исследований была убедительно продемонстрирована взаимосвязь между ОАС и сердечно-сосудистыми нарушениями [36]. Изменение архитектуры сна (фраг-

ментация сна), высокая частота микропробуждений и активации нарушали кардиореспираторную синхронизацию со стадиями сна, активность симпатической и парасимпатической нервной системы, способствовали развитию кардиальной дисфункции [37]. У лиц с ОАС интермиттирующая гипоксия многократно усиливает симпатическую активность и повышает отрицательное внутригрудное давление. Это существенно увеличивает пред- и постнагрузку левого желудочка с развитием острой и застойной сердечной недостаточности, кардиомиопатии [38]. У больных БА наличие сердечной недостаточности способствует утрате контроля над течением заболевания через механизмы бронхиальной гиперреактивности и обструкции мелких бронхов [39].

#### **Терапевтическая стратегия у пациентов с БА и ОАС**

Руководствуясь концепцией двунаправленного взаимодействия между ОАС и БА, можно предположить, что эффективная терапия одного заболевания приведет к существенному улучшению течения другого и наоборот.

В качестве жизнеспасающей терапии для пациентов с ОАС еще в 1980-х годах С.Е. Sullivan et al. была предложена CPAP-терапия (CPAP – continuous positive airway pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях) (рис. 2). Описанный ими метод терапии ОАС предполагает немедикаментозное воздействие на ротоглоточный просвет давлением воздуха (воздухоносная шина, подпорка), одинаковым на вдохе и выдохе, позволяющим расширить и стабилизировать зону коллапсов [40].

CPAP-терапия эффективно устраняет ОАС, эпизоды хронической интермиттирующей гипоксии, фрагментацию сна. Благодаря своим разнонаправленным положительным эффектам она по праву считается терапией первой линии ОАС, обладающей жизнесп-



берегающим эффектом [41]. Были проведены исследования по оценке возможности лечения пациентов с коморбидной патологией (ОАС+БА) методом СРАР-терапии (таблица).

Заслуживает внимания проспективное 6-месячное многоцентровое исследование J. Serrano-Pariente et al., включавшее 99 взрослых пациентов с БА (средний возраст 57 лет) с явлениями ОАС (индекс дыхательных расстройств >20 событий/ч.). У пациентов оценивали контроль БА и качество жизни до и после СРАР-терапии при помощи опросника по контролю БА (Asthma Control Questionnaire, ACQ) и краткого опросника по оценке качества жизни у больных БА (Mini Asthma Quality of Life Questionnaire, MiniAQLQ) [42]. Были получены следующие положительные результаты после 6 мес. СРАР-терапии: 1) улучшение контроля БА по ACQ ( $1,39 \pm 0,91$  против  $1,0 \pm 0,78$ ;  $p=0,003$ ); 2) уменьшение частоты случаев неконтролируемой БА (41,4 против 17,2%;  $p=0,006$ ); 3) двукратное снижение количества приступов БА (35,4 против 17,2%;  $p=0,015$ ); 4) улучшение качества жизни по MiniAQLQ ( $5,12 \pm 1,38$  против  $5,63 \pm 1,17$ ;  $p=0,009$ ) [42].

Также отмечалось достоверное ( $p<0,05$ ) улучшение симптомов гастроэзофагеального рефлюкса и риносинусита. Однако ожидаемых существенных изменений в медикаментозной терапии БА и сопутствующих заболеваний не наблюдалось [42].

В исследовании P. Kauppi et al. проводился ретроспективный анализ симптомов БА анкетным способом среди 197 пациентов с ОАС, получающих СРАР-терапию с 2013 г. Распространенность симптомов БА, оцененная при помощи теста по контролю БА (Asthma Control Test™, АСТ), среди пациентов с ОАС составила 13%. В последующее проспективное 3-месячное наблюдение было включено 152 больных БА (58 женщин; средний возраст  $62 \pm 10$  лет), у которых

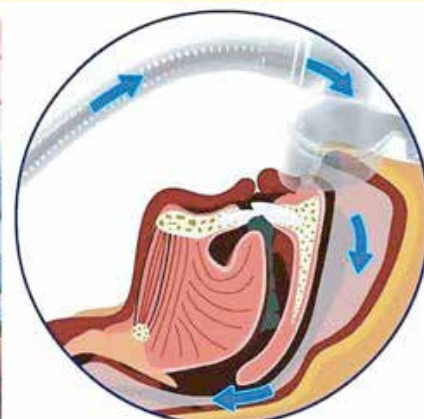


Рисунок 2. Механизм действия СРАР-терапии (по [40])

СРАР-терапия (средняя длительность  $6,3 \pm 2,4$  ч./ночь) была продолжена после начала адекватной терапии БА.

После 3 мес. СРАР-терапии было установлено: 1) достоверное снижение тяжести БА по визуальной-аналоговой шкале ( $48,3 \pm 29,6$  против  $33,1 \pm 27,4$ ;  $p<0,001$ ); 2) достоверное улучшение контроля БА по АСТ ( $15,35 \pm 5,3$  против  $19,8 \pm 4,6$ ;  $p<0,001$ ); 3) уменьшение количества пациентов с БА, использующих препараты для купирования приступов удушья (36 против 8%;  $p<0,001$ ) [43].

В проспективном 6-недельном исследовании C. Lafond et al. изучали влияние СРАР-терапии на гиперреактивность бронхов (метахолиновый тест) и качество жизни (опросник по качеству жизни (Quality of Life, QoL)) у больных БА с явлениями ОАС. В исследовании было включено 20 больных БА (11 мужчин) с тяжелым ОАС (ИАГ  $48,1 \pm 23,6$  события/ч.), у которых СРАР-терапия способствовала полному устранению ОАС за 6 нед. (ИАГ  $2,6 \pm 2,5$  события/ч.). После 6 нед. СРАР-терапии у больных БА было отмечено достоверное улучшение качества жизни по QoL ( $5,0 \pm 1,2$  против  $5,8 \pm 0,9$ ;  $p<0,001$ ). Однако изменений функциональных показателей (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) и гиперреактивности бронхов установлено не было (РС<sub>20</sub> (концентрация метахолина, вызы-

вающая снижение ОФВ<sub>1</sub> на 20%) исходно составляла  $2,2$  мг/мл (95% ДИ 1,3–3,5), после лечения –  $2,5$  мг/мл (95% ДИ 1,4–4,5);  $p=0,3$ ) [44].

В проспективном сравнительном 2-месячном исследовании T.U. Ciftci et al. изучали влияние СРАР-терапии на функциональные показатели (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) и частоту ночных симптомов БА в соответствии с рекомендациями GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по бронхиальной астме) от 2005 г. В исследовании было включено 43 больных БА с ночными симптомами, у которых была выполнена ПСГ для верификации ОАС (ИАГ >5 событий/ч.). В соответствии с данными ПСГ, у 21 пациента (48,83%) было обнаружено ОАС, причем у 19 лиц имел место ИАГ >15 событий/ч., что требовало проведения СРАР-терапии. Успешно завершили исследование 16 больных БА (7 мужчин; средний возраст  $45,94 \pm 7,69$  года), получавших СРАР-терапию на протяжении 2 мес., с тяжелым течением ОАС (ИАГ  $44,25 \pm 5,82$  события/ч.), которых сравнивали с контрольной группой, состоявшей из 22 пациентов с БА (13 мужчин; средний возраст  $43,86 \pm 8,32$  года) без ОАС (ИАГ  $3,90 \pm 3,72$  события/ч.). Получены положительные результаты – достоверное уменьшение ночных симптомов БА по GINA после СРАР-терапии ( $2,19 \pm 1,07$  против  $1,44 \pm 1,15$ ;  $p<0,05$ ) без достоверных изменений показателей функции внешнего дыхания [45].



Таблица. Исследования по применению СРАР-терапии в лечении взрослых пациентов с БА+ОАС

Исследование	Группа; длительность наблюдения	Первичная точка	Результат
Serrano-Pari-ente J. et al. [42]	Пациенты с БА и ОАС (n=99); 6 мес.	Контроль БА (до и после СРАР-терапии) по АСQ и качество жизни по MiniAQLQ. ITT-анализ	Положительные результаты. Через 6 мес.: снижение показателя по АСQ с $1,39 \pm 0,91$ до $1,0 \pm 0,78$ ( $p=0,003$ ); снижение частоты случаев неконтролируемой БА с 41,4 до 17,2% ( $p=0,006$ ) и количества приступов БА с 35,4 до 17,2% ( $p=0,015$ ); увеличение показателя по MiniAQLQ с $5,12 \pm 1,38$ до $5,63 \pm 1,17$ ( $p=0,009$ )
Kauppi P. et al. [43]	Пациенты с ОАС и БА (n=153); 3 мес.	Тяжесть БА (до и после СРАР-терапии), оцененная по ВАШ и АСТ	Положительные результаты. Снижение показателя по ВАШ с 50,8 до 33,6 у женщин ( $p<0,001$ ) и с 46,8 до 32,9 у мужчин ( $p<0,001$ ); увеличение показателя по АСТ с 15,3 до 19,8 у женщин ( $p<0,001$ ) и с 17,2 до 19,1 у мужчин ( $p<0,001$ )
Lafond C. et al. [44]	Стабильные пациенты с БА и ОАС (n=20); 6 нед.	Качество жизни по QoL для БА и ОАС (до/после СРАР-терапии); гиперреактивность бронхов в тесте с метахолином	Положительные результаты только по качеству жизни (повышение показателя по QoL с $5,0 \pm 1,2$ до $5,8 \pm 0,9$ ; $p<0,001$ ), но не по гиперреактивности бронхов
Ciftci T.U. et al. [45]	Пациенты с БА с симптомами среднетяжелого и тяжелого течения ОАС (n=43); 2 мес.	Ночные симптомы БА, оцененные на основании критериев GINA 2005; показатели функции внешнего дыхания (ОФВ <sub>1</sub> , ФЖЕЛ, ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ)	Положительные результаты в отношении ночных симптомов (уменьшение с $2,19 \pm 1,07$ (исходно) до $1,44 \pm 1,15$ (после СРАР-терапии) ( $p=0,04$ )), но не по функциональным показателям

**Обозначения:** ВАШ – визуально-аналоговая шкала, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, АСQ – Asthma Control Questionnaire (опросник по контролю БА), АСТ – Asthma Control Test™ (тест по контролю БА), GINA – Global Initiative for Asthma (Глобальная инициатива по бронхиальной астме), ITT – intention-to-treat («по назначенному лечению»), MiniAQLQ – Mini Asthma Quality of Life Questionnaire (краткий опросник по оценке качества жизни у больных БА), QoL – Quality of Life (опросник по качеству жизни).

### Заключение

Для БА, являющейся хроническим заболеванием с наличием респираторных симптомов (свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель), которые варьируют по времени и интенсивности, довольно типичны ночные симптомы, особенно у лиц с выраженной гиперреактивностью бронхов [1, 2]. Впервые симптомы, обозначенные термином «ночная астма», были описаны в работе Sir John Floyer «A Treatise of the Asthma» (1698): «...явный ночной приступ астмы, с пробуждением около часа или двух ночи, дыхание замедлено... <> Диафрагма кажется жесткой и зажатой... <> Опускаться вниз она может с большим трудом...» [46]. Фактически это означает, что у больных БА имеются потенциаль-

ные возможности к формированию глоточных коллапсов в ночной период и у них может наблюдаться клиническая картина, сходная с ОАС.

Для современной врачебной практики важными являются вопросы фенотипа болезни и коморбидности заболеваний, поскольку при разных патологиях диагностический поиск и лечебная тактика могут иметь принципиальные различия. Отсутствие четких представлений о характере заболевания и его взаимосвязях существенно повышает риск врачебной ошибки [47].

Впервые представление о фенотипах БА было сформулировано в работе S.E. Wenzel, в которой выделялось 5 основных фенотипов БА: аллергическая, неаллергическая,

с поздним дебютом, с фиксированной обструкцией бронхов, при ожирении [48]. Понятие «ночная астма» было отнесено к категории контроля БА, когда возникающие ночью симптомы свидетельствуют об отсутствии постоянства просвета дыхательных путей в период сна. На практике это означает, что не существует особого вида (особого фенотипа) БА – «ночной астмы», а наличие у больных БА респираторных симптомов ночью (в период сна) может указывать на недостаточную медикаментозную терапию или присутствие другого коморбидного заболевания, например ОАС [49].

Современное представление о коморбидности хронических заболеваний изложено в работе A.R. Feinstein: коморбидность (от



лат. со – «вместе» + morbus – «болезнь») – наличие нескольких хронических заболеваний, связанных между собой единым патогенетическим механизмом [50]. Коморбидность БА с другими хроническими заболеваниями сердца, легких, печени, почек, рядом иммунологических заболеваний в настоящее время не вызывает сомнений [51]. Тем не менее в последние 5 лет пристальное внимание ряда авторов обращено на БА с явлениями глоточных коллапсов и ОАС как на одну из наиболее часто встречающихся коморбидностей с трудно понимаемыми механизмами взаимодействия и терапевтическими подходами [12].

В рамках настоящей работы нами проведен анализ существующих доказательств взаимного влияния заболеваний друг на друга и эффективных методов лечения таких больных. Имеющей наиболее четкие объяснения и оправданной с позиции представленных доказательств является концепция «двунаправленного взаимодействия» между БА и ОАС, предполагающая прямые и непрямые эффекты болезней друг на друга [13]. Подробно они описаны нами выше и имеют убедительные доказательства. Более того, мы склоняемся к такому мнению, что некоторые непрямые эффекты могут иметь принципиальное значение, поэтому их можно отнести к основным. Это, например, влияние приема ГКС и ожирения.

На основании собственного клинического опыта и данных исследований можно утверждать, что у больных БА высокие дозы ингаляционных ГКС, назначаемые в случае тяжелого течения заболевания (ступень терапии 4–5 по GINA), способствуют максимальной жировой инфильтрации ВДП, развитию миопатии мышц-дилататоров со снижением их физиологического тонуса (особенно в период сна) и метаболических нарушений [14]. Это обуславливает нестабильность просвета ВДП в период сна и приводит к ротоглоточным коллапсам, которые представляют основной «субстрат» ОАС.

Ожирение (ИМТ >29 кг/м<sup>2</sup>) является важным функциональным и клиническим предиктором апноэ у больных БА [20]. Рассматривая влияние ОАС на БА, значимым следует признать прямое действие интермиттирующей гипоксии на системное воспаление и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [3, 22, 24]. Кроме того, изменение у больных БА уровня VEGF на фоне интермиттирующей гипоксии является важным триггером гиперреактивности бронхов, бронхиального и сосудистого ремоделирования и существенно повышает риски острых и фатальных осложнений БА [24, 25].

В лечении коморбидных пациентов с БА и ОАС несомненным является значимый положительный эффект СРАР-терапии, даже если она проводилась лишь в течение 3 мес.

Необходимо отметить, что на сегодняшний день у пациентов с ОАС только СРАР-терапия является доказанной жизнеспасающей терапией практически пожизненного применения [41]. Как было отмечено выше, основная клиническая выгода от СРАР-терапии у больных БА связана с достоверным улучшением контроля заболевания [42, 43].

Руководствуясь собственным 15-летним опытом применения СРАР-терапии у различных коморбидных пациентов, мы можем утверждать, что активное использование респираторной поддержки в современных схемах лечения многократно повышает эффективность медикаментозной терапии, уменьшает и гармонизирует объем назначаемых лекарств, значимо воздействует на метаболические нарушения и степень эндотелиальной дисфункции. Это выражается в уменьшении тяжести и сокращении числа обострений заболевания, снижении риска фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий [38].

В заключение следует отметить, что для достоверной оценки существующих механизмов патогенетических взаимодействий БА-ОАС и клинических схем эффективной терапии требуется выполнение тщательного анализа в ходе крупных рандомизированных клинических исследований с современным реалистичным дизайном, проводимых в группе коморбидных пациентов с БА и ОАС. ■

### Список литературы

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) Accessed 2018 Jun 06.
2. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. – М., 2016. – 62 с. Доступно по: [www.spulmo.ru](http://www.spulmo.ru). Ссылка активна на 06.06.2018.
3. Alkhalil M., Schulman E., Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: what are the links? *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2009 Feb; 5 (1): 71–8.
4. Tay T.R., Hew M. Comorbid «treatable traits» in difficult asthma: current evidence and clinical evaluation. *Allergy*. – 2017 Nov 27. doi: 10.1111/all.13370. [Epub ahead of print].
5. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3<sup>rd</sup> ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine. – 2014. – 383 p.
6. Sateia M.J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. – 2014 Nov; 146 (5): 1387–94.
7. Julien J.Y., Martin J.G., Ernst P., Olivenstein R., Hamid Q., Lemiere C., Pepe C., Naor N., Olha A., Kimoff R.J. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2009 Aug; 124 (2): 371–6.
8. Alharbi M., Almutairi A., Alotaibi D., Alotaibi A., Shaikh S., Bahammam A.S. The prevalence of asthma in patients with





- obstructive sleep apnoea. *Primary Care Respiratory Journal*. – 2009 Dec; 18 (4): 328–30.
9. Guven S.F., Dursun A.B., Ciftci B., Erkekol F.O., Kurt O.K. The prevalence of obstructive sleep apnea in patients with difficult-to-treat asthma. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. – 2014 Jun; 32 (2): 153–9.
  10. Madama D., Silva A., Matos M.J. Overlap syndrome – asthma and obstructive sleep apnea. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English edition)*. – 2016 Jan-Feb; 22 (1): 6–10.
  11. Li L., Xu Z., Jin X., Yan C., Jiang F., Tong S., Shen X., Li S. Sleep-disordered breathing and asthma: evidence from a large multicentric epidemiological study in China. *Respiratory Research*. – 2015 May; 16: 56.
  12. Kong D.L., Qin Z., Shen H., Jin H.Y., Wang W., Wang Z.F. Association of Obstructive Sleep Apnea with Asthma: a meta-analysis. *Scientific Reports*. – 2017 Jun; 7 (1): 4088.
  13. Abdul Razak M.R., Chirakalwasan N. Obstructive sleep apnea and asthma. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. – 2016 Dec; 34 (4): 265–71.
  14. Puthalapattu S., Ioachimescu O.C. Asthma and obstructive sleep apnea: clinical and pathogenic interactions. *Journal of Investigative Medicine*. – 2014 Apr; 62 (4): 665–75.
  15. Yigla M., Tov N., Solomonov A., Rubin A.H., Harlev D. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. *Journal of Asthma*. – 2003 Dec; 40 (8): 865–71.
  16. Teodorescu M., Barnett J.H., Hagen E.W., Palta M., Young T.B., Peppard P.E. Association between asthma and risk of developing obstructive sleep apnea. *JAMA* 2015 Jan; 313 (2): 156–64.
  17. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2003 Jun; 111 (6): 1171–83; quiz 1184.
  18. Chirakalwasan N., Ruxrungtham K. The linkage of allergic rhinitis and obstructive sleep apnea. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. – 2014 Dec; 32 (4): 276–86.
  19. Peppard P.E., Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000 Dec; 284 (23): 3015–21.
  20. Ali Z., Ulrik C.S. Obesity and asthma: a coincidence or a causal relationship? A systematic review. *Respiratory Medicine*. – 2013 Sep; 107 (9): 1287–300.
  21. Hatipoglu U., Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome: how many ways do I look at thee? *Chest*. – 2004 Jul; 126 (1): 1–2.
  22. Wang J., Yu W., Gao M., Zhang F., Gu C., Yu Y., Wei Y. Impact of obstructive sleep apnea syndrome on endothelial function, arterial stiffening, and serum inflammatory markers: an up-dated meta-analysis and metaregression of 18 studies. *Journal of the American Heart Association*. – 2015 Nov; 4 (11). pii: e002454. doi: 10.1161/JAHA.115.002454.
  23. Nadeem R., Molnar J., Madbouly E.M., Nida M., Aggarwal S., Sajid H., Naseem J., Loomba R. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2013 Oct; 9 (10): 1003–12.
  24. Barnes P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Clinical Investigation*. – 2008 Nov; 118 (11): 3546–56.
  25. Brianjon-Marjollet A., Henri M., Pepin J.L., Lemarie E., Levy P., Tamisier R. Altered *in vitro* endothelial repair and monocyte migration in obstructive sleep apnea: implication of VEGF and CRP. *Sleep*. – 2014 Nov; 37 (11): 1825–32.
  26. El Salam M.A.A. Obesity, an enemy of male fertility: a mini review. *Oman Medical Journal*. – 2018 Jan; 33 (1): 3–6.
  27. Vernooij J.H., Ubags N.D., Brusselle G.G., Tavernier J., Suratt B.T., Joos G.F., Wouters E.F., Bracke K.R. Leptin as regulator of pulmonary immune responses: involvement in respiratory diseases. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. – 2013 Aug; 26 (4): 464–72.
  28. Hallstrand T.S., Hackett T.L., Altemeier W.A., Matute-Bello G., Hansbro P.M., Knight D.A. Airway epithelial regulation of pulmonary immune homeostasis and inflammation. *Clinical Immunology*. – 2014 Mar; 151 (1): 1–15.
  29. Sideleva O., Suratt B.T., Black K.E., Sharp W.G., Pratley R.E., Forgione P., Dienz O., Irvin C.G., Dixon A.E. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2012 Oct; 186 (7): 598–605.
  30. Koo D.L., Nam H., Thomas R.J., Yun C.H. Sleep disturbances as a risk factor for stroke. *Journal of Stroke*. – 2018 Jan; 20 (1): 12–32.
  31. Khatri S.B., Ioachimescu O.C. The intersection of obstructive lung disease and sleep apnea. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. – 2016 Feb; 83 (2): 127–40.
  32. Akyuz F., Mutluay Soyer O. Which diseases are risk factors for developing gastroesophageal reflux disease? *The Turkish Journal of Gastroenterology*. – 2017 Dec; 28 (Suppl 1): S44–7.
  33. Jung H.K., Choung R.S., Talley N.J. Gastroesophageal reflux disease and sleep disorders: evidence for a causal link and therapeutic implications. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. – 2010 Jan; 16 (1): 22–9.
  34. Ishizuka T., Hisada T., Kamide Y., Aoki H., Seki K., Honjo C., Sakai H., Kadowaki M., Umeda Y., Morikawa M., Anzai M., Ameshima S., Ishizaki T., Dobashi K., Yamada M., Kusano M. The effects of concomitant GERD, dyspepsia, and rhinosinusitis on asthma symptoms and FeNO in asthmatic patients taking controller medications. *Journal of Asthma and Allergy*. – 2014 Sep; 7: 131–9.
  35. Lindam A., Ness-Jensen E., Jansson C., Nordenstedt H., Akerstedt T., Hveem K., Lagergren J. Gastroesophageal reflux and sleep disturbances: a bidirectional association in a population-based cohort study. *The HUNT Study. Sleep*. – 2016 Jul; 39 (7): 1421–7.

36. Stansbury R.C., Strollo P.J. Clinical manifestations of sleep apnea. *Journal of Thoracic Disease*. – 2015 Sep; 7 (9): E298–310.
37. Bartsch R.P., Schumann A.Y., Kantelhardt J.W., Penzel T., Ivanov P.Ch. Phase transitions in physiologic coupling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2012 Jun 26; 109 (26): 10181–6.
38. Drager L.F., McEvoy R.D., Barbe F., Lorenzi-Filho G., Redline S.; INCOSACT Initiative (International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists). Sleep apnea and cardiovascular disease: lessons from recent trials and need for team science. *Circulation*. – 2017 Nov; 136 (19): 1840–50.
39. Qiao Y.X., Xiao Y. Asthma and obstructive sleep apnea. *Chinese Medical Journal (English edition)*. – 2015 Oct; 128 (20): 2798–804.
40. Sullivan C.E., Issa F.G., Berthon-Jones M., Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. – 1981 Apr; 1 (8225): 862–5.
41. Alkhalil M., Schulman E.S., Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: the role of continuous positive airway pressure treatment. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2008 Oct; 101 (4): 350–7.
42. Serrano-Pariente J., Plaza V., Soriano J.B., Mayos M., López-Viña A., Picado C., Vigil L.; CPASMA Trial Group. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Allergy*. – 2017 May; 72 (5): 802–12.
43. Kauppi P., Bachour P., Maasilta P., Bachour A. Long-term CPAP treatment improves asthma control in patients with asthma and obstructive sleep apnoea. *Sleep and Breathing*. – 2016 Dec; 20 (4): 1217–24.
44. Lafond C., Sériès F., Lemièrre C. Impact of CPAP on asthmatic patients with obstructive sleep apnoea. *The European Respiratory Journal*. – 2007 Feb; 29 (2): 307–11.
45. Ciftci T.U., Ciftci B., Guven S.F., Kokturk O., Turktas H. Effect of nasal continuous positive airway pressure in uncontrolled nocturnal asthmatic patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiratory Medicine*. – 2005 May; 99 (5): 529–34.
46. Sakula A. Sir John Floyer's *A Treatise of the Asthma* (1698). *Thorax*. – 1984 Apr; 39 (4): 248–54.
47. Ригельман Р.К. Как избежать врачебных ошибок. Книга практикующего врача. Пер. с англ. Амченкова Ю.Л. Под ред. Осипова М.А. – М.: Практика, 1994. – 42 с.
48. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine*. – 2012 May; 18 (5): 716–25.
49. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clinical & Experimental Allergy*. – 2012 May; 42 (5): 650–8.
50. Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases*. – 1970 Dec; 23 (7): 455–68.
51. Ledford D.K., Lockey R.F. Asthma and comorbidities. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. – 2013 Feb; 13 (1): 78–86.



УДК 615.23:616.24-008.41-08

## Рациональное лечение кашля на этапе первичного медико-санитарного звена и в условиях стационара. Дискуссия

В.И. Трофимов<sup>1</sup>, Н.А. Былова<sup>2</sup>, И.С. Добротина<sup>3</sup>, Л.Ю. Долинина<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова», кафедра госпитальной терапии, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова», кафедра внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического факультета, г. Москва

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», кафедра госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика, г. Нижний Новгород

<sup>4</sup> ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», кафедра физиотерапии и медицинской реабилитации, г. Санкт-Петербург

Журнал «Архивъ внутренней медицины» представляет вниманию терапевтов и врачей смежных специальностей материал о рациональном лечении кашля в современных условиях. В статье изложены мнения практикующих врачей об амброксоле (Амбробене) и клинические случаи, когда применение этого лекарственного препарата способствовало улучшению состояния и выздоровлению пациентов. Показана позиция амброксола (Амбробене) в терапии кашля.

**Ключевые слова:** кашель, история болезни, амброксол, Амбробене.

«Archiv vnutrenney meditsiny» presents material on rational treatment of cough in modern conditions to physicians and communicating specialists. The article states medical practitioner's points of view on ambroxol (Ambrobene) and clinical cases where this medicine contributed to patients improvement and recovery. Also we show position of ambroxol (Ambrobene) in cough treatment.

**Keywords:** cough, clinical cases, ambroxol, Ambrobene.

ОРЗ – острое респираторное заболевание,  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких,  
БА – бронхиальная астма.

Одним из парадоксов современной медицины является отсутствие общепринятых подходов к лечению такого распространённого симптома, как кашель. При этом кашель остаётся одной из самых частых причин обращений к врачу. В настоящее время считается, что он может быть симптомом более 50 заболеваний. В «Национальном руководстве по пульмонологии» (2013 г.) приводятся эпидемиологические данные о том, что около 86% случаев острого кашля, продолжающегося менее 3-х недель, связано с ОРЗ. В России существует огромный рынок лекарственных средств, влияющих на кашель. Поэтому при назначении противокашлевых препаратов терапевт оказывается перед непростым выбором. Дело в том, что оправдано подавление исключительно сухого кашля. При ОРЗ в первые 3-е суток присоединяется фаза экссудативного воспаления в дыхательных путях, требующая применения экспекторантов, т.е. препаратов, облегчающих выделение бронхиального секрета. Кроме того, к лекарственному препарату для терапии кашля предъявляются определённые требования. Конечно, он должен отличаться быстротой действия, быть эффективным, с одной стороны, и безопасным, с другой, и должен иметь хорошую доказательную базу. Также препарат должен быть удобен в использовании, выпу-

скается в нескольких лекарственных формах. Участники импровизированного круглого стола журнала «Архивъ внутренней медицины» приводят собственные рекомендации с учётом этих критериев, а также личного практического опыта назначения препарата.

**Ирина Сергеевна  
Добротина**  
доцент кафедры  
госпитальной терапии  
им. В.Г. Вогралика,  
НиЖГМА, к.м.н.



Один из препаратов для терапии кашля, с моей точки зрения отвечающий перечисленным требованиям, – амброксола гидрохлорид (Амбробене). Амброксол является метаболитом бромгексина, что само по себе свидетельствует в пользу его большей безопасности по сравнению с пролекарством. Он стимулирует мукоцилиарный клиренс, т.е. является мукокинетиком. Улучшает физико-химические свойства выделяемого бронхиального секрета, т.е. является мукоретиком. Разжижает секрет в просвете бронхов, т.е. является муколитиком. Более 10-ти лет назад было доказано, что назначение препарата совместно с антибиотиками при внебольничной пневмонии способствует более быстрой микробной эрадикации. Важным свойством амброксола является стимуляция



синтеза. В последние годы появились доказательства антиоксидантного действия амброксола. Амброксол не просто безопасен у беременных, начиная со II триместра, но специально назначается с 28-ой недели для профилактики респираторного дистресс-синдрома новорождённых. В педиатрии может использоваться с первых дней жизни. Важным достоинством амброксола служит возможность его использования не только в таблетированной или жидкой пероральной, но и ингаляционной форме.

**Пример из практики**

**Пациентка П.,** 29 лет, обратилась на третий день болезни. На момент обращения беременность 18 недель, протекает без особенностей. Заболела остро, после контакта со старшим ребенком, посещающим детский сад. Появилось першение в горле, начала использовать жевательные таблетки с ментолом. На 2-е сутки присоединился сухой кашель в дневное и ночное время, слабость. Температура тела 37,1°C. Болезни дыхательной системы в анамнезе отсутствуют. Из перенесённых заболеваний: редкие ОРЗ, детские инфекции. Курение отрицает. Объективно: состояние удовлетворительное. Нормальное питание. Кожные покровы чистые, обычного цвета. ЧД 17 в минуту. Перкуторно ясный лёгочный звук. Аускультативно в лёгких дыхание жёсткое, при форсированном дыхании выдох свободный, единичные сухие хрипы преимущественно на вдохе. В остальном без особенностей. Диагноз: острый трахеобронхит. Начата терапия амброксолом в виде раствора 7,5 мг/мл по 3 мл в 3 мл физиологического раствора через компрессионный небулайзер, 2 раза в день. Антибиотики не показаны в связи с предположительно вирусной этиологией заболевания. Бронходилататоры и ингаляционные стероидные гормоны не добавлялись из-за отсутствия клинических признаков бронхиальной обструкции. Положительный эффект в виде урежения кашля, появления светлой мокроты отмечен на 2-е сутки. Через 10 дней в связи с клиническим выздоровлением лечение завершено.

**Василий Иванович Трофимов**

заведующий кафедрой госпитальной терапии СпбГМУ им. И.П. Павлова, д.м.н., профессор

Амброксол относится к группе неферментных муколитиков, но он активирует гидролизующие ферменты и высвобождение лизосом из клеток Клара, вызывает деполимеризацию и разрушение кислых мукополисахаридов и мукопротеинов мокроты, уменьшая её вязкость (муколитическое действие); изменяет химический состав секрета бронхиальных желёз, нормализует соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты за счёт стимуляции серозных



клеток бронхиальных желёз и увеличения синтеза мукополисахаридов, разжижая мокроту (мукокинетическое действие). Кроме того, амброксол усиливает двигательную активность ресничек мерцательного эпителия бронхов, улучшая мукоцилиарный клиренс (отхаркивающее действие). Амброксол обладает также местным противовоспалительным действием, угнетая высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов, продукцию цитокинов, лейкотриенов и свободных радикалов. Одним из важных аспектов действия препарата является стимуляция образования секреторного IgA (иммуномодулирующее действие).

Основные показания: острые и хронические заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся выделением вязкой мокроты (в том числе острый и хронический бронхит, пневмония, ХОБЛ, БА, бронхоэктатическая болезнь). Препарат может вводиться пациенту как перорально (таблетки 30 мг), так и ингаляционно (через небулайзер), что позволяет использовать его при обострении БА и ХОБЛ вместе с бронхолитиками и ингаляционными глюкокортикоидами.

Клиника госпитальной терапии СпбГМУ им. И.П. Павлова имеет большой положительный опыт лечения больных с обострением БА и ХОБЛ амброксолом с ингаляционным способом введения препарата через небулайзер. Местное введение препарата способствует более быстрому и лучшему разжижению и отхождению мокроты и, таким образом, более эффективному лечению больных.

**Любовь Юрьевна Долинина**

доцент кафедры физиотерапии и медицинской реабилитации СЗГМУ им. И.И. Мечникова, к.м.н.



Амброксол (Амбробене) является одним из наиболее широко применяемых в клинической практике муколитиков. Он представляет собой активный метаболит бромгексина, который при приёме внутрь превращается непосредственно в амброксол. Основное действие амброксола направлено на разжижение мокроты и нормализацию мукоцилиарного транспорта, что является крайне важным и необходимым моментом в лечении обструктивных заболеваний лёгких, а именно БА и ХОБЛ, т.к. гиперкриния (повышенная выработка слизи эпителием бронхов) и дискриния (нарушение вязкости мокроты) относятся к основным патогенетическим механизмам развития бронхообструкции при данных патологических состояниях.

Амброксол в составе препарата Амбробене снижает вязкость бронхиального секрета, его адгезивность («липкость»), способствует выведению мокроты, прежде всего за счёт регуляции мукоцилиарного транспорта. При этом терапевтический эффект связан с деполиме-



ризацией мукопротеиновых и мукополисахаридных молекул мокроты, нормализацией функции секреторных клеток и мерцательного эпителия слизистой бронхов, а также стимуляцией синтеза и секреции сурфактанта. Кроме этого амброксол стимулирует и местный иммунитет, способствуя увеличению активности макрофагов и повышению концентрации s-IgA.

Наиболее часто в нашей клинической практике мы используем амброксол в виде раствора для ингаляций. Наш клинический опыт показывает, что ингаляционное назначение амброксола в комплексе с другими лечебными мероприятиями при обострении ХОБЛ или БА различной степени тяжести значительно сокращает сроки течения данного обострения, дозы ингаляционных и системных глюкокортикостероидов, кратность использования бронхолитиков короткого действия. У больных ХОБЛ амброксол целесообразно использовать не только при обострении заболевания, но и курсовыми приёмами на этапе ремиссии, особенно в период межсезонья, когда повышается риск обострения, что способствует увеличению её продолжительности и повышению качества жизни данного контингента больных. Опыт применения амброксола в случаях острых трахеобронхитов как осложнений ОРВИ также показал эффективность данного препарата при приёме внутрь в виде таблеток или сиропа.

#### **Пример из практики**

Например, больной N, 39 лет, некурящий, обратился к врачу с жалобами на повышение температуры тела до 37,5–38,0°C в течение 2-х дней, заложенность носа, выделения из носа жёлто-серого характера, в конце 2-го дня появились жалобы на кашель с трудноотделяемой мокротой, заложенность в грудной клетке. При аускультации лёгких выслушивалось жёсткое дыхание, хрипов не было. Клинический анализ крови показал небольшое увеличение СОЭ до 17 мм/с, лейкоцитоз. К противовирусной и симптоматической терапии был добавлен амброксол по 1 таб. 3 раза в день. На 2-й день приёма препарата пациент отметил улучшение общего самочувствия, исчезновение неприятных ощущений в груди, появился влажный кашель с отхождением мокроты, после чего наблюдалось облегчение. На 4-й день кашель значительно уменьшился. К 7-му дню наступило полное клиническое выздоровление.

#### **Надежда Александровна Былова**

доцент кафедры внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического факультета РНИМУ, к.м.н.

Одним из преимуществ Амбробене является многообразие его лекарственных форм, что обеспечивает удобство его применения в различных клинических ситуациях. Амбробене может назначаться в виде таблеток, капсул пролонгированного действия, сиропа и раствора для ингаляций, например, через небулайзер. Для госпи-



тального применения существует раствор для внутривенных инъекций. При этом препарат может использоваться у больных с обострением ХОБЛ или БА.

Амброксол (Амбробене) – современный муколитик, стимулирующий образование сурфактанта, улучшающий реологические свойства мокроты, облегчая тем самым её выведение. Для практикующего терапевта важно, что амброксол показан при острых и хронических заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся образованием вязкой мокроты. К ним относятся патологии, наиболее часто встречающиеся в работе первичного звена: острый и хронический бронхит различной этиологии, пневмония, ХОБЛ, БА с затруднением отхождения мокроты, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз лёгких, трахеит и ларинготрахеит. Воспалительные заболевания носоглотки и придаточных пазух, при которых необходимо разжижение слизи, также являются показанием для назначения амброксола. Кроме того, такие, без сомнения, непростые мероприятия, как санация бронхиального дерева в пред- и послеоперационном периоде, также могут проводиться при помощи амброксола. С 2012 г. амброксол входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Вашему вниманию представляется случай, демонстрирующий эффективность амброксола (Амбробене) в комплексной терапии пациента.

#### **Пример из практики**

В клинику обратилась пациентка 16-ти лет с жалобами на повышение температуры тела до 37,5°C, кашель в утренние часы с отхождением мокроты зелёного цвета с неприятным запахом (до 50 мл), при этом пациентка обращает внимание, что если спала ночью на правом боку, то мокроты отходит больше. Также пациентку беспокоит слабость, повышенная утомляемость, одышка с нарушением вдоха при физических нагрузках. Со слов пациентки ранее отмечала аналогичные эпизоды повышения температуры тела и кашель с отхождением мокроты в весенне-осенние периоды. К врачам ранее не обращалась, не обследовалась.

При осмотре: пониженного питания, рост 162 см, вес 44 кг, индекс массы тела – 16,8 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы бледные, диффузный цианоз. При осмотре обращают на себя внимание руки пациентки (рис. 1). Отёков нет. При перкуссии над лёгкими ясный лёгочный звук, притупление в нижних отделах слева, там же выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы, меняющиеся при кашле и изменении положения тела пациентки, ЧД 19 в мин. Границы сердца в пределах нормы, при аускультации тоны ясные, ритмичные, определяется акцент II тона на лёгочной артерии, АД 110/70 мм рт.ст., ЧСС 100 в мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Размеры печени, селезёнки в пределах нормы.

Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Физиологические отправления со слов пациентки в норме.

В общем анализе крови выявлено: гемоглобин 150 г/л, эритроциты  $5,46 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $10,8 \times 10^9/л$ , палочкоядерные 18%, сегментоядерные 56%, СОЭ 24 мм/ч.





**Рисунок 1.** Симптом барабанных палочек и часовых стёкол



**Рисунок 2.** Бронхография. Бронхоэктазы в нижней доле левого лёгкого

В анализе мокроты: большое количество лейкоцитов в поле зрения. Микобактерий туберкулёза не выявлено.

При микробиологическом исследовании мокроты были выявлены пневмококки и гемофильная палочка, чувствительные к доксициклину и амикацину.

У пациентки была заподозрена пневмония, назначена антибактериальная терапия: доксициклин в сочетании с амикацином. На фоне лечения состояние несколько улучшилось, однако сохранялась субфебрильная температура, кашель с отхождением очень вязкой мокроты в количестве до 50–70 мл в сут. В связи с недостаточной эффективностью проводимой терапии, а также при повторном анализе клинических данных была заподозрена бронхоэктатическая болезнь. Пациентке была выполнена бронхография и выявлены бронхоэктазы в нижней доле слева (рис. 2). Пациентка была проконсультирована торакальными хирургами, рекомендовано оперативное лечение после стабилизации состояния пациентки.

Пациентке назначена высококалорийная диета. Продолжена уже начатая антибактериальная терапия и

назначен препарат Амбробене в виде ингаляций. На фоне проводимой терапии состояние пациентки улучшилось, мокрота стала отходить легче, температура тела нормализовалась. После нормализации температуры пациентке проведён курс дыхательной гимнастики и ЛФК с целью улучшения дренажной функции бронхов.

В стабильном состоянии пациентка была госпитализирована в торакальное отделение, где ей было проведено оперативное лечение бронхоэктатической болезни с положительным результатом. В настоящее время пациентка наблюдается в поликлинике по месту жительства. Самочувствие удовлетворительное, слабости, кашля, одышки, отёков, цианоза нет, отмечается повышение толерантности к физическим нагрузкам. Рост 162 см, вес 62 кг, индекс массы тела 23,6 кг/м<sup>2</sup>. Пациентка вступила в брак, в настоящее время планирует беременность.

Данный клинический пример показывает, что назначение муколитиков, в частности амброксола, в составе комплексной терапии пациентов с выраженным нарушением отхождения мокроты может быть высокоэффективным и позволить стабилизировать состояние пациентов, а также значимо повысить качество их жизни. Планирование беременности нашей пациенткой, без сомнения, свидетельствует об улучшении качества её жизни.

### Выводы

Опыт участников дискуссии и приведённые клинические примеры свидетельствуют о том, что амброксол (Амбробене) обладает всеми значимыми и необходимыми для назначения на этапе первичного звена характеристиками: быстродействием, высокой эффективностью, безопасностью, удобством в применении, разнообразием форм выпуска. Это позволяет терапевтам рекомендовать препарат более широко с учётом особенностей состояния конкретного пациента. ■

### Список литературы

1. Горячкина Л.А., Дробик О.С. Хроническая обструктивная болезнь легких – особенности применения муколитиков // Трудный пациент. – 2010. – №10. – Том 8. – С. 28–32.
2. Каражанова Л.К., Жумагалиева А.Н. Комплексная оценка эффективности муколитической терапии при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) // Медицина. – 2010. – №2. – С. 51–54.
3. Кирилина С.А. Научное обоснование назначения Амбробене при любом виде кашля // Практика педиатра. – 2012. Сентябрь. – С. 11–13.
4. Шабанова А.А. Психологические аспекты перевода пульмонологических больных с оригинальных препаратов на генерические // Архив внутренней медицины. – 2012. – №3 (5). – С. 37–41.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Авторы выражают благодарность компании «Тева».

Впервые опубликовано в журнале «Архив внутренней медицины», №4 (12), 2013 г., стр. 51–55.



# АМБРОБЕНЕ®

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА.

**Торговое название:** Амбробене®.

**Международное непатентованное название:** Амброксол.

**Лекарственная форма:** раствор 7,5 мг/мл, 40 мл и 100 мл.

**Показания к применению:** секретолитическая терапия острых и хронических бронхолегочных заболеваний, характеризующихся нарушением секреции и затрудненным отхождением мокроты.

**Способ применения и дозы:** Амбробене® раствор для приема внутрь и ингаляций дозируют с помощью прилагаемого дозирочного стаканчика. Принимают после еды с достаточным количеством теплой жидкости, например, с чаем или бульоном. *Взрослые и дети старше 12 лет:* в первые 2–3 дня по 4 мл 3 раза в сутки (эквивалентно 90 мг амброксола в сутки), затем по 4 мл 2 раза (эквивалентно 60 мг амброксола в сутки). *Дети с 6 до 12 лет:* по 2 мл 2–3 раза в сутки (эквивалентно 30–45 мг амброксола в сутки). *Дети от 2–5 лет:* по 1 мл 3 раза в сутки (эквивалентно 22,5 мг амброксола в сутки). Длительность лечения зависит от особенностей течения заболевания. Не рекомендуется применять Амбробене® без врачебного назначения более 4–5 дней.

**Побочные действия:** часто – тошнота, изменение вкуса, снижение чувствительности в полости рта и глотке (оральная и фарингеальная гипостезия), нечасто – рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, сухость во рту.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к амброксолу и/или другим компонентам препарата; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность; I триместр беременности; детский возраст до 2-х лет.

**Лекарственное взаимодействие:** совместное применение с противокашлевыми препаратами приводит к затруднению отхождения мокроты на фоне подавления кашля. Увеличивает проникновение и концентрацию в бронхиальном секрете амоксициллина, цефуроксима и эритромицина.

**Особые указания:** не рекомендуется применять Амбробене® в период I триместра беременности. Использование препарата во II и III триместрах беременности и в период лактации возможно после тщательного анализа соотношения польза/риск лечащим врачом. Не рекомендовано применение в детском возрасте до 2 лет.

**Условия отпуска:** без рецепта.

За дополнительной информацией о препаратах группы компаний «Тева», для сообщения о нежелательных реакциях и претензиях по качеству обращайтесь: ТОО «Ратиофарм Казахстан», 050059 (A15E2P), г. Алматы, пр. Аль-Фараби 17/1, БЦ «Нұрлы-Тау», 5Б, 6 этаж. Телефон: +7 (727) 325-16-15, e-mail: info.tevakz@tevapharm.com, Web site: www.teva.kz.

Регистрационное удостоверение №РК-ЛС-5№004023 от 17.06.2016, бессрочно.  
AMBR-KZ-NP-00002

## ҚОЛДАНУ БОЙЫНША ҚЫСҚАША НҰСҚАУЛЫҚ.

**Саудалық атауы:** Амбробене®.

**Халықаралық патенттелмеген атауы:** Амброксол.

**Дәрілік түрі:** ерітінді, 7,5 мг/мл, 40 және 100 мл.

**Қолданылуы:** секреция бұзылуымен және қақырық шығуының қиындауымен сипатталатын жедел және созылмалы бронх-өкпе ауруларының секретолитикалық емінде.

**Қолдану тәсілі және дозалары:** ішуге және ингаляцияларға арналған Амбробене® ерітіндісін қоса берілген өлшегіш стақанның көмегімен дозалайды. Тамақтан кейін жеткілікті мөлшердегі жылы сұйықтықпен, мысалы, шаймен немесе сорпамен қабылдайды: *ересектер мен 12 жасан асқан балалар:* алғашқы 2–3 күнде 4 мл-ден тәулігіне 3 рет (тәулігіне 90 мг амброксолға баламалы), содан соң 4 мл-ден 2 рет (тәулігіне 60 мг амброксолға баламалы). *6-дан 12 жасқа дейінгі балалар:* тәулігіне 2 мл-ден 2–3 рет (тәулігіне 30–45 мг амброксолға баламалы). *2-ден 5 жасқа дейінгі балалар:* тәулігіне 1 мл-ден 3 рет (тәулігіне 22,5 мг амброксолға баламалы). Емдеу ұзақтығы ауру ағымының ерекшеліктеріне байланысты. Амбробене® препаратын дәрігердің тағайындауынсыз 4–5 күннен артық қолдану ұсынылмайды.

**Жағымсыз әсерлері:** жиі – жүрек айнуы, дәм сезудің өзгеруі, ауыз қуысы мен жұтқыншақтағы сезімталдықтың төмендеуі (оральді және фарингеальді гипостезия); жиі емес – құсу, диарея, диспепсия, іштің ауыруы, ауыздың құрғауы.

**Қолдануға болмайтын жағдайлар:** амброксолға және/немесе препараттың басқа компоненттеріне жоғары сезімталдық; ауыр бауыр жеткіліксіздігі; ауыр бүйрек жеткіліксіздігі; жүктіліктің I триместрі; 2 жасқа дейінгі балаларға.

**Дәрілермен өзара әрекеттесуі:** басқа препараттармен клиникалық тұрғыдан маңызды жағымсыз өзара әрекеттесулері туралы хабарланған жоқ. Жетелге қарсы препараттармен бірге қолдану жетелдің бәсеңдеуі аясында қақырықтың шығуының қиындауына алып келеді. Амоксициллиннің, цефуроксимнің және эритромициннің өтуі мен бронх секретіндегі концентрациясын арттырады.

**Айрықша нұсқаулар:** амброксол гидрохлориді плацентарлық бөгет арқылы өтеді. Клиникаға дейінгі зерттеулер жүктілікке, шарананың дамуына, босану мен постнатальді дамуға тікелей немесе жанама теріс әсерін көрсеткен жоқ. Амбробене® препаратын жүктіліктің I триместрі кезінде қолдану ұсынылмайды. Қазіргі кезге дейін шарана мен сәбилерге теріс әсер ететіндігі жөнінде сенімді/дәлелді деректердің жоқтығына қарамастан, препаратты жүктіліктің II және III триместрлерінде және лактация кезеңінде тек, емдеуші дәрігер пайда/қауіп арақатынасына мұқият баға бергеннен кейін ғана пайдалануға болады.

**Дәріханалардан босатылу шарттары:** рецептісіз.

Қолданар алдында Препаратты қолдану бойынша нұсқаулықтың толық нұсқасымен танысыңыз. «Тева» компаниялары тобының препараттары туралы қосымша ақпарат алу үшін, жағымсыз реакциялар туралы және сапа жөніндегі шағымдарыңызды хабарлау үшін келесі мекенжай бойынша хабарласыңыз: «Ратиофарм Қазақстан» ЖШС, 050059 (A15E2P), Алматы қ., Әл-Фараби д., 17/1, «Нұрлы Тау» БО, 5Б, 6-қабат. Телефон: +7 (727) 325-16-15, e-mail: info.tevakz@tevapharm.com, web site: www.teva.kz.

Тіркеу куәлігінің нөмірі: №РК-ЛС-5№004023, берілген күні 17.06.2016 ж., мерзімсіз.  
AMBR-KZ-NP-00011

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ВЕРСИЕЙ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

# Влияние метаболического синдрома на формирование и клиническое течение бронхиальной астмы



Д.В. Петров  
ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск

**Бронхиальная астма (БА)** – одно из наиболее часто встречающихся заболеваний органов дыхания у взрослого населения развитых стран. Несмотря на то что сама БА дает низкую общую смертность в популяции, проблема является актуальной, учитывая высокую распространенность заболевания и большие затраты здравоохранения на лечение таких пациентов. Рост заболеваемости БА связывают с ее многофакторностью. Исследования последних лет обнаруживают высокую частоту развития БА у пациентов, имеющих индекс массы тела (ИМТ) 30 и более. Метаболический синдром (МС) – одна из самых актуальных проблем современной медицины. Ключевым моментом, лежащим в основе и МС и БА, является хроническое персистирующее воспаление. В последние годы было опубликовано большое количество экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению влияния МС на развитие и прогрессирование патологии органов дыхания. В статье представлен обзор современных публикаций о патогенетических механизмах формирования и особенностях клинического течения БА при наличии у больных МС.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

D.V. Petrov

Omsk State Medical University, Omsk

**Influence of metabolic syndrome on the formation and clinical course of bronchial asthma**

**Abstract**

Bronchial asthma is one of the most common respiratory diseases in the adult population of developed countries. Despite the fact that bronchial asthma itself gives a low overall mortality in the population, the problem is urgent, given the high prevalence of the disease and the high health care costs for treating such patients. The increase in the incidence rate of bronchial asthma is associated with its multifactoriality. Recent studies have shown a high incidence rate of asthma in patients who have a body mass index (BMI) of 30 or more. Metabolic syndrome (MS) is one of the most urgent problems of modern medicine. The key moment underlying both MS and BA is a chronic persistent inflammation. In recent years, a large number of experimental and clinical studies have been published on the effect of the metabolic syndrome on the development and progression of the pathology of respiratory organs. The article presents an overview of modern publications on pathogenetic mechanisms of formation and features of the clinical course of bronchial asthma in patients with metabolic syndrome.

**Keywords:** bronchial asthma, metabolic syndrome, insulin resistance.

Метаболический синдром (МС) – «неинфекционная пандемия XXI века», одна из самых актуальных проблем современной медицины [1–3]. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, около 17% женщин и 15% мужчин (треть населения земного шара) имеют избыточную массу тела или страдают ожирением [4]. Кроме того, в последнее время наметилась четкая тенденция к росту данной патологии, преимущественно среди лиц среднего и молодого возраста [5, 6].

Вместе с тем растет и количество патологических состояний, неразрывно связанных с МС [1, 6]. В 1989 г. N. Kaplan обозначил сочетание абдоминального ожирения, нарушенной толерантности к глюкозе, артериальной гипертензии (АГ) и гипертриглицеридемии как «смертельный квартет», а спустя пять лет G. Enzi заговорил о «смертельном секстете», добавив к вышеупомянутой четверке сахарный диабет (СД) 2 типа, синдром апноэ во сне и подагру [7].

В настоящее время доказана и не подвергается сомнению связь МС с

АГ, абдоминальным типом ожирения, неалкогольной жировой болезнью печени, атерогенной дислипидемией, инсулинорезистентностью и связанными с ней нарушениями углеводного обмена (вплоть до развития СД), гиперурикемией и/или подагрой [1]. Исследования последних лет позволяют также говорить об ассоциации МС с патологией билиарного тракта – холестерозом желчного пузыря и холестериновым холелитиазом [6, 8–11].

Необходимо отметить, что проблема ассоциированных с ожирени-



ем состояний привлекала внимание клиницистов еще тогда, когда понятия профилактики неинфекционных заболеваний практически не существовало. В работах отечественного ученого М.П. Кончаловского, датированных 1930 годом, можно встретить понятие «артритический диатез» (или «артритическая конституция»), которое объединяет избыточную массу тела, подагру, склонность к заболеваниям сердечно-сосудистой системы и бронхиальной астме (БА) [12, 13]. Именно эти данные стали первым предположением о взаимосвязи метаболических нарушений с БА.

БА так же, как и МС, является глобальной проблемой здравоохранения во всем мире. По приблизительным оценкам, общее количество больных в популяции составляет 334 млн., а распространенность заболевания в разных странах варьирует от 3 до 15%, при этом за последние несколько десятилетий число впервые диагностированных случаев БА возросло более чем в 3 раза [14]. В целях контроля возрастающей заболеваемости БА разработанные международным советом экспертов в 1993 г. Глобальные стратегии лечения и профилактики астмы (Global Initiative for asthma, GINA) ежегодно пересматриваются.

### Патогенез

После того как было показано, что ключевым моментом, лежащим в основе и МС и БА, является хроническое персистирующее воспаление, вопрос о взаимосвязи этих двух патологических состояний стал весьма актуальным. Исследования последних лет обнаруживают высокую частоту развития БА у пациентов, имеющих индекс массы тела (ИМТ) 30 и более, что нашло свое отражение и в GINA, где был выделен отдельный вариант (фенотип) заболевания – «на фоне ожирения» [14–16]. Выделение фенотипов было предложено, прежде всего, с целью разработки пациентоориентированных подходов к лечению в случаях более тяжелого течения БА [17–19]. Кроме того, в этой же ре-

дакции рекомендаций среди прочих факторов, ухудшающих контроль симптомов и предопределяющих отсутствие положительного ответа на лечение, ожирение занимает одно из центральных мест. Несмотря на это, эксперты сходятся во мнении о необходимости дальнейшего изучения взаимосвязи между патологическими особенностями хронического воспаления дыхательных путей и определенными клиническими паттернами, в частности ожирением [14–19].

Известно, что именно с ожирения и развивающейся на его фоне инсулинорезистентности (ИР) начинается весь патогенетический каскад развития заболеваний, входящих в понятие МС [7, 20]. Инсулин является одним из центральных гормонов гомеостаза, биологическая роль которого выходит за пределы регуляции метаболизма только глюкозы и липидов [21]. Поскольку развитие ИР в ключевых метаболических органах (печень, мышцы, жировая ткань) сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией, можно предположить, что в тканях, которые сохраняют свою чувствительность к инсулину, будет наблюдаться усиление его биологической активности [2, 5, 10]. В частности, этим объясняют развитие на фоне ИР «неметаболических» заболеваний, таких как БА, онкологические заболевания [1, 21].

Несмотря на то что экспрессия рецепторов к инсулину в легких была обнаружена еще в 1985 г. [22], их роль до сих пор остается не до конца изученной. Важно отметить, что взаимодействие этих рецепторов с инсулином обратимо [23]. Инсулиновые рецепторы играют важную роль в развитии эпителиальных клеток легких [15]. Miakotina O.L. et al. показали, что высокие уровни инсулина в крови у женщин с СД приводили к задержке процесса развития легких у плода путем ингибирования синтеза белка сурфактанта [24]. Отмечено, что инсулин через активацию фосфатидилинозитол-3-киназного пути способствует деградации тучных клеток и усилению бронхоконстрикции [24, 25].

В основе БА лежит гиперреактивность дыхательных путей – чрезмерное сужение бронхов в ответ на нормальные стимулы. Такая гиперреактивность связана с дисфункцией эпителия бронхов и избыточной пролиферацией гладких мышц в пределах стенки бронха [26]. В настоящее время хорошо изучена способность инсулина индуцировать пролиферацию гладкомышечных клеток бронхов посредством активации расположенных на них рецепторов к инсулиноподобному фактору роста-1 [16, 27, 28].

Абдоминальную жировую ткань называют самостоятельным эндокринным органом, который синтезирует различные метаболически и иммунологически активные молекулы (фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкины (ИЛ) -1, -6, -1 $\beta$  и др.), приводящие к запуску системной воспалительной реакции в организме [29–31]. Характерной особенностью этого воспаления является отсутствие специфической антигенной направленности и связи с синтезом специфических антител, поскольку не связано с проникновением чужеродного агента [12].

C-реактивный белок (СРБ), синтезируемый гепатоцитами, – один из наиболее чувствительных маркеров системного воспаления. Имеются данные о корреляции между уровнем СРБ и основными компонентами МС, а также степенью бронхиальной обструкции при БА [32].

ИЛ-6, продуцируемый активированными макрофагами жировой ткани, способен стимулировать реакцию гуморального компонента иммунного ответа, которые контролируются Т-хелперами Th-2 типа [33]. Если принять во внимание, что патогенез БА включает в себя как хроническое персистирующее воспаление в стенке бронхов, так и смещение регуляторного профиля Т-хелперов именно в направлении реакций гуморального типа, то связь БА и ожирения становится более очевидной [12].

В проведенных ранее исследованиях было установлено значительное увеличение сывороточной активности ФНО- $\alpha$  у больных, име-



ющих признаки МС, уже на самых ранних этапах его развития, при этом повышение уровня ФНО-α положительно коррелирует с количеством компонентов МС [3, 6]. Исходя из того, что ФНО-α также играет важную роль в патогенезе БА, усиливая воспалительные изменения в стенке бронхов, можно сделать предположение о взаимоотношающемся влиянии БА и ожирения [20, 31].

Еще одним моментом, predisposing к более тяжелому течению БА у пациентов с МС, является снижение на фоне ожирения продукции противовоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-10, подавляющего экспрессию воспалительных ИЛ-6 и ФНО-α [10, 31, 34].

В последние десятилетия в развитии МС и его компонентов большое внимание уделяется системе протеогормонов (адипокинов), продуцируемых жировой тканью, – лептину, адипонектину, резистину [7]. Адипонектин уменьшает продукцию свободных жирных кислот жировой тканью, повышает синтез противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, антагониста рецептора ИЛ-1), а через подавление ядерного фактора транскрипции NF-κB уменьшает процессы воспаления и апоптоза [35]. Лептин повышает β-окисление жирных кислот, стимулирует активацию макрофагов и моноцитов, которые продуцируют провоспалительные цитокины – ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1 [20]. Показано, что у пациентов с ожирением отмечается достоверное снижение сывороточной концентрации адипонектина и повышение уровня лептина [11]. Рецепторы к лептину обнаруживаются в дыхательных путях, а уровень лептина в сыворотке крови напрямую коррелирует с содержанием лептина в бронхоальвеолярной жидкости [36]. Сам лептин служит медиатором дифференцировки липофибробластов в нормальные фибробласты и синтеза фосфолипидов легочного сурфактанта, тем самым определяет нормальное развитие легких. При наличии МС гиперлептинемия может усиливать аллергическое воспаление дыхательных путей, при

этом лептинергический сигнальный путь сегодня рассматривают как один из центральных патогенетических механизмов при неатопической БА, возникшей у взрослых больных [37]. Участие лептина в развитии воспаления в бронхах было продемонстрировано на экспериментальных моделях и в клинических исследованиях [38]. В частности, у лептин-дефицитных мышей отмечается снижение синтеза макрофагами лейкотриенов – ключевых молекул, определяющих гиперреактивность бронхов, а введение экспериментальным особям экзогенного лептина увеличивает продукцию лейкотриенов [39]. Недавно было установлено, что лептин может уменьшать диаметр бронхов не за счет воспалительного отека слизистой, а посредством прямого ингибирования холинергического пути [38]. Кроме того, лептин оказывает стимулирующее действие на выработку ростковых факторов, запускающих пролиферацию клеток гладкой мускулатуры бронхов [37–39].

Рецепторы к адипонектину также выявляются на поверхности эпителия, выстилающего дыхательные пути, однако его уровни в сыворотке крови и бронхоальвеолярной жидкости не показали статистически значимой корреляционной связи [40]. Возможно, это объясняется тем, что молекула адипонектина имеет большую молекулярную массу и ей сложно проникнуть в дыхательные пути [34, 40].

### Клиника и лечение

Безусловно, при ожирении снижается подвижность стенок грудной клетки и, как следствие, уменьшается ее экскурсия. Кроме того, для пациентов с абдоминальным типом ожирения характерно высокое стояние купола диафрагмы, которое приводит к уменьшению дыхательного объема легких и затруднению легочной вентиляции [41, 42].

Не исключается также определенная роль в ухудшении течения БА на фоне ожирения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [12, 13]. Как известно, увеличение количества висцеральной

жировой ткани неизбежно ведет к повышению внутрибрюшного давления, а это, в свою очередь, запускает механизм ретроградного заброса содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки в пищевод [43]. По имеющимся в настоящее время данным, у 50% больных БА и ожирением диагностируется ГЭРБ, в то время как у больных БА с нормальным ИМТ ГЭРБ диагностируется в 30% случаев [5]. Кроме того, ряд исследований свидетельствуют, что аспирация гастродуоденального содержимого в респираторный отдел дыхательных путей – патогенетическое звено в инициации воспалительного процесса в бронхах [5, 12, 13].

На фоне проводимой терапии обострения БА, ассоциированной с МС, статистически значимо чаще не происходит полного восстановления показателей функции внешнего дыхания (по данным спирографии, пикфлоуметрии), отражающих рестриктивные нарушения, степень выраженности которых прямо пропорциональна степени абдоминального ожирения [18].

Сообщается также, что наличие МС у больных БА значительно ухудшает ее клиническое течение [17]. Так, например, показатели функции внешнего дыхания (жизненная емкость легких, форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за первую секунду, максимальная объемная скорость) при БА достоверно снижаются при абдоминальном характере ожирения, увеличении степени ожирения и степени АГ, повышении уровня гликемии натощак, выраженности атерогенных нарушений (возрастания концентрации триглицеридов и снижения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности), а также при СД 2 типа. Кроме того, ожирение абдоминального типа, АГ, СД 2 типа достоверно ухудшают контроль над симптомами БА.

Именно меньшая эффективность базисной терапии с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) считается наиболее клинически



значимой особенностью течения БА у больных с МС [19]. Исследования последних лет показали, что повышенный уровень ФНО- $\alpha$  у пациентов с БА и ожирением подавляет противовоспалительный эффект ИГКС на клеточном уровне, тем самым делая лечение менее успешным [44]. Показано также, что на фоне имеющегося ожирения у лиц с БА нередко наблюдается толерантность к бронходилататорам [44]. Все это в конечном итоге ведет

к повышению суточной дозы применяемых лекарственных препаратов и, как следствие, к усилению нежелательных побочных эффектов, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы. В результате у больных с избыточной массой тела и ожирением частота обострений БА, требующих госпитализаций в специализированные пульмонологические отделения, увеличивается в 4 раза по сравнению с больными БА, имеющими нормальный ИМТ [12].

## Заключение

Таким образом, данные современной литературы проливают свет на механизмы формирования и особенности клинического течения БА у пациентов с МС и ориентируют практических врачей и исследователей более пристально и серьезно оценивать поражение органов дыхания, которым на общем фоне проблем, ассоциированных с МС, не уделяется должного внимания. ■

## Список литературы

1. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – №6 (4). – С. 599–606 [Konsensus rossijskih jekspertov po probleme metabolicheskogo sindroma v Rossijskoj Federacii: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, pervichnaja profilaktika i lechenie // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. – 2010. – №6 (4). – S. 599–606 (in Russian)].
2. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., Колтунова И.А. Метаболический синдром: путь от научной концепции до клинического диагноза // Врач. – 2007. – №3. – С. 3–7 [Oganov R.G., Mamedov M.N., Koltunova I.A. Metabolicheskij sindrom: put' ot nauchnoj koncepcii do klinicheskogo diagnoza // Vrach. – 2007. – №3. – S. 3–7 (in Russian)].
3. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Иммунологические параллели в течении метаболического синдрома, ассоциированного с желчнокаменной болезнью // Фундаментальные исследования. – 2013. – №7, ч. 1. – С. 51–54 [Gaus O.V., Ahmedov V.A. Immunologicheskie paralleli v techenii metabolicheskogo sindroma, associirovannogo s zhelchnokamennoj bolezni'ju // Fundamental'nye issledovaniya. – 2013. – №7, ch. 1. – S. 51–54 (in Russian)].
4. Rodriguez-Hernandez H., Simental-Mendia L.E., Rodriguez-Ramirez G., Reyes-Romero M.A. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation // Int. J. Endocrinology. – 2013. – Vol. 3. – P. 1–11.
5. Лазебник Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения. – М.: Анахарсис, 2009. – 184 с. [Lazebnik L.B. Metabolicheskij sindrom i organy pishhevarenija. – M.: Anaharsis, 2009. – 184 s. (in Russian)].
6. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Клинико-биохимические и иммунологические особенности желчнокаменной болезни, ассоциированной с метаболическим синдромом // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2013. – Т. 11. – №3. – С. 125–129 [Gaus O.V., Ahmedov V.A. Kliniko-biohimicheskie i immunologicheskie osobennosti zhelchnokamennoj bolezni, associirovannoj s metabolicheskim sindromom // Vestnik NGU. Serija: Biologija, klinicheskaja medicina. – 2013. – T. 11. – №3. – S. 125–129 (in Russian)].
7. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Патогенетические особенности поражения органов гепатобилиарной системы у больных метаболическим синдромом (обзор литературы) // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95. – №1. – С. 70–74 [Gaus O.V., Ahmedov V.A. Patogeneticheskie osobennosti porazhenija organov gepatobiliarnoj sistemy u bol'nyh metabolicheskim sindromom (obzor literatury) // Kazanskij medicinskij zhurnal. – 2014. – T. 95. – №1. – S. 70–74 (in Russian)].
8. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Влияние метаболического синдрома на состояние паренхимы печени и билиарной системы у пациентов с желчнокаменной болезнью // Уральский медицинский журнал. – 2015. – №1 (124). – С. 132–137 [Gaus O.V., Ahmedov V.A. Vlijanie metabolicheskogo sindroma na sostojanie parenhimy pecheni i biliarnoj sistemy u pacientov s zhelchnokamennoj bolezni'ju // Ural'skij medicinskij zhurnal. – 2015. – №1 (124). – S. 132–137 (in Russian)].
9. Ильченко А.А., Долгашева Г.М. Ожирение как фактор риска неалкогольной жировой болезни жёлчного пузыря (холецистостеатоза, стеатохолецистита) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – №8. – С. 80–93 [Il'chenko A.A., Dolgasheva G.M. Ozhirenije kak faktor riska nealkogol'noj zhirovoy bolezni zhjolchnogo puzyrja (holecistosteatoza, steatoholecistita) // Jekspperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. – 2009. – №8. – S. 80–93 (in Russian)].
10. Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R. Adipose tissue as an endocrine organ // Mol. Cell Endocrinol. – 2010. – Vol. 316. – P. 129–139.
11. Комшилова К.А., Трошина Е.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12. – №2. – С. 35–39 [Komshilova K.A., Troshina E.A. Ozhirenije i nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pecheni: metabolicheskije riski i ih korrekcija // Ozhirenije i metabolizm. – 2015. – T. 12. – №2. – S. 35–39 (in Russian)].
12. Цибулькина В.Н., Цибулькин Н.А. Бронхиальная астма и ожирение: совпадение или закономерность? // Практическая медицина. – 2011. – №6 (54). – С. 36–41 [Cibul'kina V.N., Cibul'kin N.A. Bronhial'naja astma i ozhirenije: sovpadenie ili zakonomernost'? // Prakticheskaja medicina. – 2011. – №6 (54). – S. 36–41 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>  
Впервые опубликовано в журнале «РМЖ», №11, 2017 г., стр. 804–807.

## Тяжелая бронхиальная астма: как выбрать терапию?



Н.М. Ненашева – д.м.н., профессор, О.В. Себекина, Е.П. Терехова, О.С. Бодня  
Кафедра клинической аллергологии ФГБУ ДПО РМАНПО, г. Москва

Тяжелая неконтролируемая бронхиальная астма (БА) является актуальной проблемой современной респираторной медицины, поскольку это причина низкого качества жизни, инвалидизации и смертности больных БА. Плохо контролируемая астма неблагоприятно сказывается на способности пациентов к вкладу и активному участию в жизни общества и увеличивает общие медицинские и социальные расходы [1]. Существенная часть пациентов со средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой (БА) не достигают контроля в результате терапии ингаляционными кортикостероидами (ИГКС) и длительно действующими бета2-агонистами (ДДБА) даже при соблюдении адекватной приверженности и техники ингаляции. В настоящей статье обсуждается выбор дополнительной терапии для пациента с неконтролируемой тяжелой аллергической астмой. Приводится алгоритм определения пациентов с трудной для контроля и тяжелой астмой и место тиотропия в терапии этой БА. Дополнительная терапия тиотропием является первостепенным выбором неконтролируемой на ИГКС или ИГКС/ДДБА БА в силу доказанной эффективности при разных фенотипах астмы.

**Ключевые слова:** неконтролируемая астма, тяжелая аллергическая астма, Тиотропий Респимат®.

Severe uncontrolled bronchial asthma (BA) is an actual problem of modern respiratory medicine, since it is the cause of poor quality of life, disability, and mortality in patients with BA. Poorly controlled asthma adversely affects the ability of patients to contribute and actively participate in society and increases general medical and social costs. A significant proportion of patients with moderate and severe bronchial asthma (BA) do not achieve control as a result of therapy with inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting beta2-agonists ((LABA), even with adequate adherence and inhalation techniques. This article discusses the choice of additional therapy for a patient with uncontrolled severe allergic asthma. An algorithm is given for identifying patients with difficult to control and severe asthma and the place of tiotropium in the treatment of this asthma. Additional therapy with tiotropium is the primary choice of additional therapy uncontrolled on inhaled corticosteroids ICS or inhaled corticosteroids ICS/LABA asthma BA due to its proven efficacy in various asthma phenotypes.

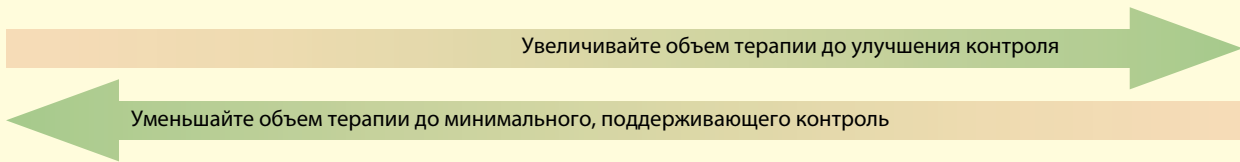
**Keywords:** uncontrolled asthma, severe allergic asthma, Tiotropium Respimat®.

Современной целью терапии бронхиальной астмы (БА) является достижение и поддержание контроля заболевания. Для этого необходимо предпринять ряд дополнительных терапевтических вмешательств, значимость которых в отношении контроля БА доказана клиническими исследованиями и реальной практикой. На первом месте составляющих контроль БА является адекватная фармакотерапия БА, но нельзя забывать о своевременной диагностике сопутствующих заболеваний, приверженности лечению, правильном использовании ингалятора пациентом. Однако существенная

часть пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА не достигают контроля даже при соблюдении всех условий. К стандартной терапии (ингаляционными кортикостероидами (ИГКС) и длительно действующими бета2-агонистами (ДДБА)), применяемой у этой категории пациентов, требуется дополнительно включать препараты с целью улучшения контроля астмы и уменьшения частоты и тяжести обострений. Речь идет об антагонистах лейкотриеновых рецепторов, длительно действующем антихолинергическом препарате (ДДАХ) тиотропия бромид, биологическая терапия препаратами

моноклональных антител против IgE и интерлейкин-5 (ИЛ-5), наконец, назначение поддерживающей терапии системными оральными ГКС. Часть из этих дополнительных препаратов рекомендуется применять на 4-й ступени, часть – на 5-й. В реальной клинической практике нам приходится принимать сложные решения, связанные с выбором этой дополнительной терапии, которая не всегда оказывается эффективной для того или иного пациента. Настоящая статья посвящена именно такому выбору дополнительной терапии для пациентки с тяжелой неконтролируемой атопической БА.





Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
<p><b>Предпочтительная терапия</b></p> <p>β2-агонист короткого действия по потребности Комбинация β2-агониста короткого действия и ипратропия бромида Фиксированная комбинация β2-агониста короткого действия и ИГКС**</p> <p><b>Другие варианты</b></p> <p>Низкие дозы ИГКС</p>	<p><b>Предпочтительная терапия</b></p> <p>Низкие дозы ИГКС</p> <p><b>Другие варианты</b></p> <p>Антагонисты лейкотриеновых рецепторов Низкие дозы теофиллина</p>	<p><b>Предпочтительная терапия</b></p> <p>Низкие дозы ИГКС/ДДБА</p> <p><b>Другие варианты</b></p> <p>Средние или высокие дозы ИГКС Низкие дозы ИГКС + тиотропий*** Низкие дозы ИГКС + антилейкотриеновый препарат Низкие дозы ИГКС + теофиллин**** замедленного высвобождения</p>	<p><b>Предпочтительная терапия</b></p> <p>Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА</p> <p><b>Другие варианты</b></p> <p>Добавить тиотропий** Высокие дозы ИГКС + антилейкотриеновый препарат Высокие дозы ИГКС + теофиллин замедленного высвобождения</p>	<p><b>Рассмотреть дополнительную терапию</b></p> <p>Тиотропий Омализумаб Реслизумаб</p> <p><b>Другие варианты</b></p> <p>Добавить низкие дозы пероральных ГКС</p>
<p>Короткодействующие β2-агонисты по потребности* или Фиксированная комбинация β2-агониста короткого действия и ИГКС**</p>		<p>По потребности КДБА или низкие дозы ИГКС/формотерола****</p>		
<p>* Регулярное назначение β2-агонистов как короткого, так и длительного действия не рекомендуется в отсутствие регулярной терапии ИГКС.            ** Фиксированная комбинация сальбутамола и беклометазона зарегистрирована в РФ для купирования симптомов и поддерживающей терапии БА у пациентов с 18-летнего возраста.            *** Раствор Тиотропия с ингалятором (Респимат®), зарегистрирован в РФ для лечения пациентов с 6 лет с сохраняющимися симптомами на фоне приема ИГКС или ИГКС/ДДБА.            **** 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 для пациентов с 18-летнего возраста (для препарата будесонид/формотерол в ингаляторе Турбухалер® – с 12 лет).            ***** Для детей 6–11 лет теофиллин не рекомендован. Предпочтительная терапия на ступени 3 – средние дозы ИГКС.</p>				

**Рисунок 1.** Ступенчатая терапия БА (Федеральные клинические рекомендации по БА, 2017) [1]

**Пациентка М.,** 39 лет с диагнозом: бронхиальная астма, атопическая форма, тяжелое неконтролируемое течение; аллергический ринит, лёгкое персистирующее течение; аллергический конъюнктивит, фаза ремиссии, сенсibilизация к бытовым, эпидермальным (шерсть кошки, собаки), пыльцевым (пыльца деревьев и злаковых трав) аллергенам; гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени, риск ССО; ожирение III степени; хронический микрокристаллический артрит; болезнь Рейне-Гайека. Обратилась с жалобами на одышку при физической нагрузке, ежедневные приступы затруднённого дыхания, сопровождающиеся хрипами и свистами в груди, особенно в ранние утренние часы, кашель с

вязкой мокротой с сероватым оттенком, слабость, потливость.

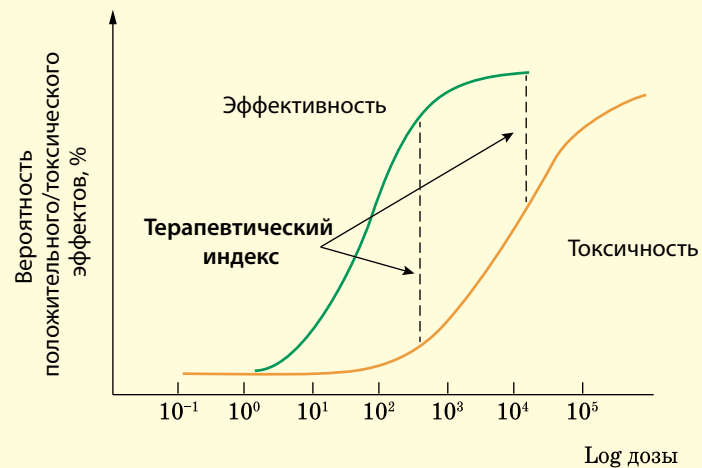
Из анамнеза: страдает бронхиальной астмой (БА) с 5-летнего возраста, неоднократно выявлялась сенсibilизация к клещу домашней пыли, домашней пыли, шерсти кошки, собаки, смеси деревьев, злаковых трав. С конца 90-х годов получала ингаляционную терапию различными комбинированными препаратами: салметерол/флутиказон пропранолат (Мультидиск®), будесонид/формотерол (Турбухалер®), будесонид + формотерол (Аэролайзер®). Последние годы в качестве постоянной базисной терапии получает беклометазон дипропионат/формотерол (100/6 мкг) по 2 ингаляции дважды, при затрудненном дыхании –

Ипратропия бромид + Фенотерол. В течение последних 5 лет отмечает частые обострения с госпитализациями до 3–4 раз в год с приемом пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) в суточной дозе 30–40 мг длительностью от 7–10 до 15–20 дней.

Как выбрать терапию данной пациентке с тяжелой неконтролируемой атопической БА с частыми обострениями и многочисленными сопутствующими заболеваниями? Какие дополнительные препараты для нее будут наиболее оптимальны?

Итак, наша пациентка получает терапию БА по 4 ступени (рис. 1) [2], то есть средние-высокие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА. Комбинированные препараты ИГКС+ДДБА являются основой

контролирующей фармакотерапии БА и большинство пациентов хорошо отвечают на эту традиционную терапию и при условии соблюдения оптимальной приверженности и правильной техники ингаляции достигают и поддерживают контроль заболевания. Вместе с тем, существенная часть больных (20–30%) с так называемыми сложными фенотипами БА, могут быть рефрактерны к традиционной терапии. Выбор терапии пациента, основанный на учете фенотипа БА, всегда более оправдан, чем эмпирическое использование фармакологических средств. Таким образом, смысл фенотипирования в медицине – это оптимизация диагностики, лечения и профилактики. Дозы, сочетание препаратов и последовательность их применения могут отличаться при различных фенотипах БА. К основным фенотипам относятся: тяжелая атопическая БА, астма у пациента с ожирением, БА курильщика, БА с поздним дебютом и пожилых, БА с фиксированной бронхиальной обструкцией. У них отмечается высокая частота обострений, незапланированных визитов к врачу и обращений за неотложной медицинской помощью, госпитализаций. Надо отметить, что у одного пациента, страдающего астмой, может присутствовать несколько фенотипов БА одновременно, более того, один фенотип может трансформироваться в другой. Существует целый ряд факторов, в силу которых контроль БА труднодостижим для этих пациентов. К числу этих факторов относится прежде всего относительная резистентность к действию ИГКС, а также гиперинфляция и повышенный парасимпатический тонус, которые участвуют в формировании бронхообструкции у ряда больных (например, при тяжелом течении заболевания, у курящих больных и с сочетанием астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), наконец критические ошибки в технике ингаляции, что касается как дозированных аэрозолей, так и в меньшей степени порошковых ингаляторов. Наша пациентка относится как раз



**Рисунок 2.** Кривая «доза–ответ»: эффективность/токсичность ингаляционных глюкокортикоидов (адаптировано из: Stoloff S. W., Kelly H. W., 2011 [2])

к этой категории больных. Безусловно, повысить эффективность ИГКС можно увеличив дозу, но в таком случае возрастает и риск нежелательных побочных эффектов ИГКС, происходит существенное уменьшение терапевтического индекса (рис. 2) [3]. При этом возрастает риск как локальных, так и системных эффектов ИГКС.

Все возможные нежелательные эффекты (НЭ) ИГКС делятся на местные и системные. Местные НЭ: орофарингеальный кандидоз, дисфония, фарингит, рефлекторный кашель и парадоксальный бронхоспазм. Частота развития кандидоза увеличивается с возрастанием дозы и кратности приема ИГКС, а также при сопутствующем применении оральных ГКС, антибактериальных и антидиабетических препаратов. Дисфония, или осиплость голоса является самым частым локальным НЭ при приеме ИГКС. Фарингит сопровождается такими симптомами, как боль и першение в горле, болезненность при глотании. Парадоксальный бронхоспазм является редким НЭ ИГКС, тогда как кашель может возникать довольно часто. Причиной кашля чаще всего являются наполнители – лактоза, содержащаяся в дозированном порошковом ингаляторе (ДПИ), или пропелленты в дозированном аэрозольном ингаляторе (ДАИ). В большинстве случаев локальные НЭ не являются столь серьезными, как системные НЭ ИГКС, но они могут снижать приверженность

больных лечению, препятствовать достижению контроля БА и ухудшать качество жизни больных. Местные НЭ являются результатом депозиции фармакологически активного ИГКС в ротоглотке в процессе ингаляции. Многие факторы влияют на риск орофарингеальных НЭ: собственно, молекула ИГКС, устройство доставки, техника ингаляции и приверженность пациента правилам применения ИГКС.

Что касается нашей пациентки, то у нее отмечались выраженные местные реакции в виде дисфонии, явлений фарингита, рефлекторного кашля при применении порошковых ингаляторов. Данные явления усугублялись имевшимся у пациентки хроническим отечно-полипозным ларингитом (Болезнь Рейнке-Гайека). Основной причиной этого заболевания является курение и профессиональные факторы, в частности, контакт с термическими факторами. Пациентка курильщица (курит в течение 18 лет по 10 сигарет в день, ИК 9 пачка/лет) и работала поваром в условиях высокой температуры и влажности. Кроме того, наличие аллергических заболеваний, наравне с патологией желудочно-кишечного тракта, сопровождающейся гастроэзофагеальным рефлюксом, также способствует развитию болезни Рейнке-Гайека. В этой связи пациентка была переведена на терапию с помощью дозированных аэрозольных ингаляторов, которые применяла успешно без критических ошибок.





Хотелось отметить, что в результате длительного лечения высокими дозами ИГКС могут развиваться системные НЭ: угнетение коры надпочечников, снижение минеральной плотности костной ткани, замедление линейного роста у детей, изменение массы тела, катаракта и глаукома, истончение кожи и склонность к образованию синяков. Считается, что более современные молекулы ИГКС обладают наименьшим системным действием в силу минимальной оральной биодоступности и высокого связывания с белками плазмы. С целью профилактики угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, как и всех системных эффектов ИГКС, рекомендуется применять их в минимальной эффективной дозе. Системные эффекты ИГКС определяются той фракцией препарата, которая всасывается из легких, и ротоглоточной фракцией и зависят от активности молекулы, дозы ИГКС, системы доставки, системной биодоступности, метаболизма при первом прохождении через печень, клиренса. Подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, проявляющееся снижением секреции эндогенного кортизола, может возникать при длительном применении высоких доз ИГКС особенно при частом сочетании с применением системных ГКС. В мета-анализе, исследовавшем системные эффекты различных ИГКС, было определено подавляющее влияние на эндогенный кортизол флутиказона в дозе >750 мкг/сут., будесонида и беклометазона в дозе >1500 мкг/сут., при этом флутиказон оказывал достоверно более сильное супрессивное действие на функцию надпочечников по сравнению с беклометазоном и будесонидом, а между собой беклометазон и будесонид достоверно не различались по этому показателю [4].

Наша пациентка последние годы получает беклометазон с формотеролом в виде экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации, при этом доза беклометазона составляет 400 мкг, что соответствует 1000 мкг неэкстрамелкодисперсного беклометазона и является высшим пределом средних доз молекулы. Не-

**Таблица 1. Основные результаты добавления тиотропия бромидом к терапии ИГКС+ДДБА у больных тяжелой бронхиальной астмой (адаптировано из [7])**

Результат	Значение показателя
Прирост максимального ОФВ <sub>1</sub> , мл	86–154
Прирост минимального ОФВ <sub>1</sub> , мл	88–111
Прирост минимальной ФЖЕЛ, мл	106–136
Снижение риска тяжелых обострений, %	21
Снижение риска ухудшений течения БА, %	31

**Обозначения:** ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

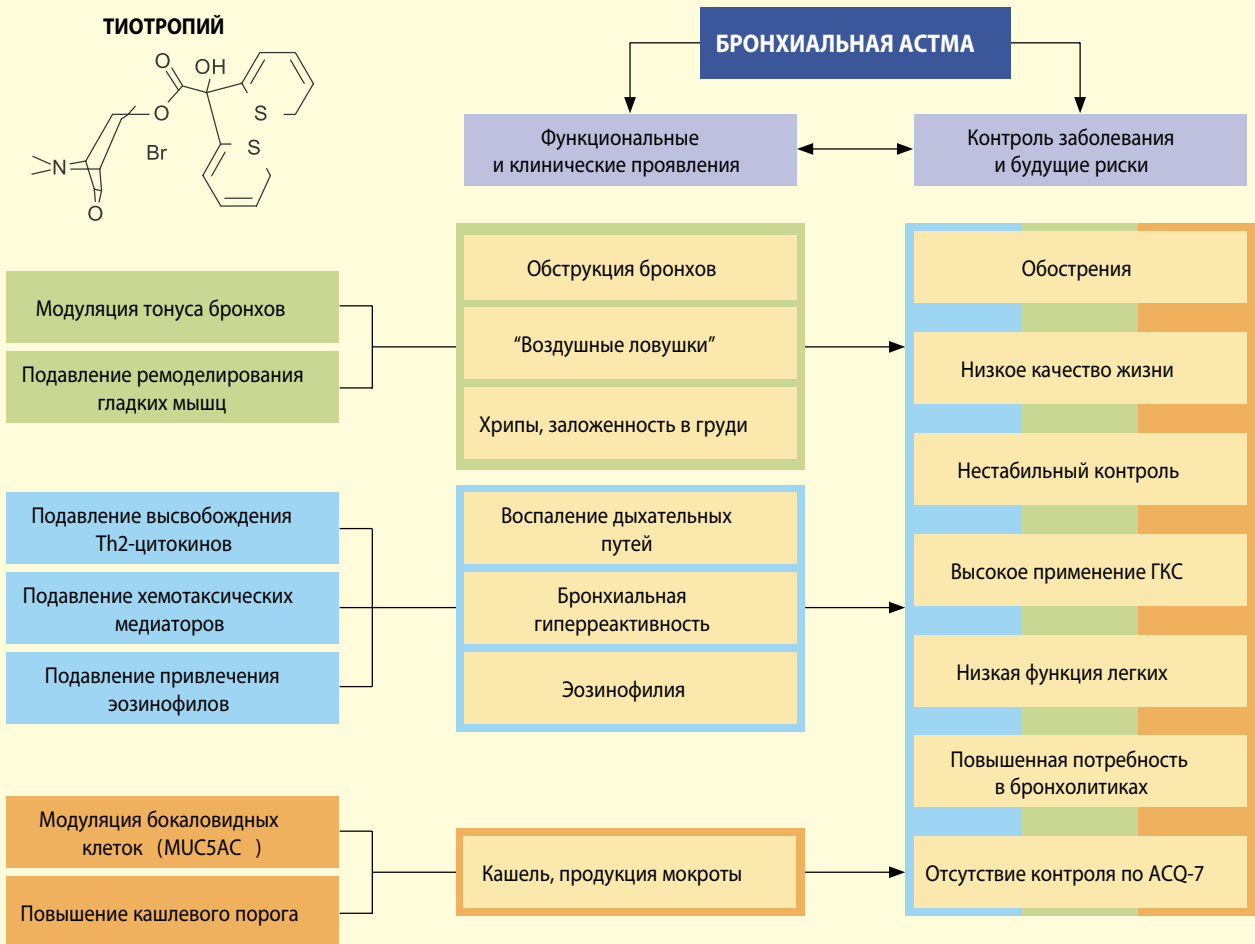
*смотря на то что она получает средние дозы ИГКС, у нее отмечаются нежелательные системные побочные эффекты ГКС в виде ожирения, сниженной толерантности к глюкозе, связанные с частым в течение года и довольно длительным применением оральных ГКС. В этой связи стратегия применения высоких и сверхвысоких доз ИГКС данной пациентке не подходит.*

Для пациентов, не достигающих контроля при терапии ИГКС/ДДБА, современные руководства (Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению БА, 2017 и GINA, 2018) [2, 5] рекомендуют в качестве предпочтительного варианта добавление Тиотропия Респимат®. Ингаляционный антихолинергический препарат длительного действия тиотропия бромид представляет собой второе поколение антихолинергических препаратов. По сравнению с другими антихолинергическими средствами тиотропий проявляет высокую специфическую селективность и сродство к мускариновым рецепторам. Он показывает в 6–20 раз более высокое сродство к М-рецепторам, чем ипратропия бромид. Связываясь со всеми тремя типами М-рецепторов, он быстро диссоциирует с М2, что позволяет говорить о селективности тиотропия бромидом по отношению к М1- и М3-рецепторам, диссоциация с которыми медленная, что, в свою очередь, обуславливает длительность его фармакологического действия. Препарат обеспечивает бронходилатацию и протективный

эффект против холинергических стимулов, вызывающих бронхоспазм, на протяжении 24 ч., что делает возможным его применение 1 раз в сутки. После ингаляции однократной дозы среднее время наступления бронхолитического эффекта составляет 30 мин., среднее время достижения максимального эффекта – 3 ч. и пик терапевтической эффективности достигается через 1 неделю терапии. В ряде исследований *in vitro* продемонстрированы противовоспалительные эффекты тиотропия и уменьшение ремоделирования дыхательных путей. Таким образом, механизм действия тиотропия бромидом при БА состоит не только в ингибировании М3-рецепторов в дыхательных путях, расслаблении гладкой мускулатуры и снижении бронхиальной гиперреактивности (БГР), но и в вероятном противовоспалительном влиянии и уменьшении ремоделирования бронхов (рис. 3) [6]. До сих пор неясно, связано ли увеличение парасимпатического тонуса бронхов с воспалением, присущим астме, или является неотъемлемым патофизиологическим механизмом БА, но применение холинергических антагонистов при астме является абсолютно обоснованным.

В течение 10 последних лет проведено много рандомизированных клинических исследований, в которых убедительно показана эффективность тиотропия бромидом при БА. В глобальном многоцентровом исследовании, включившем 912 пациентов с персистирующими сим-





**Рисунок 3.** Механизм действия тиотропия при БА (адаптировано из [6]; MUC5AC – ген муцина, ACQ-7 – вопросник по контролю БА)

патомами тяжелой БА, получающими терапию ИГКС и ДДБА, было показано, что добавление тиотропия бромидом привело к улучшению функции легких и снижению риска развития обострений и ухудшений БА (табл. 1). При этом тиотропия бромид проявил хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности.

Примечательно, что последующий анализ результатов исследования показал, что тиотропия бромид эффективен у всех больных тяжелой БА. Не влияли на эффективность терапии тиотропия бромидом: пол и возраст пациента; индекс массы тела (ИМТ); длительность БА; наличие или отсутствие атопии; уровень IgE в плазме; содержание эозинофилов в индуцированной мокроте; уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) [7, 8]. В других исследованиях, сравнивающих эффективность и безопасность тиотропия с ДДБА салметеролом, показано, что

тиотропия бромид обладает благоприятным профилем безопасности и может быть альтернативой ДДБА (салметеролу) у больных БА, получающих ИГКС, но не достигших контроля [9]. Экспертами Российского респираторного общества представлены подробные показания к назначению тиотропия бромидом в виде дозированного жидкостного ингалятора Тиотропий Респимат® пациентам с БА в Согласованных рекомендациях экспертов Российского респираторного общества [10]. В частности, недостижимый контроль БА у пациента, получающего терапию ступеней 3–5 (ИГКС+ДДБА, в том числе в сочетании с системными ГКС и другими базисными препаратами, или монотерапия ИГКС в высоких дозах), равно как и наличие частых (2 и более в год) и/или тяжелых обострений БА (хотя бы 1 обострение в течение года, потребовавшее назначения системных ГКС или госпитализации) служит

показанием к назначению Тиотропия Респимат® с достоверной степенью доказательности рекомендации – А. Дополнительное назначение тиотропия бромидом больным тяжелой БА, не достигшим контроля в результате лечения ИГКС/ДДБА, приводит к улучшению функции легких, снижению частоты обострений и ухудшений БА, что оптимизирует контроль заболевания при сохранении благоприятного профиля безопасности. Кроме того, тиотропий предотвращает даун-регуляцию и диссоциацию пресинаптических  $\beta_2$ -адренорецепторов в результате длительной стимуляции бета-агонистами, в том числе ДДБА [6, 11]. Возможен потенциальный синергизм между длительно действующими антихолинэргическими препаратами (ДДАХ) и ДДБА, получаемыми одновременно с ИГКС и сопутствующая терапия тиотропием может предотвратить развитие нежелательных эффектов



ДДБА [6, 11]. Тиотропия бромид может быть альтернативой ДДБА для пациентов, получающих ИГКС, но имеющих ограничения по применению ДДБА (нежелательные эффекты, противопоказания или индивидуальную непереносимость  $\beta_2$ -агонистов) [9, 10].

Существенным преимуществом тиотропия является устройство доставки – жидкостный дозированный ингалятор Респимат®. Ингалятор Респимат® создает медленное облако аэрозоля, которое существует в 7–10 раз дольше по сравнению с аэрозольным облаком, генерируемым обычным дозированным аэрозольным ингалятором (ДАИ), что существенно облегчает маневр вдоха и способствует более высокой депозиции препарата в дыхательных путях. Кроме того, 75% частиц, генерируемых ингалятором, имеют респираторный размер (<5,8 мкм), а легочная фракция составляет >50% вне зависимости от тяжести обструкции и силы вдоха пациента. Безусловное преимущество ингалятора – отсутствие пропеллента: лекарственный препарат находится в виде водного раствора. Ингалятор снабжен счетчиком доз, а пустое устройство блокируется, предохраняя пациента от применения пустого ингалятора. Среди множества исследований, посвященных оценке пациентами различных устройств доставки, можно найти любые результаты в пользу того или иного ингалятора. Чаще всего в данных исследованиях были использованы производные опросники, не учитывающие основ психометрического тестирования. Именно поэтому особое внимание среди таких работ привлекают исследования, в которых были использованы более совершенные инструменты, в частности Опросник Удовлетворенности и Предпочтений Пациента (Patient Satisfaction and Preference Questionnaire – PASAPQ) – практичный валидизированный, надежный и чувствительный инструмент для тестирования отношения пациента к ингаляционному устройству. В исследовании

W. Schurmann и соавт., 2005 [13], включившем 224 пациента, с помощью PASAPQ было проведено сравнение предпочтений больных БА и ХОБЛ при применении ими жидкостного ингалятора Респимат® и обычного ДАИ. Исследование показало, что 81% больных предпочли Респимат® и хотели бы продолжать им пользоваться дальше. Среднее число баллов для 13 из 15 вопросов опросника PASAPQ было значительно выше при оценке ингалятора Респимат® по сравнению с оценкой ДАИ ( $p < 0,05$ ); также продемонстрировано преимущество ДАИ Респимат® перед обычными ДАИ по общему баллу по шкале PASAPQ ( $p < 0,001$ ). Аналогичные результаты были получены при сравнении жидкостного ингалятора Респимат® с дозированными порошковыми ингаляторами (ДПИ) (Мультидиск® и Турбухалер®).

*Возвращаясь к нашей пациентке, в качестве дополнительной терапии к ИГКС/ДДБА ей был назначен тиотропий (Тиотропий Респимат®) 5 мкг, 2 ингаляции 1 раз в день вечером. Последующее наблюдение в течение двух лет показало существенное (в 2 раза) уменьшение частоты обострений БА, требующих госпитализации и назначения системных ГКС: 1–2 раза в год, вместо 3–4 раз. Кроме этого, пациентка отметила сокращение ночных и ранних утренних симптомов БА, улучшение сна, а также улучшение толерантности к физической нагрузке. Пациентка отметила удобство и легкость использования ингалятора Респимат®. Ее функция легких осталась без существенных изменений, однако она отметила субъективное улучшение дыхания, проявляющееся улучшением такого симптома, как кашель.*

В недавнем исследовании, выполненном японскими авторами, изучалось влияние тиотропия на кашель, беспокоящий пациентов с БА [14]. У 17 пациентов с БА, страдающих от кашля несмотря на применение ИГКС/ДДБА, исследовали функцию легких и кашлевой порог до и после 4–8-недельной терапии тиотропием. Тяжесть кашля, каче-

ство жизни, связанное с кашлем, и контроль над астмой также оценивали с использованием визуальных аналоговых шкал кашля (ВАШ), японской версии вопросника тяжести кашля Лестера (J-LCQ) и теста контроля астмы (АСТ). Пациенты с улучшенным показателем кашля по ВАШ на 15 мм и более считались ответчиками на тиотропий. В результате лечения тиотропий значительно улучшил показатели кашля по ВАШ, J-LCQ и АСТ, но не ОФВ<sub>1</sub>. Исследователями был сделан вывод, что тиотропий может облегчить астматический кашель, резистентный к ИГКС/ДДБА, путем модуляции чувствительности кашлевого рефлекса, а не путем бронходилатации.

*Итак, на фоне дополнительного к ИГКС/ДДБА применения Тиотропий Респимат® состояние пациентки улучшилось, частота обострений сократилась, однако контроль БА был лишь частичным, а в сезоны палинации астма становилась неконтролируемой. В связи с тяжелым неконтролируемым течением БА атопической формы с конца февраля 2018 года пациентке назначена таргетная терапия омализумабом в дозе 450 мг 2 раза в месяц. После начала дополнительной к ИГКС/ДДБА + тиотропий анти-IgE-терапии отмечалась выраженная положительная клинико-функциональная динамика. Однако в конце июня на фоне стресса и сезона палинации вновь развилось обострение БА, потребовавшее госпитализации и назначения системных ГКС. После купирования обострения лечение омализумабом было продолжено. Таким образом, в настоящее время пациентка с тяжелой атопической БА получает терапию по 5 ступени (рис. 1): ИГКС/ДДБА + тиотропий (Тиотропий Респимат®) + омализумаб.*

БА – гетерогенное и вариабельное заболевание, что во многом определяет низкий уровень контроля астмы в реальной клинической практике, особенно у пациентов с трудной для контроля и/или тяжелой астмой. Эти пациенты зачастую рефрактерны к традиционной терапии, у них отмечается высокая частота

обострений БА, незапланированных визитов к врачу и обращений за неотложной медицинской помощью, госпитализаций. Многообразии фармакологических эффектов тиотропия: бронхолитическое действие, влияние на воспаление, ремоделирование дыхательных путей, продукцию слизи и кашлевой рефлекс, а также хороший профиль безопасности и эффективности, продемонстрированный при различных фенотипах БА, делает его препаратом первого выбора в терапии неконтролируемой в результате применения ИГКС или ИГКС/ДДБА БА. Дополнительная терапия тиотропием (Тиотропий Респимат®) является эффективной стратегией, способствующей улучшению функции легких, превенции обострений, лучшему контролю заболевания у больных с тяжелой и «трудной» БА вне зависимости от фенотипа. На рис. 4 представлено место тиотропия в терапии трудной для контроля и тяжелой БА.

Таким образом, следуя алгоритму, приведенному выше, пациентам с неконтролируемой на фоне лечения средними-высокими дозами ИГКС+ДДБА БА целесообразно назначить дополнительную терапию Тиотропием Респимат®, что приведет к оптимизации контроля симптомов, улучшению функции легких и снижению частоты обострений и ухудшений БА. Последующее наблюдение за пациентом в течение 3–6 месяцев позволит оценить эффект и определиться с дальнейшей тактикой ведения. В случае отсутствия контроля и наличии показаний при тяжелой аллергической или эозинофильной БА следующей возможностью является биологическая терапия омализумабом или анти-ИЛ-5 препаратами (реслизумаб, меполизумаб). Крайней стратегией является назначение низких ( $\leq 7,5$  мг) доз оральных ГКС для поддерживающей терапии БА. Тиотропий является препаратом выбора дополнительной терапии неконтролируемой на ИГКС или ИГКС/ДДБА БА в силу доказанной эффективности при разных фенотипах астмы, хорошей переносимости и благоприятного профиля безопасности, снижению

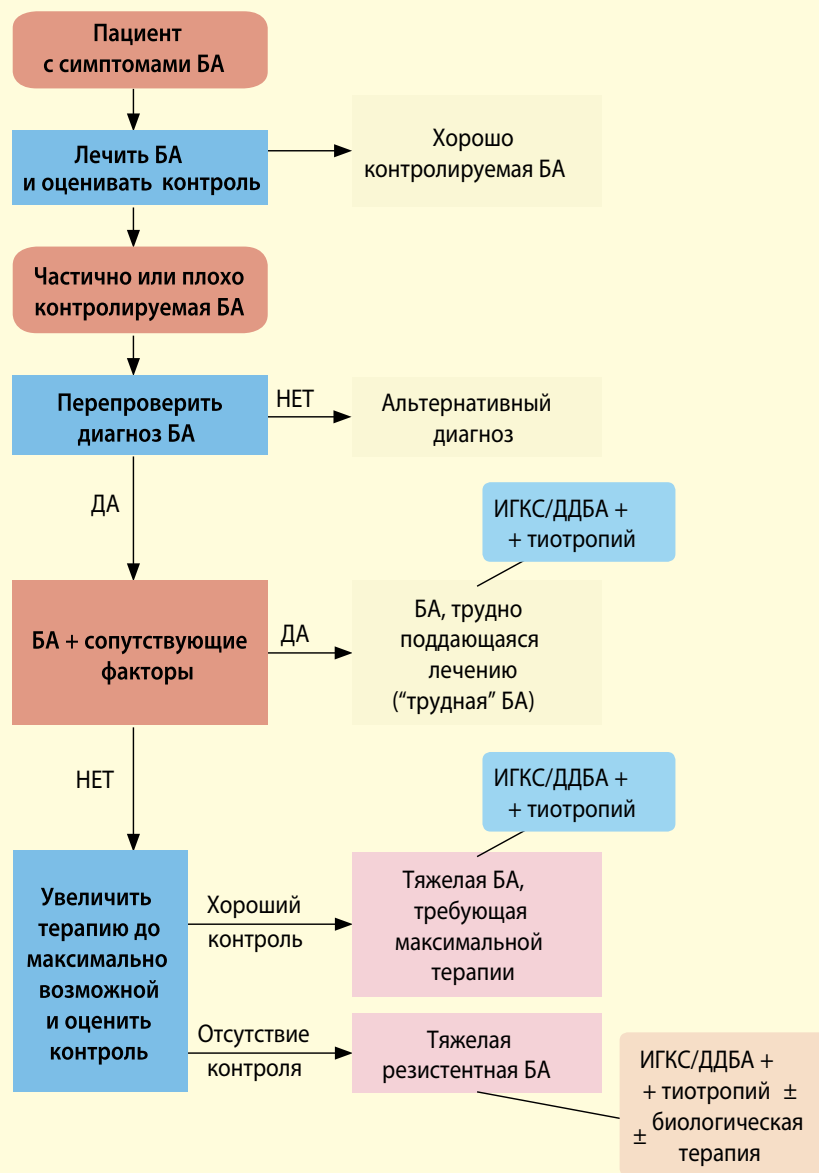


Рисунок 4. Алгоритм определения пациентов с трудной для контроля и тяжелой БА и место тиотропия в терапии трудной для контроля и тяжелой БА

частоты обострений и ухудшений БА. Биологическая терапия – это новая многообещающая возможность лечения больных тяжелой БА, доказавшая эффективность у больных с определенными фенотипами заболевания. Однако этот вид лечения требует строгого отбора пациентов на основании не только клинических, но и биологических маркеров для того, чтобы получить оптимальный эффект и избежать неоправданных затрат, ибо применение биологических препаратов – дорогостоящее лечение. В 2018 году опубликовано исследование, где сравнили эконо-

мическую эффективность дополнительной терапии тиотропием и омализумабом у больных тяжелой аллергической БА [15]. Оказалось, что несмотря на то, что омализумаб имел лучшие клинические исходы, дополнительная терапия тиотропием была экономически эффективной альтернативой омализумабу и стандартной терапии при неконтролируемой аллергической БА. В заключение следует подчеркнуть, что на сегодня существует широкий выбор эффективных и безопасных средств для оптимизации терапии конкретного больного тяжелой БА. ■



# 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 №N004171

## 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 бромид 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 obstructивных заболеваний дыхательных путей. Холиноблокаторы. Тиотропия бромид. Код АТХ R03BВ04

## Показания к применению

- поддерживающее лечение пациентов с хронической obstructивной 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 комбинационном лечении ингаляционными кортикостероидами и β<sub>2</sub>-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 СПИРИВУ РЕСПИМАТ в рекомендуемой дозе.

*Пациенты детского возраста.* Данные 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 инструктированы 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: ≥1/10; часто: ≥1/100<1/10; нечасто: ≥1/1,000<1/100; редко: ≥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
<b>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</b>		
Обезвоживание	Неизвестно	Неизвестно
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>		
Головокружение	Нечасто	Нечасто
Головная боль	Нечасто	Нечасто
Бессонница	Редко	Нечасто
<b>Нарушения со стороны органов зрения</b>		
Глаукома	Редко	Неизвестно
Повышение внутриглазного давления	Редко	Неизвестно
Нечеткое зрение	Редко	Неизвестно
<b>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</b>		
Фибрилляция предсердий	Редко	Неизвестно
Учащенное сердцебиение	Редко	Нечасто
Суправентрикулярная тахикардия	Редко	Неизвестно
Тахикардия	Редко	Неизвестно
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>		
Кашель	Нечасто	Нечасто
Носовое кровотечение	Редко	Неизвестно
Фарингит	Нечасто	Нечасто
Дисфония	Нечасто	Нечасто
Бронхоспазм	Редко	Нечасто
Ларингит	Редко	Неизвестно
Синусит	Неизвестно	Неизвестно
<b>Нарушения со стороны ЖКТ</b>		
Сухость во рту	Часто	Часто
Запор	Нечасто	Редко
Кандидоз полости рта	Нечасто	Нечасто
Дисфагия	Редко	Неизвестно
Гастрозофагальная рефлюксная болезнь	Редко	Неизвестно
Карлес зубов	Редко	Неизвестно
Гингивит	Редко	Редко
Глоссит	Редко	Неизвестно
Стоматит	Неизвестно	Редко
Кишечная непроходимость, включая паралитическую кишечную непроходимость	Неизвестно	Неизвестно
Тошнота	Неизвестно	Неизвестно
<b>Нарушения со стороны кожных покровов, нарушения со стороны иммунной системы</b>		
Сыпь	Нечасто	Редко
Зуд	Нечасто	Редко
Ангионевротический 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
<b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</b>		
Отек сустава	Неизвестно	Неизвестно
<b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b>		
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, метилксантинами, пероральными и ингаляционными стероидами, антигистаминными средствами, муколитиками, модификаторами лейкотриенов, хромоном и анти-IgE антителами без клинических признаков лекарственного взаимодействия.

Изменений воздействия тиотропия за счет β<sub>2</sub>-агонистов длительного действия или ингаляционных кортикостероидов (ИКС) 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<sub>2</sub>-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 obstructией шейки мочевого пузыря.

Применение ингаляционных препаратов может вызывать бронхоспазм, индуцируемый 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 избегать 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 с специалистом. 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.** Данные 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.** Исследования 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/глоте и слизистой носа, 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 БЛ «Innova Tower», 7-й этаж  
Тел.: +7 (727) 250-00-77 Факс: +7 (727) 244-51-77  
E-mail: PV\_local\_Kazakhstan@boehringer-ingenelheim.com

### Список литературы

1. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. et al. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – V. 126. – P. 926–938.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии бронхиальной астмы, 2017. Электронный ресурс: [www.pulmonology.ru](http://www.pulmonology.ru).
3. Otoloff S.W., Kelly H.W. Updates on the Use of Inhaled Corticosteroids in Asthma // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 11. – N.4. – P. 337–344.
4. Lipworth B.J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* – 1999 May 10; 159 (9): 941–55.
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2018. Электронный ресурс: 01.08.2018 г. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
6. Radovanovic D., Santus P., Blasi F., Mantero M. The evidence on tiotropium bromide in asthma: from the rationale to the bedside. *Multidisciplinary Respiratory Medicine.* – 2017; 12: 12.
7. Kerstjens H.A., Engel M., Dahl R. et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 1198–1207.
8. Casale T., Bateman E., Vandewalker M., Virchow K., et al. Tiotropium Respimat® Add-on Is Efficacious in Symptomatic Asthma, Independent of T2 Phenotype. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2018; 6; 3: 923–935.
9. Kerstjens H.A., Casale T.B., Bleecker E.R. et al. 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. – Vol. 3. – №5. – P. 367–376.
10. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. от лица РРО Согласованные рекомендации по применению антихолинергического препарата длительного действия тиотропия в терапии бронхиальной астмы // *Пульмонология.* – 2015. – №2. – С. 143–150.
11. Brian J. Lipworth Emerging role of long acting muscarinic antagonists for asthma. *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2013; 77: 55–62.
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Спирива® Респимат®, утвержденная приказом МЗСР РК № N004171 от 03.10.2016.
13. Schürmann W., Schmidtman S., Moroni P., et al. Respimat® Soft Mist™ Inhaler versus hydrofluoroalkane metered dose inhaler. Patient preference and satisfaction. *Treat Respir Med.* – 2005; 4: 53–61.
14. Fukumitsu K., Kanemitsu Y., Asano T., Takeda N., et al. Tiotropium Attenuates Refractory Cough and Capsaicin Cough Reflex Sensitivity in Patients with Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.01.016>.
15. Zafari Z., Sadatsafavi M., FitzGerald M. Cost-effectiveness of tiotropium versus omalizumab for uncontrolled allergic asthma in US. *Cost Eff Resour Alloc.* – 2018; 16: 3. <https://doi.org/10.1186/s12962-018-0089-8>.

## Новый метод прогнозирования бронхиальной астмы

Представлен новый инструмент оценки риска развития бронхиальной астмы у детей.

Бронхиальная астма диагностирована у 25,7 млн. лиц в США, включая 7 млн. детей. При этом глобальные затраты на лечение оцениваются более чем в 5 млрд. дол. США в год. Первичная профилактика и, соответственно, ранние вмешательства, которые позволяли бы предотвратить клиническое развитие указанного заболевания, затруднены отсутствием надежных инструментов прогнозирования.

Научными сотрудниками кафедры педиатрии Университета Цинциннати и Медицинского центра Детской больницы Цинциннати (Department of Pediatrics, University of Cincinnati; Cincinnati Children's Hospital Medical Center), США, разработан и апробирован инструмент принятия решений, который, по-видимому, является наиболее точным и неинвазивным методом среди существующих в настоящее время для клинического прогнозирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Авторы разработки выразили надежду на то, что шкала оценки риска развития бронхиальной астмы у детей (Pediatric Asthma Risk Score – PARS) станет не только надежным инструментом клинического прогнозирования бронхиальной астмы, но и предотвращения развития наиболее распространенных заболеваний дыхательных путей. Работа опубликована в издании «Journal of Allergy and Clinical Immunology» 13 декабря 2018 г.

Цель настоящего исследования – разработка количественного персонализированного инструмента для прогнозирования развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Руководитель исследования Гурджит Херши (Gurjit Hershey), доктор медицинских наук, отметила, что разработанная шкала PARS превосходит на 11% ранее применяемый Индекс прогнозирования бронхиальной астмы (Asthma Predictive Index – API) по потенциалу прогнозирования риска развития заболевания с легким и умеренным клиническим проявлением. «У детей с легким или умеренным риском развития бронхиальной астмы вероятность позитивного реагирования на применяемые профилактические стратегии наиболее высока», – отметила Г. Херши. Показано, что применение в практической диагностике шкалы PARS позволяет повысить на 43% уровень диагностики у детей, подверженных слабому или умеренному риску развития заболевания, что было невозможно, используя шкалу API. В то же время установлено, что шкалы PARS и API в равной степени прогнозируют риск развития бронхиальной астмы у детей с наибольшим количеством факторов риска.

В настоящее время API рассматривается как золотой стандарт, по которому проводится сравнительная оценка эффективности других прогностических инс-

трументов и моделей. Однако результаты нового исследования позволяют утверждать, что, несмотря на прогностическую эффективность шкалы API, ее потенциал в недостаточной мере позволяет идентифицировать пациентов со слабыми и умеренными факторами риска развития заболевания. По сравнению со шкалой API, PARS обеспечивает персонализированную оценку риска бронхиальной астмы для пациента. Инструмент PARS включает новые и менее инвазивные критерии, чем предыдущие инструменты. Дополнения включают анализ демографических данных и клинических факторов, оцениваемых во время клинического обследования ребенка по поводу предполагаемого диагноза на приеме у врача.

Используя информацию о степени загрязненности воздуха и аллергизации, исследователи провели анализ данных 762 детей, родившихся в период 2001–2003 гг. в штатах Цинциннати и северных регионах Кентукки. Это были дети родителей, отмечавших у себя по меньшей мере один из вероятных аллергических симптомов. Дети проходили ежегодные осмотры в возрасте 1, 2, 3, 4 и 7 лет на предмет развития аллергического заболевания. Юным пациентам проводили кожные прик-тесты, идентифицируя вероятность влияния 15 воздушных или пищевых аллергенов, включая возможность развития аллергии на шерсть животных (кошек, собак), насекомых (тараканы, пылевые клещи), древесные компоненты, плесень, сорные травы, коровье молоко и куриные яйца.

Из 762 детей 589 были обследованы на предмет развития бронхиальной астмы в возрасте 7 лет с использованием объективных показателей оценки функции легких. У 16% детей был установлен диагноз бронхиальной астмы. Исследователи также оценили спектр вероятных факторов риска бронхиальной астмы у родителей. Установлено, что у детей с бронхиальной астмой, диагностированной в возрасте 7 лет, отмечалась большая вероятность того, что по крайней мере один из родителей также был болен бронхиальной астмой. Также у таких детей регистрировалась большая вероятность наличия двух или более положительных тестов на аллергены, присутствующие в воздухе или пище, экземы, персистирующих хрипов (исключая периоды простудных заболеваний), а также аллергический ринит в первые три года жизни. Исследователи сравнили модель PARS с исходным API и выявили, что PARS на 11% более чувствительна, чем API.

Резюмируя итоги работы, авторы высказали мнение, что разработанная шкала оценки риска развития бронхиальной астмы у детей PARS не только менее инвазивна, но и превосходит по своей результативности представленные ранее 30 моделей прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей. Кроме того, PARS более практична в использовании клиницистами на приеме.

Biagini Myers J.M., Schauburger E., He H. et al. (2018) A Pediatric Asthma Risk Score to better predict asthma development in young children. *J. Allergy Clin. Immunol.*, Dec. 13 [Epub. ahead of print].

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала».

[www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)



## Приступ бронхиальной астмы: обосновано ли внутримышечное введение кортикостероидов?

**Кокрейновский систематический обзор эффективности перорального и парентерального пути введения кортикостероидов.**

**Ключевые слова:** бетаметазон, бронхиальная астма, дексаметазон, кортикостероиды, метилпреднизолон, преднизолон, приступ бронхиальной астмы.

### Традиционные подходы при менеджменте бронхиальной астмы

Бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое возникает как у детей, так и у взрослых. По оценкам, 300 млн. человек во всем мире болеют бронхиальной астмой. Приступ этого заболевания возникает в результате сужения дыхательных путей из-за воспаления, характеризуется возникновением дистальных хрипов, кашля и затрудненного дыхания. Люди, испытывающие приступ бронхиальной астмы, часто обращаются за неотложной помощью.

Для большинства пациентов с приступом бронхиальной астмы эффективными являются системные глюкокортикостероиды, антихолинергические препараты и бета-адреномиметики. Тем не менее примерно у 10–31% пациентов развивается рецидив в течение следующих 4 нед.

Ранее сообщалось о значительном улучшении состояния пациентов с приступом бронхиальной астмы после внутримышечной инъекции глюкокортикостероидов или их пероральном приеме в течение последующих 3–8 дней амбулаторно. В современных руководствах рекомендуется применение системных глюкокортикостероидов при бронхиальной астме во всех случаях, кроме самых легких проявлений этого заболевания, в целях уменьшения вероятности рецидива.

Разовая доза внутримышечных глюкокортикостероидов характеризуется более длительным действием с меньшим количеством побочных эффектов, связанных с тошнотой и рвотой, по сравнению с пероральными формами; однако существуют побочные эффекты, связанные с инъекционным путем введения (болезненность, припухлость, локальные инфекционные осложнения).

### Наиболее эффективные способы применения глюкокортикостероидов

В настоящее время неясно, какой путь введения глюкокортикостероидов более эффективен для оказания экстренной помощи и профилактики повторных приступов.

В связи с этим канадские ученые провели систематический обзор с целью изучения эффективности и безопасности разовой дозы внутримышечного введения глюкокортикостероидов по сравнению с коротким курсом перорального приема глюкокортикостероидов при лечении пациентов с приступом бронхиальной астмы. Результаты этой работы были опубликованы 2 июня 2018 г.

Авторы данного обзора включили 9 исследований, в которых сравнивали эффективность внутримышечных инъекций дексаметазона, метилпреднизолона, бетаметазона или триамцинолона (средняя эквивалентная метилпреднизолону доза составляла 78 мг в диапазоне от 40 до 120 мг) по сравнению с таблетированной формой преднизолона, метилпреднизолона или дексаметазона (средняя эквивалентная метилпреднизолону доза составляла 116 мг в диапазоне от 58,8 до 280 мг) у пациентов с бронхиальной астмой. В исследованиях приняли участие в общей сложности 804 пациента педиатрического и терапевтического профиля.

### Результаты

#### Рецидив приступа БА

Не выявлено различий в количестве пациентов с рецидивом между участниками, получавшими глюкокортикостероиды внутримышечно и per os (9 исследований, 804 участника).

#### Анализ подгрупп

Анализ подгруппы, сравнивающий эффективность глюкокортикостероидов внутримышечно и per os для уменьшения рецидивов у детей (4 исследования, 245 участников) или у взрослых (5 исследований, 559 участников) не выявил различий в подгруппах ( $p=0,71$ ).

Кроме того, не отмечено различий в подгруппах по оценке рецидивов в течение 10 дней (7 исследований, 742 участника) или более 10 дней после выписки (5 исследований, 556 участников) ( $p=0,22$ ).

Не выявлено различий рецидива в подгруппах ( $p=0,35$ ) между участниками с легкой/средней (4 исследования, 539 участников) и тяжелой степенью обострений (1 исследование, 18 участников).

#### Побочные эффекты

В целом мета-анализ не выявил различий относительно побочных эффектов (5 исследова-

ний, 404 участника). В частности, не обнаружено разницы в частоте тошноты и рвоты среди участников, получавших глюкокортикостероиды внутримышечно либо перорально (3 исследования, 320 участников).

Однако неточность оценки не позволила выявить разницу в возникновении боли (2 исследования, 181 участник), отека (2 исследования, 180 участников) или покраснения (2 исследования,



175 участников) между участниками, получающими внутримышечные глюкокортикостероиды или плацебо.

#### Функция легких

Не выявлено различий в пиковой скорости выдоха между участниками, получавшими кортикостероиды внутримышечно и per os (4 исследования, 272 участника). Только в одном исследовании учитывали отношение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) – индекс Тиффно: не установлено каких-либо значительных различий между участниками, получавшими кортикостероиды внутримышечно и per os (1 исследование, 36 участников).

#### Субъективная оценка симптомов

На 21-й день после выписки субъективная оценка симптомов участниками, получавшими кортикостероиды внутримышечно и per os, была одинаковой относительно: одышки, хрипов, ограничения активности и нарушения сна.

#### Потребность в бета-адреномиметиках

Не зафиксировано различий в использовании бета-адреномиметиков через 24 ч. после приступа бронхиальной астмы среди участников, получавших глюкокортикостероиды либо внутримышечно, либо перорально (2 исследования, 48 участников).

#### Влияет ли путь введения на эффективность?

В целом этот обзор не смог выявить статистически значимых различий в количестве рецидивов среди участников, получавших внутримышечные и пероральные глюкокортикостероиды. Кроме того, не отмечено различий в подгруппах между детьми и взрослыми, пациентами с рецидивами в течение 10 или более дней, участниками с обострением легкой/средней и тяжелой степени. В аспекте других

важных клинических исходов риск побочных эффектов среди участников, получавших внутримышечные глюкокортикостероиды, варьировался от 36 до 7%. Ни один из путей введения глюкокортикостероидов не продемонстрировал превосходства в отношении показателей легочной функции, стойкости симптомов или потребности в бета-адреномиметиках после приступа бронхиальной астмы.

#### Практические рекомендации

При сходном риске рецидива решение о предоставлении пациентам внутримышечных или пероральных глюкокортикостероидов после приступа бронхиальной астмы, вероятно, будет включать другие соображения, такие как предпочтения пациента, вкусовые качества, социально-экономические условия, риск побочных эффектов, мнение клинициста и приверженность пациента лечению. Для пациентов, которые могут испытывать трудности из-за перорального приема глюкокортикостероидов, или пациентов, которые ранее испытывали тошноту или рвоту из-за кортикостероидов per os, внутримышечное введение глюкокортикостероидов, по видимому, является эффективной альтернативой.

*Kirkland S.W., Cross E., Campbell S. et al. (2018) Intramuscular versus oral corticosteroids to reduce relapses following discharge from the emergency department for acute asthma. Cochrane Database Syst. Rev. 6: CD012629. doi: 10.1002/14651858.*

*М.С. Марчук*

*Редакция «Украинского медицинского журнала». www.umj.com.ua*

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

## СИНАГИС®

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета фармации  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
№N009668, N009660 от «31» 07 2017 г.

**Торговое название** Синагис®

**Международное непатентованное название** Паливизумаб

**Лекарственная форма** Раствор для внутримышечного введения 50 мг или 100 мг

**Состав**

Компонент	Содержание на флакон 50 мг	Содержание на флакон 100 мг
<b>Активное вещество</b>		
Паливизумаб	50 мг	100 мг
<b>Вспомогательные вещества</b>		
Глицин	0,06 мг	0,12 мг
Гистидин	1,94 мг	3,9 мг
Вода для инъекций	q.s. до 0,50 мл	q.s. до 1,00 мл

### Описание

Прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или слегка желтоватый раствор. Допустимо наличие небольших полупрозрачных частиц.

**Фармакотерапевтическая группа** Иммуноглобулины специфические. Паливизумаб.  
Код АТХ J06B B16

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

По результатам исследований с участием взрослых добровольцев паливизумаб имеет фармакокинетический профиль, подобный антителу IgG1 человека относительно объема распределения (в среднем 57 мл/кг) и периода полувыведения (в среднем 18 дней). В исследованиях по профилактике респираторно-синциальной инфекции у недоношенных детей и детей с бронхолегочной дисплазией средний период полувыведения паливизумаба составлял 20 дней, а ежемесячные внутримышечные дозы 15 мг/кг обеспечивали среднюю 30-дневную концентрацию активного вещества в сыворотке крови около 40 мкг/мл после первой инъекции, 60 мкг/мл после второй инъекции и приблизительно 70 мкг/мл после третьей и четвертой инъекций. В исследованиях при врожденных пороках сердца ежемесячные внутримышечные дозы 15 мг/кг обеспечивали среднюю 30-дневную концентрацию активного вещества в сыворотке крови около 55 мкг/мл после первой инъекции и около 90 мкг/мл после четвертой инъекции.

Среди 139 детей с врожденными пороками сердца, получавших паливизумаб в течение клинического исследования, которые находились на экстракорпоральном кровообращении и для которых были доступны парные образцы сыворотки крови, средняя концентрация паливизумаба была около 100 мкг/мл до применения экстракорпорального кровообращения и снижалась приблизительно до 40 мкг/мл после него.

#### Фармакодинамика

Паливизумаб является гуманизированным IgG<sub>1</sub> моноклональным антителом к эпитопу в антигенном локусе А гибридного белка респираторно-синциального вируса (РСВ). Это гуманизированное моноклональное антитело состоит из аминокислотных последовательностей человека (95%) и мыши (5%). Обладает мощной нейтрализующей и гибридно-ингибирующей активностью против подтипов штаммов А и В РСВ.

Паливизумаб при концентрации 30 мкг/мл в сыворотке крови в контрольной модели на крысе приводит к снижению легочной репликации РСВ на 99%.

**Исследования противовирусной активности в условиях *in vitro*** Противовирусная активность паливизумаба оценивалась методом микронейтрализации, в котором повышенные концентрации антител были инкубированы с РСВ перед добавлением эпителиальных клеток человека HEp-2. После инкубации в течение 4–5 дней уровень содержания РСВ-антигена измеряли методом иммуносорбентного ферментного анализа (ELISA). Титр нейтрализации (50% эффективной концентрации [EC<sub>50</sub>]) выражается как концентрация антитела, необходимая для нейтрализации РСВ-антигена на 50% в сравнении с необработанными клетками, инфицированными вирусом. Паливизумаб демонстрирует среднее значение EC<sub>50</sub> 0,65 мкг/мл (среднее [стандартное отклонение] = 0,75 [0,53] мкг/мл; n=69, диапазон 0,07–2,89 мкг/мл) и 0,28 мкг/мл (среднее [стандартное отклонение] = 0,35 [0,23] мкг/мл; n=35, диапазон 0,03–0,88 мкг/мл) относительно клинических изолятов РСВ А и РСВ В, соответственно. Большинство исследуемых клинических РСВ изолятов (n=96) были отобраны от пациентов из США.

**Резистентность** Паливизумаб связывает высококонсервативную область на внеклеточном домене зрелого белка РСВ F-белка, которая называется антигенной детерминантой II или антигенной детерминантой А и включает аминокислотные остатки от 262 до 275. Генотипический анализ 126 клинических изолятов, полученных от 123 детей, не прошедших иммунопрофилактику, у всех РСВ-мутантов, проявлявших резистентность к паливизумабу (n=8), показано наличие замены аминокислот на этом участке F-белка. Показано отсутствие полиморфных или непалиморфных вариаций последовательностей за пределами антигенной детерминанты А РСВ F-белка, РСВ-резистентных к нейтрализации паливизумабом. По крайней мере одно из замещений, ассоциированных с резистентностью к паливизумабу, N262D, K272E/Q или S275F/L, было идентифицировано в 8 клинических РСВ-изолятах, таким образом, общая частота мутаций, ассоциированных с резистентностью, составляет 6,3%. Обзор полученных клинических данных не выявил связи между последовательностью изменений в антигенной детерминанте А и степенью тяжести РСВ-заболевания у детей, которые получали иммунопрофилактику паливизумабом и у которых развились РСВ-заболевание нижних отделов дыхательных путей.

Анализ 254 клинических изолятов, отобранных от пациентов, которым ранее не проводилась иммунопрофилактика паливизумабом, выявил замещения, ассоциированные с резистентностью к паливизумабу в двух изолятах (один с N262D и один с S275F), таким образом, частота мутаций, ассоциированных с резистентностью, составляет 0,79%.

**Иммуногенность** В исследовании IMpact-RSV антитела к паливизумабу во время первого курса терапии присутствовали приблизительно у 1% пациентов. Отмечалась транзиторная реактивность, с низким титром, исчезающая, несмотря на продолжение лечения (первый и второй сезоны), и не наблюдавшаяся у 55 из 56 младенцев во втором сезоне (в том числе у 2 пациентов с присутствовавшими титрами в течение первого сезона). В исследовании с участием пациентов с врожденными пороками сердца иммуногенность не оценивали. Формирование антител к паливизумабу также изучалось в четырех дополнительных исследованиях у 4337 пациентов (дети, рожденные на 35-й неделе беременности и ранее, в возрасте 6 месяцев и менее или в возрасте 24 месяцев или менее с бронхолегочной дисплазией или гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца были включены в эти иссле-

дования) и наблюдалось у 0–1,5% пациентов в различные моменты исследования. Не было выявлено взаимосвязи между присутствием антител к паливизумабу и возникновением побочных реакций. Таким образом, формирование антител к паливизумабу носит временный характер и не имеет клинического значения.

**Исследования с использованием лиофилизированного паливизумаба** В плацебо-контролируемом исследовании профилактики РСВ-инфекции у (IMpact-RSV) 1502 детей с высоким риском (1002 – Синагис; 500 – плацебо) 5 ежемесячных доз 15 мг/кг снизили частоту госпитализации, связанной с РСВ, на 55% (p<0,001). В группе плацебо частота госпитализации, связанной с РСВ, составила 10,6%. Исходя из этого, абсолютное снижение риска составляет 5,8%, это означает, что число нуждающихся в лечении пациентов с целью предотвращения госпитализации составляет 17. Тяжесть заболевания РСВ у детей, госпитализированных несмотря на профилактику паливизумабом, в отношении числа дней пребывания в ОИТ на 100 детей и дней искусственной вентиляции легких на 100 детей не изменялась.

В общей сложности 222 ребенка были привлечены к участию в двух отдельных исследованиях по изучению безопасности паливизумаба при применении во второй сезон подъема заболеваемости РСВ. Сто три (103) ребенка впервые ежемесячно получали инъекции паливизумаба, 119 детей получали паливизумаб в течение двух последовательных сезонов. В исследовании не обнаружено различий между группами в отношении иммуногенности. Однако, поскольку эффективность паливизумаба при введении пациентам в качестве второго курса лечения в течение последующего сезона подъема заболеваемости РСВ официально не изучалась в исследованиях, проводимых с этой целью, актуальность этих данных с точки зрения эффективности неизвестна.

В открытом проспективном исследовании фармакокинетических особенностей, безопасности и иммуногенности паливизумаба при введении 7 доз в течение одного сезона РСВ фармакокинетические данные указывали на достижение достаточных средних уровней паливизумаба у 18 детей, привлеченных к участию в исследовании. Транзиторный, низкий уровень антител к паливизумабу наблюдался у одного ребенка после второй дозы паливизумаба, снижавшийся до неопределяемых уровней после получения пятой и седьмой доз.

В плацебо-контролируемом исследовании с участием 1287 пациентов в возрасте ≤24 месяцев дети с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (639 – Синагис; 648 – плацебо) 5 ежемесячных доз препарата Синагис в 15 мг/кг снижали частоту госпитализаций по поводу инфекции РСВ на 45% (p=0,003) (исследования у пациентов с врожденными пороками сердца). Пациенты были равномерно распределены по группам в соответствии с типом патологии – пороки с цианозом и без цианоза. Частота госпитализации по поводу РСВ-заболеваний составила 9,7% среди пациентов группы плацебо и 5,3% среди пациентов группы Синагиса. Вторичные конечные точки свидетельствовали о достоверном уменьшении в группе Синагиса по сравнению с группой плацебо таких показателей, как общее число дней госпитализации, связанной с РСВ-заболеваниями (уменьшение на 56%, p=0,003), и количества дней РСВ-инфекции, когда пациенты нуждались в дополнительном обеспечении кислородом (уменьшение на 73%, p=0,014), на 100 детей.

В ходе ретроспективного наблюдательного исследования с участием маленьких детей с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца проведено сравнение по показателю частоты первичных серьезных нежелательных явлений (ПСНЯ: инфекция, аритмия и летальный исход) у детей одного возраста со сходным типом сердечной патологии и типом корректирующих операций на сердце, получавших (1009) и не получавших (1009) Синагис в качестве профилактики. Частота возникновения аритмии и летального исхода как ПСНЯ была сходной у детей, которым провели профилактику и у детей, которым не проводили профилактику. Частота возникновения инфекционных ПСНЯ у получавших профилактику детей была ниже по сравнению с детьми, не получавшими профилактики. Результаты исследования свидетельствуют о том, что у детей с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца, получавших профилактику Синагисом, не обнаружено повышенного риска возникновения серьезных инфекций, серьезных аритмий или смертельных случаев по сравнению с детьми, которым ее не проводили.

**Исследования по применению жидкого паливизумаба** Два клинических исследования были проведены с целью непосредственного сравнения жидких и лиофилизированных форм паливизумаба. В первом исследовании 153 недоношенных младенца получали обе формы препарата в различных последовательностях. Во втором исследовании 211 и 202 недоношенных младенца с хроническим заболеванием легких получали жидкую и лиофилизированную формы паливизумаба, соответственно. В двух дополнительных исследованиях жидкий паливизумаб использовался в качестве активного контроля (3918 детей) для оценки исследуемого моноклонального антитела для профилактики серьезного РСВ-заболевания у недоношенных младенцев или детей с падением артериального давления или гемодинамически значимой ИБС. Общая частота и характер нежелательных явлений, прекращения применения препарата в результате развития ИЯ и число летальных исходов, зарегистрированных в этих клинических исследованиях, соответствовали этим показателям, наблюдавшимся в программах клинической разработки лиофилизированной формы. Смертельные исходы были сочтены не связанными с применением паливизумаба, новых нежелательных реакций на препарат в этих исследованиях выявлено не было.

Недоношенные младенцы и дети с хронической болезнью легких недоношенных (ХБЛН): в это исследование, проводившемся в 347 центрах в Северной Америке, Европейском союзе и 10 других странах, участвовали пациенты в возрасте не более 24 месяцев с ХБЛН и недоношенные дети (рожденные на 35-й неделе беременности и ранее), возраст которых к моменту начала участия в исследовании составлял 6 месяцев или менее. Пациенты с гемодинамически значимым врожденным пороком сердца были исключены из набора в это исследование и изучались в другом исследовании. В этом исследовании пациенты были рандомизированы для получения 5 ежемесячных инъекций жидкого паливизумаба (N=3306) в дозе 15 мг/кг в качестве активного контроля для оценки исследуемого моноклонального антитела (N=3329). За пациентами велось наблюдение в течение 150 дней для определения безопасности и эффективности препарата. Девяносто девять процентов получавших паливизумаб пациентов завершили исследование, 97% получили все пять инъекций. Основной конечной точкой была частота госпитализаций, связанных с РСВ-заболеваниями. В группе паливизумаба по поводу РСВ были госпитализированы 62 из 3306 (1,9%) пациентов. Частота госпитализации, связанной с РСВ-заболеваниями, составила 28/723 (3,9%) у пациентов с ХБЛН и 34/2583 (1,3%) у недоношенных младенцев без ХБЛН.

Исследование 2 у пациентов с ХСН: в этом исследовании, проведенном в 162 центрах в Северной Америке, Европейском союзе и 4 других странах в течение двух сезонов РСВ, изучались пациенты в возрасте 24 месяца или менее с гемодинамически значимой ХСН. В этом исследовании пациенты были рандомизированы для получения 5 ежемесячных инъекций жидкого паливизумаба (N=612) в дозе 15 мг/кг в качестве активного контроля для оценки



исследуемого моноклонального антитела (N=624). Участники исследования были стратифицированы по типам сердечной патологии (с цианозом и прочие) и находились под наблюдением в течение 150 дней для определения безопасности и эффективности препарата. Десять семь процентов, получавших паливизумаб, завершили исследование, 95% – получили все пять инъекций. Основной конечной точкой было общее число нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений, вторичной конечной точкой была частота госпитализации, связанных с РСВ-заболеванием. Частота госпитализаций по поводу РСВ составила 16 из 612 (2,6%) пациентов в группе паливизумаба.

### Показания к применению

Синагис показан для профилактики тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, требующей госпитализации, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), у детей с высоким риском заражения РСВ:

- Дети, рожденные на 35-й неделе беременности или ранее, возраст которых к началу сезона подъема заболеваемости инфекцией РСВ составляет 6 месяцев или менее.
- Дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 мес.
- Дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца.

### Способ применения и дозы

#### Дозы

Рекомендуемая доза паливизумаба составляет 15 мг/кг массы тела с интервалом 1 месяц в течение предполагаемых периодов риска заболеваемости РСВ в сообществе. Объем (выраженный в мл) // паливизумаба // для введения с интервалами в один месяц = [масса тела пациента в кг] умноженная на 0,15.

По возможности первую инъекцию следует производить до начала сезона подъема заболеваемости РСВ. Последующие дозы следует вводить ежемесячно в течение всего сезона подъема заболеваемости РСВ. Эффективность Синагиса в дозе менее 15 мг/кг массы тела или при режиме дозирования реже, чем 1 раз в месяц в течение РСВ сезона, не установлена.

Большая часть опыта, включая опорные клинические исследования паливизумаба фазы III, была получена при 5 инъекциях в течение одного сезона. Имеются данные, хотя и ограниченные, о применении более чем 5 доз, поэтому польза с точки зрения защиты при применении более 5 доз не установлена.

Для снижения риска повторной госпитализации детям, получающим паливизумаб, госпитализированным с инфекцией РСВ, рекомендуется продолжать получать ежемесячные дозы паливизумаба в течение сезона РСВ.

Детям, перенесшим шунтирование сердца, рекомендуется вводить инъекцию паливизумаба в дозе 15 мг/кг массы тела сразу же по достижении стабильного состояния после операции для поддержания необходимой концентрации препарата в сыворотке крови. Последующие дозы должны вводиться ежемесячно в течение остальной части подъема заболеваемости РСВ у детей, которые продолжают подвергаться высокому риску инфекции РСВ.

#### Способ применения

Паливизумаб вводят внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра. Ягодичную мышцу не следует часто использовать для проведения инъекций из-за риска повреждения седалищного нерва. Инъекцию следует проводить в стандартных асептических условиях. Если объем дозы превышает 1 мл, то препарат вводят в виде нескольких доз.

### Побочные действия

Наиболее серьезными нежелательными реакциями, возникающими при применении паливизумаба, являются анафилаксия и другие острые реакции повышенной чувствительности. Часто возникающими реакциями, возникающими при применении паливизумаба, являются лихорадка, сыпь и реакции в месте введения препарата.

Нежелательные реакции, как клинические, так и отклонения лабораторных показателей, представлены по классам систем органов и частоте возникновения (*очень часто*:  $\geq 1/10$ ; *часто*: от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ; *нечасто*: от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ; *редко*: от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), о которых сообщалось в течение клинических исследований у недоношенных детей, детей с бронхолегочной дисплазией, а также у детей с врожденными пороками сердца.

Нежелательные реакции идентифицируются в ходе пострегистрационного наблюдения, а сообщения о них поступают добровольно от пациентов из популяции неопределенного размера; не всегда возможно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с воздействием паливизумаба. Частота возникновения этих «нежелательных реакций», приведенная в таблице ниже, оценивалась с использованием данных о безопасности, полученных в двух регистрационных клинических исследованиях. Частота этих реакций по результатам исследований не выявила различий между группами, получавшими паливизумаб и плацебо, а реакции не были связаны с применяемым препаратом.

Нежелательные эффекты у детей по данным клинических исследований* и пострегистрационных сообщений		
Класс системы органов MedDRA	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Неизвестно	Анафилаксия, анафилактический шок (в некоторых случаях зарегистрирован летальный исход)
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	Судороги
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Апноэ
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто Нечасто	Сыпь Крапивница
Общие расстройства и реакции в месте введения препарата	Очень часто Часто	Лихорадка Реакция в месте введения препарата

#### Пострегистрационный опыт

Были оценены серьезные спонтанные побочные реакции в пострегистрационном периоде, отмеченные при лечении паливизумабом в период 1998 и 2002 гг., охватывающие четыре сезона подъема заболеваемости РСВ. В общей сложности зарегистрированы 1291 серьезных явлений при применении паливизумаба по назначению и продолжительности терапии в один сезон. Появление нежелательных реакций происходило после шестой дозы или позже только в 22 из этих случаев (15 случаев после шестой дозы, 6 случаев после седьмой дозы и 1 случай после восьмой дозы).

Эти нежелательные реакции схожи по характеру с симптомами после первых пяти доз.

График получения паливизумаба и нежелательные реакции контролировались в группе из приблизительно 20 000 младенцев, отслеживаемых в реестре пациентов в период с 1998 по 2000 гг. В этой группе 1250 включенных в исследование младенцев получили по 6 инъекций, 183 младенца по 7 инъекций и 27 по 8 или 9 инъекций. Нежелательные реакции, наблюдавшие-

ся у пациентов после шестой или последующих доз, были сходными по характеру и частоте с таковыми после 5 первых доз.

В ходе наблюдательного, пострегистрационного исследования с использованием базы данных наблюдалось небольшое увеличение частоты астмы среди недоношенных детей, получавших паливизумаб; однако причинно-следственная связь с применением препарата была неясна.

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ или к другим человеческим моноклональным антителам.

### Лекарственные взаимодействия

Официальные исследования по изучению взаимодействий паливизумаба с другими лекарственными средствами не проводились. В ходе клинического исследования III фазы IMpract-RSV с участием недоношенных детей и детей с бронхолегочной дисплазией доли пациентов в группах, получавших плацебо и паливизумаб одновременно с вакцинами для профилактики детских инфекций, гриппозной вакциной, бронхорасширяющими средствами и кортикостероидами, были сходными и дополнительного увеличения числа нежелательных реакций среди пациентов, получающих эти средства, не наблюдалось.

В связи с тем, что моноклональные антитела являются специфичными только в отношении РСВ, предполагается, что паливизумаб не должен препятствовать развитию иммунитета при вакцинации.

Паливизумаб может взаимодействовать с иммунологическими диагностическими РСВ-тестами, например тестами, основанными на количественном определении антигена. Дополнительно паливизумаб угнетает репликацию вируса в культуре клеток, поэтому может также влиять на пробы с использованием вирусной культуры. Паливизумаб не влияет на тесты, которые основываются на полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой. Взаимодействие с лабораторными тест-системами может привести к ложно-негативным результатам диагностики РСВ. Таким образом, при принятии клинических решений результаты диагностических тестов следует рассматривать с учетом клинических данных.

### Особые указания

После введения паливизумаба зарегистрированы аллергические реакции, включая очень редкие случаи анафилаксии и анафилактического шока. В некоторых случаях зарегистрирован летальный исход.

Лекарственные средства для лечения тяжелых реакций гиперчувствительности, включая анафилаксию и анафилактический шок, должны быть доступны для немедленного применения после введения паливизумаба.

Среднетяжелое или тяжелое острое инфекционное заболевание или лихорадочное состояние может быть причиной задержки начала применения паливизумаба, если только, по мнению врача, отказ от препарата не представляет большого риска. Легкое лихорадочное состояние, как, например, легкая инфекция верхних дыхательных путей, обычно не является причиной задержки применения паливизумаба.

Паливизумаб следует назначать с осторожностью пациентам с тромбоцитопенией или любыми другими нарушениями системы свертывания крови.

Эффективность паливизумаба при введении пациентам в качестве второго курса лечения в течение последующего сезона подъема заболеваемости РСВ официально не изучалась в исследованиях, проводимых с этой целью. Возможный риск усиления инфекции РСВ в сезон, следующий за сезоном, в котором пациенты проходили лечение паливизумабом, не был окончательно исключен из исследований, проведенных с этой целью.

#### Фертильность, беременность и период грудного вскармливания

Соответствующих исследований не проводилось. Препарат не предназначен для применения у взрослых. Данные о влиянии на фертильность, беременность и период грудного вскармливания отсутствуют.

### Передозировка

В клинических исследованиях трое детей получили дозу выше 15 мг/кг не приводило к появлению каких-либо медицинских последствий. Эти дозы составили 20,25 мг/кг, 21,1 мг/кг и 22,2 мг/кг. Появление каких-либо медицинских последствий не зарегистрировано.

По данным пострегистрационного опыта сообщалось о передозировке до 85 мг/кг, и в некоторых случаях побочные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, не отличались от наблюдавшихся после применения препарата в дозе 15 мг/кг. В случае передозировки рекомендовано наблюдение за пациентом на предмет выявления каких-либо признаков или симптомов нежелательных реакций и немедленное проведение симптоматической терапии при их появлении.

### Форма выпуска и упаковка

Раствор для внутримышечного введения, 50 мг, 100 мг.

По 0,5 мл или 1 мл (номинальный объем) препарата во флаконе из прозрачного, бесцветного стекла типа I (Евр. Фарм.) объемом 3 мл, укупоренном хлорбутиловой пробкой с тefлоновым покрытием и лакированным алюминиевым обжимным колпачком с полипропиленовой крышечкой. По одному флакону в пластиковом контейнере, по одному пластиковому контейнеру вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках в пачке картонной.

### Условия хранения

Хранить при температуре от 2 до 8°C. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения** 3 года. Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек** По рецепту

### Производитель

Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко. КГ, Германия/  
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany

### Упаковщик

Эбви С.р.л., Италия/AbbVie S.r.l., Italy

### Владелец регистрационного удостоверения

Эбви Биофармасьютикалс ГмБХ, Швейцария/  
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland

**Адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающий претензии (предложения) от потребителей по качеству лекарственного средства и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:**

Представительство компании AbbVie Biopharmaceuticals GmbH в Республике Казахстан:

г. Алматы, 050044, ул. Сатпаева 30А/1, ЖК «Тенгиз Тауэрс», 97 офис

Тел.: +7 (727) 222-14-18. Факс: +7 (727) 398-94-88

Эл. адрес: kz\_ppd\_pv@abbvie.com.

РОО «Казахстанский Альянс Медицинских Организаций»  
Казахский медицинский университет непрерывного образования  
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»  
ОО «Ассоциация специалистов респираторной медицины»  
Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК  
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

# XII Международный Конгресс 2019 «Человек и Лекарство – Казахстан»

3 апреля



**Кызылорда**

5 апреля



**Атырау**

10 апреля



**Семей**

12 апреля



**Павлодар**

17 апреля



**Петропавловск**

19 апреля



**Костанай**

24 апреля



**Усть-Каменогорск**

26 апреля



**Караганда**

15 мая



**Уральск**

17 мая



**Актобе**

## Направления Конгресса:

кардиология,  
пульмонология,  
эндокринология,  
гастроэнтерология,  
неврология, терапия,  
педиатрия

Конгресс-оператор:

